



1,2,3-Trichloropropan

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

1,2,3-Trichloropropane

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

MAŁGORZATA KUCHARSKA

<https://orcid.org/0000-0001-6885-123x>

e-mail: malgorzata.kucharska@umed.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS	0,16 mg/m ³ (0,026 ppm)
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową (substancja powoduje ostrą toksyczność przez skórę, co wskazuje na znaczny wychwyt ogólnoustrojowy po narażeniu przez skórę)
Carc. 1B	działanie rakotwórcze kategorii 1B (klasyfikacja zgodna z wykazem klasyfikacji CLP)
Ft (Repr. 1B)	substancja działająca szkodliwie na rozrodczość, kategoria 1B

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18-20.10.2023 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 25.06.2024 r.

Streszczenie

1,2,3-Trichloropropan (TCP) to bezbarwna lub jasnożółta ciecz, słabo rozpuszczalna w wodzie, o słodkim, wyraźnym zapachu. Substancja wytwarzana jest głównie jako produkt uboczny lub pośredni przy produkcji innych związków chłoroorganicznych i nie występuje naturalnie w środowisku. Obecnie TCP jest stosowany jako surowiec lub półprodukt w syntezie innych substancji chemicznych. W warunkach narażenia zawodowego kontakt z 1,2,3-trichloropropanem może nastąpić poprzez układ oddechowy i skórę. Dane dotyczące ostrej toksyczności TCP u ludzi po narażeniu drogą pokarmową i inhalacyjną wskazują na hepato- i neurotoksyczne działanie substancji. Substancja działa też drażniąco na oczy, górne drogi oddechowe i skórę. Badania na zwierzętach wskazały na zwiększenie liczby zachorowań na raka o różnym umiejscowieniu, a także upośledzenie płodności samic. 1,2,3-Trichloropropan prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego i szybko jest rozprowadzany po całym organizmie. Związek jest metabolizowany w wątrobie i wydalany w postaci metabolitów głównie z moczem, częściowo z wydychanym powietrzem i w kale. Za skutek krytyczny działania

¹ Wartość NDS 1,2,3-trichloropropanu została w dniu 25.06.2024 r. przyjęta na 108. 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 124) 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 Opracowano i wydano na podstawie wyników 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.

1,2,3-trichloropropanu przyjęto przerost dróg żółciowych, który można uznać za wczesny objaw rakotwórczości. Wyliczenia wartości NDS oparto na wynikach dwuletniego badania toksyczności przewlekłej i rakotwórczości prowadzonego na szczurach narażanych drogą pokarmową. Przyjęta wartość NDS na poziomie $0,16 \text{ mg/m}^3$ powinna zabezpieczyć pracownika przed działaniem układowym, a jednocześnie ryzyko pojawienia się nowotworu jamy ustnej pozostaje na tolerowanym poziomie $1,3 \times 10^{-3}$. Brak było podstaw do przyjęcia najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny pracy, będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: 1,2,3-trichloropropan, TCP, toksyczność, rakotwórczość, narażenie zawodowe, NDS.

Abstract

1,2,3-Trichloropropane (TCP) is a colourless or light yellow liquid, slightly soluble in water, with a sweet, distinct odor. The substance is mainly produced as a by-product or intermediate in the production of other organochlorine compounds and does not occur naturally in the environment. Currently, TCP is used as a raw material or intermediate in the synthesis of other chemicals. Under occupational exposure conditions, contact with 1,2,3-trichloropropane may occur through the respiratory system and skin. Data on the acute toxicity of TCP in humans after oral and inhalation exposure indicate hepato- and neurotoxic effects of the substance. The substance is also irritating to the eyes, upper respiratory tract and skin. Animal studies have shown an increase in cancers of various locations, as well as impaired female fertility. 1,2,3-Trichloropropane is almost completely absorbed from the gastrointestinal tract and is quickly distributed throughout the body. The compound is metabolized in the liver and excreted as metabolites mainly in urine, partly in exhaled air and feces. The critical effect of 1,2,3-trichloropropane was considered to be hypertrophy of the bile ducts, which can be considered as an early sign of carcinogenicity. The calculations MAC value was based on a 2-year chronic toxicity and carcinogenicity study conducted on rats exposed via oral route. The adopted MAC-TWA value of 0.16 mg/m^3 should protect the employee from systemic effects, while the risk of oral cancer remains at a tolerable level of 1.3×10^{-3} . There was no basis for adopting the maximum permissible instantaneous concentration (MAC-STEL) or the Biological Exposure Index (BEI). This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: 1,2,3-trichloropropane, TCP, toxicity, carcinogenicity, occupational exposure, MAC.

Adres do korespondencji/Contact details: Małgorzata Kucharska, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Katedra i Zakład Toksykologii, ul. J. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: malgorzata.kucharska@umed.lodz.pl

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

1,2,3-Trichloropropan (TCP) to chlorowana pochodna propanu. W czystej postaci jest to przezroczysta, bezbarwna lub jasnożółta ciecz, słabo rozpuszczalna w wodzie, o słodkim, wyraźnym zapachu. Związek ten nie występuje naturalnie w środowisku, wytwarzany jest głównie jako produkt uboczny lub pośredni przy produkcji innych związków chloroorganicznych (ATSDR 2021; ECHA 2022; PubChem 2023; WHO 2003).

W Unii Europejskiej 1,2,3-trichloropropan ma zharmonizowaną klasyfikację zamieszczoną 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 oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31 grudnia 2008 r. (Dz. Urz. WE L 353, 1–1355 ze zm.), zwanego rozporządzeniem CLP. Klasyfikację i oznakowanie TCP przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 1.

Omawiana substancja znajduje się na kandydackiej liście substancji wzbudzających szczególnie duże obawy (SVHC) w Unii Europejskiej. TCP został włączony na listę na podstawie artykułu 57a i 57c rozporządzenia WE 1907/2006 ze względu na działanie rakotwórcze (Carc. 1B) i szkodliwe działanie na rozrodczość (Repr. 1B), (ECHA 2023a; Komisja Europejska 2022).

Tabela 1. Klasyfikacja i oznakowanie 1,2,3-trichloropropanu (TCP) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP)

Table 1. Classification and labelling of 1,2,3-trichloropropane (TCP) according to Regulation of the European Parliament and of the Council No. 1272/2008 (CLP)

Numer indeksowy	Nazwa chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie			Uwagi
		klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
602-062-00-X	1,2,3-trichloropropane	Carc. 1B Repr. 1B Acute Tox. 4* Acute Tox. 4* Acute Tox. 4*	H350 H360F*** H332 H312 H302	GHS08 GHS07 Dgr	H350 H360F*** H332 H312 H302		D

Objaśnienia:

Carc. 1B Działanie rakotwórcze, kategoria 1B.

Repr. 1B Działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria 1B.

Acute Tox. 4 Toksyczność ostra, kategoria 4.

H302 Działa szkodliwie po połknięciu.

H312 Działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.

H332 Działa szkodliwie w następstwie wdychania.

H350 Może powodować raka.

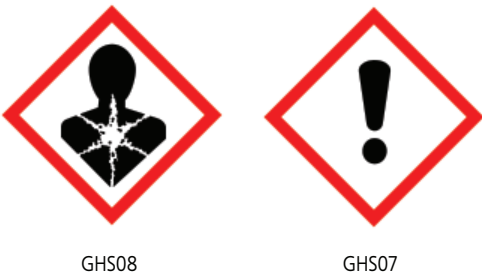
H360F Może działać szkodliwie na płodność.

Dgr hasło ostrzegawcze: „niebezpieczeństwo”.

Uwaga D niektóre substancje, które są skłonne do samorzutnej polimeryzacji lub rozkładu, są generalnie wprowadzane do obrotu w stabilizowanej postaci. Jest to postać, w jakiej są one wymienione w części 3. Jednakże takie substancje są czasem wprowadzane do obrotu w postaci niestabilizowanej. W tym przypadku dostawca musi podać na etykiecie nazwę substancji, a następnie wyraz „niestabilizowany”.

* minimum klasyfikacji dla danej kategorii.

*** Zgodnie z kryteriami ogólny zwrot określający rodzaj zagrożenia można zastąpić zwrotem określającym konkretny skutek działania: „Może działać szkodliwie/Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki”.



Rycina 1. Kody haseł ostrzegawczych: GHS08 – wskazujący zagrożenia dla zdrowia – substancje rakotwórcze/mutagenne, GHS07 – wskazujący zagrożenia dla zdrowia – substancje drażniące. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Figure 1. Signal word codes: GHS08 – indicating health hazards – carcinogenic/mutagenic substances, GHS07 – indicating health hazards – irritant substances. The pictograms specified in EC Regulation No. 1272/2008 (CLP) have a black symbol on a white background with a red border, wide enough to be clearly visible

Ogólna charakterystyka 1,2,3-trichloropropanu (ECHA 2023a; IUPAC 2023; PubChem 2023):

- nazwa chemiczna 1,2,3-trichloropropan
 - wzór sumaryczny C₃H₅Cl₃
 - wzór strukturalny
-
- nazwa w rejestrze CAS 1,2,3-trichloropropane
 - numer w rejestrze CAS 96-18-4
 - numer w rejestrze WE 202-486-1
 - numer indeksowy (EC) 602-062-00-X

- synonimy: trichloropropan;
trichlorek allilu;
trichlorohydryna glicerolu;
trichlorohydryna
- współczynniki przeliczeniowe
(20°C, 1013 hPa): 1 ppm = 6,12 mg/m³;
1 mg/m³ = 0,163 ppm.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 1,2,3-trichloropropanu:

- masa cząsteczkowa 147,43 g/mol
- temperatura wrzenia 156,85°C
- temperatura topnienia -14,7°C
- gęstość (20°C) 1,3889 g/cm³
- gęstość względna (woda = 1) 1,39
- prężność par w temp. 20°C 0,29 kPa
- gęstość względna par (powietrze = 1) 5,08
- temperatura zapłonu (zamknięty tygiel) 73,3°C
- temperatura zapłonu (otwarty tygiel) 82,2°C
- temperatura samozapłonu 304°C
- granice stężeń wybuchowych 3,2 ÷ 12,6%
- współczynnik podziału n-oktanol/woda (25°C) 2,27
- lepkość (20°C) $2,5 \cdot 10^{-4}$ mPa · s
- współczynnik załamania światła (20°C) 1,4852
- napięcie powierzchniowe (20°C) $3,77 \cdot 10^{-2}$ N/m
- rozpuszczalność w wodzie (20°C) 1,00 g/l (1,75 g/l w temp. 25°C)
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: słabo rozpuszczalny w tetrachloru węgla, rozpuszczalny w etanolu, eterze dietylowym, bardzo dobrze rozpuszczalny w chloroformie.

1,2,3-Trichloropropan w temperaturze pokojowej pozostaje substancją umiarkowanie łatwopalną, natomiast w podwyższonej temperaturze (powyżej 71°C) ulega rozkładowi z uwolnieniem chlorowodoru i fosgeny. Gwałtownie reaguje ze środkami silnie utleniającymi, żrącymi i aktywnymi metalami, co może prowadzić do pożaru i eksplozji (ATSDR 2021; ECHA 2022; WHO 2003).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Otrzymywanie

1,2,3-Trichloropropan można wytwarzać poprzez chlorowanie propylenu (Lewis 2007). Inne opisane metody wytwarzania TCP polegają na reakcji chloru z chlorkiem allilu, reakcji chlorku tionylu z gliceryną lub reakcji pentachloru fosforu z 1,3- lub 2,3-dichloropropanolem (NIOSH 1981; Williams 1949). TCP powstaje w znaczących ilościach jako produkt uboczny przy produkcji innych substancji chemicznych, w tym dichloropropenu (środka do fumigacji gleby i środka nicieniobójczego), chlorohydryny propylenu, tlenku propylenu, epichlorohydryny itp. (Baier i in. 1987; NIOSH 1981).

W USA w 2000 r. roczna produkcja TCP powstającego jako produkt uboczny przy wytwarzaniu epichlorohydryny była szacowana na 9000 ÷ 14 000 ton, zaś na całym świecie – na mniej niż około 50 000 ton (Moorman i in. 2000; WHO 2003). 1,2,3-Trichloropropan jest substancją pochodzenia antropogenicznego (ATSDR 2021; ECHA 2022).

Zastosowanie

W przeszłości 1,2,3-trichloropropanu używano jako rozpuszczalnika farb i lakierów, środka czyszczącego i odtłuszczającego oraz czynnika konserwującego (Lewis 2007; NIOSH 1981). Obecnie związek ten stosuje się jako półprodukt w syntezie innych substancji chemicznych, np. ciekłych polimerów polisulfonowych, pestycydów oraz jako środek sieciujący w syntezie polisiarczków i heksafluoropropylenu. Wymienione procesy produkcyjne zazwyczaj zachodzą w systemach zamkniętych, przez co narażenie podczas stosowania i wytwarzania substancji jest ograniczone (IARC 1995; PubChem 2023; Skowroń 2009; WHO 2003).

Narażenie zawodowe

Narażenie w populacji generalnej na 1,2,3-trichloropropan może wiązać się ze spożyciem skażonej żywności i wody. W warunkach narażenia zawodowego do kontaktu najczęściej dochodzi drogą inhalacyjną lub dermalną podczas produkcji lub stosowania tej substancji.

Według badań amerykańskich w latach 1981-1983 w Stanach Zjednoczonych na działanie TCP było narażonych 492 pracowników (Skowroń

2009). W kolejnych latach Brock i Carroll (1985) badali narażenie m.in. na TCP osób zatrudnionych w zakładach chemicznych w USA. Stwierdzono, że maksymalne stężenie chwilowe 1,2,3-trichloropropanu wyniosło 17 mg/m^3 , jednakże na większości badanych stanowisk pracy stężenia TCP zwykle nie przekraczały wartości $0,61 \text{ mg/m}^3$ (Brock, Carroll 1985; ECHA 2022; WHO 2003).

1,2,3-Trichloropropan został zarejestrowany w Europejskiej Agencji Chemikaliów zgodnie z REACH przez czterech producentów/importerów z dwóch krajów europejskich (Francji i Niemiec) jako używany w ilościach $1 \div 10\,000$ ton rocznie (ECHA 2022; 2023a). Można oczekiwać, że narażenie podczas produkcji TCP będzie mniejsze niż w przypadku stosowania go jako półprodukt lub też używania produktów zawierających TCP. Związane jest to z prowadzeniem procesów produkcji TCP w systemach zamkniętych (ATSDR 2021).

W Polsce do Centralnego rejestru danych o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym lub mutagennym

prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy narażenie na 1,2,3-trichloropropan zgłoszono w 2012 r. (IMP 2023a). Było to zgłoszenie z nieistniejącego już zakładu chemicznego ZACHEM i obejmowało ono stanowiska na liniach produkcyjnych. W latach 2013-2015 nie zgłaszano narażenia zawodowego na omawianą substancję, a kolejne wpisy w Centralnym rejestrze pojawiły się w 2016 r., przy czym zgłoszeń dokonywały laboratoria działające w ramach uczelni wyższych, instytutów naukowo-badawczych i inspekcji sanitarnej. Zestawienie danych dotyczących narażenia na TCP na przestrzeni lat przedstawiono w tabeli 2.

Jak wynika z danych zawartych w tabeli 2, od 2012 r. zmieniła się liczba i struktura demograficzna narażonych osób. Ostatnie dostępne informacje (z 2022 r.) pokazują, że w narażeniu na TCP pracuje 20 osób, z czego większość stanowią kobiety, szczególnie do 45. roku życia.

Zgodnie z danymi zgromadzonymi w Centralnym rejestrze chorób zawodowych w latach 2012-2021 nie zgłoszono choroby zawodowej w wyniku narażenia na 1,2,3-trichloropropan (IMP 2023b).

Tabela 2. Narażenie na 1,2,3-trichloropropan w Polsce w latach 2012-2022 (IMP 2023a)

Table 2. Exposure to 1,2,3-trichloropropane in Poland in 2012-2022 (IMP 2023a)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet		Łączna liczba narażonych
				razem	do 45 lat	
2012	1	1	59	0	0	59
2013	–	–	–	–	–	–
2014	–	–	–	–	–	–
2015	–	–	–	–	–	–
2016	1	1	4	6	3	10
2017	2	2	4	11	6	15
2018	2	2	2	5	5	7
2019	1	1	1	6	1	7
2020	3	3	3	10	6	13
2021	2	2	2	10	6	12
2022	4	5	5	15	10	20

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i podostra

W dostępnym piśmiennictwie opisane są przypadki przypadkowego lub intencjonalnego spożycia 1,2,3-trichloropropanu (TCP) przez ludzi. Han (2010) opisał zatrucie TCP człowieka, który świadomie wypił $10 \div 15$ ml tej substancji. Był to 45-letni rolnik z Chin, w wywiadzie odnotowano nieleczone przewlekłe zapalenia wątroby typu C i ponad 10-letnie spożywanie alkoholu. Pacjent trafił do szpitala po 27 h od spożycia substancji z nudnościami, zaburzeniem świadomości, wybroczynami i gorączką. Po przeprowadzeniu szeregu badań medycznych (m.in. pomiaru stężenia TCP we krwi, które wyniosło 7,5 mg/l) stwierdzono ostre zatrucie TCP i zapalenie wątroby typu C. U pacjenta pomimo zastosowanego leczenia odnotowano szybko postępujące pogorszenie funkcji wątroby wraz z niewydolnością układu krzepnięcia, krwotokiem, podwyższonym poziomem amoniaku we krwi, zaburzeniami zachowania oraz anurią (bezmoczem). Rokowania lekarzy nie dawały szans na wyzdrowienie, na skutek czego rodzina zabrała chorego ze szpitala, a jego dalsze losy pozostały nieznane.

Kolejny opisany w literaturze przypadek dotyczył 56-letniej zdrowej kobiety, która przypadkowo spożyła około 20 ml TCP. W wyniku spożycia wystąpiły u niej nudności, wymioty, zawroty głowy oraz utrata przytomności, a kobieta trafiła do szpitala. Stężenie TCP we krwi wyniosło 9,4 mg/ml. U kobiety rozwinęła się żółtaczka i encefalopatia wątrobowa, co zgodne było z ostrą niewydolnością wątroby. Enzymy wątrobowe osiągnęły szczytowe stężenie w 4. dniu po zatruciu. Kobieta odzyskała przytomność w 12. dniu od przyjęcia, a w 24. dniu została wypisana ze szpitala. Dalsze leczenie za pomocą hemoperfuzji, wymiany osocza, a także stosowania profilaktycznych antybiotyków trwało 6 miesięcy i pozwoliło na powrót pacjentki do zdrowia (ECHA 2022; Liu i in. 2012a).

Mi i in. (2013) opisali odmienny przypadek zatrucia TCP, tym razem narażenie nastąpiło drogą inhalacyjną w warunkach pracy zawodowej. Pracownik budowlany zajmował się malowaniem ścian w pomieszczeniu zamkniętym 8 h dziennie przez 6 dni bez żadnych środków ochrony osobistej. Pracownik używał płynnego lakieru, którego opary podrażniły mu oczy i gardło. Po 6 dniach zgłosił

się do lekarza z objawami zatrucia, tj. nudnościami, wymiotami, bólem głowy, a także podwójnym widzeniem oraz przerywanym snem. Stężenie TCP we krwi pacjenta wyniosło 7,6 ng/ml, nie zgłoszono pomiarów innych związków we krwi. Rezonans magnetyczny wykazał symetryczne, rozproszone zmiany w istocie białej mózgu w obszarach podkorowych i okołokomorowych oraz w torebkach wewnętrznych. U pacjenta zdiagnozowano leukoencefalopatię toksyczną wywołaną przez TCP. Leczenie pozwalające na powrót do normalnego życia trwało 6 miesięcy (ECHA 2022; Mi i in. 2013).

Li i in. (2023) również opisali przypadki zatrucia TCP drogą inhalacyjną u dwóch młodych osób mających kontakt z farbą przemysłową, zawierającą prawdopodobnie tę substancję. Pierwszy przypadek dotyczył 20-letniego studenta inżynierii chemicznej z Chin, stosującego przez 1 h farbę o ostrym zapachu w niewentylowanym pomieszczeniu. Mężczyzna nie stosował żadnych środków ochrony osobistej. Następnego dnia pojawiły się u niego objawy zatrucia, takie jak ucisk w klatce piersiowej i wzdęcie brzucha, zaś po 4 dniach rozwinęła się żółtaczka. Obecność TCP we krwi potwierdzono za pomocą jakościowych testów toksykologicznych. W kolejnych dniach pojawiły się nudności i wymioty, a badania laboratoryjne wykazały znacznie podwyższone wartości parametrów wątrobowych (takich jak: całkowita bilirubina – TBIL, bilirubina bezpośrednia – DBIL, aminotransferaza alaninowa – ALT, aminotransferaza asparaginianowa – AST itp.). Po 73 dniach leczenia pacjent został wypisany w stanie dobrym, a wyniki badań laboratoryjnych mieściły się w normie. W drugim przypadku zatruciu uległ 18-letni robotnik narażony na działanie farby przemysłowej, pracujący przez 3 dni po 8 h dziennie bez stosowania środków ochrony indywidualnej. U pacjenta wystąpił ucisk w klatce piersiowej, zaś w 4. dniu rozwinęła się żółtaczka i pojawił się brak apetytu. Jakościowe testy toksykologiczne wykazały obecność TCP we krwi. Pacjent miał gorączkę, a posiew krwi wykazał sepsę wywołaną *Staphylococcus epidermidis*. Szczytowa wartość bilirubiny całkowitej osiągnęła poziom 437,1 $\mu\text{mol/l}$. Biopsja wątroby przeprowadzona w 68. dniu wykazała zmiany w zrazikach wątrobowych, martwicę hepatocytów, liczne neutrofile, nacieki limfocytów i eozynofiliów w obszarze wrotnym oraz cholestazę wewnątrzwątrobową. Obaj pacjenci wrócili do pełnego zdrowia rok po zatruciu (Li i in. 2023).

W literaturze opisano także inne przypadki ostrych zatruc TCP u ludzi, jednak w doniesieniach tych zabrakło informacji o okolicznościach, w jakich doszło do zatrucia, czasie narażenia, stężeniach w powietrzu itp. *Liu* i in. (2012b) przeanalizowali 18 przypadków zatruc w Chinach, prawdopodobnie po narażeniu inhalacyjnym. U wszystkich pacjentów stwierdzono obecność TCP w surowicy w stężeniach $39,0 \div 310,0$ ng/ml. Ponadto obserwowano objawy ze strony układu oddechowego, takie jak ucisk w klatce piersiowej (u 13 osób), suchość i ból gardła (7 osób), kaszel i katar (2 osoby). Częściej pojawiały się dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak: ból brzucha (18), nudności i wymioty (14). Tylko u 1 z 18 pacjentów stwierdzono uszkodzenie wątroby. We wszystkich przypadkach zatrucia obserwowano objawy toksycznej neuropatii obwodowej, takie jak drętwienie kończyn (18), palący ból dystalnych kończyn dolnych (14), symetryczna skarpetkowa dysfunkcja czucia bólu, dotyku i wibracji kończyn dolnych (13), zmniejszona siła mięśni (7) i inne (m.in. zmęczenie). We wszystkich przypadkach (18) w badaniach krwi stwierdzono występowanie nietypowych mikrojąder w limfocytach.

Dane dotyczące ostrej toksyczności TCP u ludzi po narażeniu drogą pokarmową i inhalacyjną wskazują na hepato- i neurotoksyczne działanie substancji. Tylko w przypadku opisanym przez *Liu* i in. (2012a) można powiązać skutki zatrucia z ilością (20 ml TCP) przyjętej substancji (dawka). Przypadek zatrucia opisany przez *Hana* (2010) budzi wątpliwości co do przebiegu zdarzenia i nie można wykluczyć innych czynników wpływających na obserwowane skutki zatrucia. W pozostałych wypadkach brak jest danych ilościowych, szczególnie w zatruciach drogą inhalacyjną, nie można też wykluczyć udziału innych potencjalnych substancji toksycznych dla wątroby lub układu nerwowego (*Liu* i in. 2012b).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień dotyczących ostrej toksyczności dermalnej u ludzi. Jednak opisane wcześniej przypadki zatrucia inhalacyjnego przez osoby niestosujące żadnych ochron osobistych w czasie pracy mogą również być wywołane przez kontakt TCP przez skórę. Niemniej udział narażenia dermalnego pozostaje w tych przypadkach nieznany (*Li* i in. 2023; *Liu* i in. 2012b; *Mi* i in. 2013).

Ruth (1986) zebrał dostępne informacje na temat progu zapachowego i stężenia drażniącego dla

około 450 substancji. Na podstawie tego przeglądu można stwierdzić, że TCP działa na człowieka drażniąco przy stężeniu 300 mg/m^3 , a jego zapach jest określany jako silny i gryzący.

W innym badaniu na podstawie wyniku 15-minutowego narażenia 12 osób na opary 1,2,3-trichloropropanu o stężeniu 610 mg/m^3 (100 ppm) opisano działanie tej substancji jako drażniące dla oczu i gardła. Najwyższe stężenie, jakie większość badanych uznała za tolerowane przy 8-godzinny narażeniu, wynosiło około 300 mg/m^3 (50 ppm), (ECHA 2022; *Silverman* i in. 1946).

Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania podprzewlekłego i przewlekłego 1,2,3-trichloropropanu u ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień na temat badań epidemiologicznych dotyczących narażenia tylko na 1,2,3-trichloropropan. Jednak *Brender* i in. (2014) przeprowadzili badania wpływu chlorowanych rozpuszczalników (m.in. TCP) emitowanych z zakładów przemysłowych na występowanie wad wrodzonych u potomstwa matek zamieszkających w ich pobliżu. W przypadku narażenia na TCP stwierdzono istotny wzrost ryzyka wystąpienia rozszczepu kręgosłupa oraz wad przegrody serca. Szczegółowe dane opisujące te badania przedstawiono w podrozdziale „Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u ludzi”.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i podostra

U zwierząt doświadczalnych zaobserwowano działania niepożądane 1,2,3-trichloropropanu (TCP) po podaniu substancji *per os*, drogą inhalacyjną i dermalną. Wartości LD_{50} po podaniu dożołądkowym wahały się $120 \div 505 \text{ mg/kg mc.}$ (w zależności od płci, rasy itp.), podczas gdy wartości po narażeniu przez skórę wynosiły 860 mg/kg mc. dla szczurów obu płci, 516 mg/kg mc. dla samców i samic królików i aż 2457 mg/kg mc. dla samców królików. Po inhalacji wartości LC_{50} dla szczurów i myszy

wynosiły około 3000 mg/m³. Objawy ostrego zatrucia 1,2,3-trichloropropanem (niezależnie od drogi podania) obejmowały: duszność, letarg, ataksję, opadanie powiek, wielomocz, zmianę zabarwienia moczu, sinicę, biegunkę, zjeżoną sierść, łzawienie, ślinienie, wydzielinę z oczu i nosa, rozszerzenie lub zwężenie źrenic, zmętnienie rogówki oraz uszkodzenie wątroby i nerek.

Droga pokarmowa

Badania toksyczności ostrej 1,2,3-trichloropropanu na zwierzętach prowadzono w drugiej połowie XX w. w różnych ośrodkach naukowych. Eksperymentom poddawano takie zwierzęta, jak szczury, myszy, króliki i kawie domowe, jednak wiarygodność badań jest niska. Często nie można stwierdzić, na jakiej grupie zwierząt prowadzono eksperyment (rasa, płeć, liczba osobników) oraz czy dawka była pojedyncza, czy powtarzana itp. Uzyskane w ten sposób wyniki wykazują duży rozrzut. I tak np. wartość LD₅₀ wyniosła 150 mg/kg mc. w przypadku podania TCP głodzonemu szczurom (Albert 1982), a w innym badaniu – 505 mg/kg mc. w badaniach na szczurach niegłodzonych (Shcherban, Pitenko 1976), (tab. 3). U szczurów obserwowano objawy ze

strony układu nerwowego, takie jak zjeżenie sierści, ślinienie się, zmniejszenie sprawności ruchowej oraz śpiączkę poprzedzającą padnięcie zwierzęcia. Ponadto w badaniach patomorfologicznych narządów wewnętrznych stwierdzono krwotoki, głównie w wątrobie i w nerkach (ATSDR 2021).

Wiarygodne badania wykonane zgodnie z GLP (Monsanto Company 1985a; Shell Development Company 1980a) również nie dają spójnych wyników (tab. 3). Wartości LD₅₀ z podziałem na płeć wyniosły dla samców szczurów 120 ÷ 205 mg/kg mc., zaś dla samic – 170 ÷ 188 mg/kg mc. (Monsanto Company 1985a; Shell Development Company 1980a). Widoczne są różnice w wartościach LD₅₀, które mogą wynikać z różnic w szczepie zwierząt, płci, stanie po posiłku/na czczo lub czystości związku. W czasie 14-dniowej obserwacji po narażeniu pojawiły się następujące objawy: ataksja, zmniejszona aktywność/prostracja, spłycenie oddechu, mokre rżenia, wydzielina z nosa, pyska lub oczu, zwężenie źrenic, zmętnienie rogówki, opadanie powiek, miękki stolec, zjeżona sierść. U niektórych zwierząt zaobserwowano zmniejszenie spożycia pokarmu do 7. dnia eksperymentu. Sekcja zwłok wykazała zmiany w żołądku i jelitach sugerujące

Tabela 3. Wartości median dawek śmiertelnych dla 1,2,3-trichloropropanu (TCP) – narażenie drogą pokarmową
Table 3. Median lethal dose values for 1,2,3-trichloropropane (TCP) – oral exposure

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Dawka, mg/kg mc.	Wartość LD ₅₀ *, mg/kg mc.	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley ♂, ♀ (n = 5/płeć/dawkę)	100; 180; 320; 560; 1000	205 ♂ 170 ♀	Monsanto Company 1985a
Szczur Sprague-Dawley ♂, ♀ (n = 5/płeć/dawkę)	78,8; 140; 253; 450; 788; 1400; 2530 (0,056; 0,1; 0,18; 0,32; 0,56; 1,0; 1,8 ml/kg mc.)	120 ♂ 188 ♀	Shell Development Company 1980a
Szczur głodzony Sprague-Dawley ♂, ♀ (n = 5/płeć/dawkę)	78; 139; 250; 445; 778; 1390; 2500	150 (117 ÷ 192)	Albert 1982
Szczur Carworth-Wistar ♂ (n = 5), niegłodzony	bd.	444	Smyth i in. 1962
Szczur ♂, ♀	bd.	205 (127 ÷ 283) ♂ 170 (99 ÷ 251) ♀	Bio/Dynamics Inc. 1985
Szczur ♂, ♀	bd.	442 (350 ÷ 546)	Clark 1977
Szczur ♂	bd.	444 (361 ÷ 555)	Carpenter 1958
Szczur	bd.	250 ÷ 500	Pullin, Schwebel 1975
Szczur	bd.	505	Shcherban, Pitenko 1976
Mysz	bd.	369	Shcherban, Pitenko 1976
Kawia domowa	bd.	340	Shcherban, Pitenko 1976
Królik	bd.	380	Shcherban, Pitenko 1976

Objaśnienia:
♂ – samce; ♀ – samice; mc. – masa ciała; bd. – brak danych.
* wartości podane w nawiasach zostały wyliczone przy 95-procentowych granicach ufności.

Tabela 4. Wyniki badań toksyczności krótkoterminowej 1,2,3-trichloropropanu (TCP) na zwierzętach po narażeniu pokarmowym
Table 4. Results of short-term toxicity studies of 1,2,3-trichloropropane (TCP) in animals after oral exposure

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Dawki badane, mg/kg mc./dzień	Czas trwania	Skutki narażenia	Wartość NOEL, mg/kg mc.	Wartość LOEL, mg/kg mc.	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley, ♂, ♀ (n = 10/płeć/dawkę)	0 (kontrola); 1,5; 7,4; 29,5; 118 podawane <i>per os</i> , zgłębnikiem, z olejem kukurydzianym	10 dni	masa ciała: ≥118 mg/kg mc. ♂, ♀ zmniejszenie mc. wątroba: ≥118 mg/kg mc. ♂, ♀ zwiększenie względnej masy wątroby nerki: ≥118 mg/kg mc. ♂, ♀ zwiększenie względnej masy nerek tarczycza: ≥118 mg/kg mc. ♂, ♀ zmniejszenie względnej masy tarczycy krew: ≥118 mg/kg mc. ♂, ♀ zmiany we wskaźnikach biochemicznych serce: ≥118 mg/kg mc. ♂, ♀ martwica komórek mięśnia sercowego	7,4 działanie hepatotoksyczne	29,5 działanie hepatotoksyczne	Merrick i in. 1991
Mysz Swiss, ♂, ♀, (n = 8/płeć/dawkę)	0 (kontrola); 12,5; 25; 50; 100; 200 podawane <i>per os</i> , zgłębnikiem, z olejem kukurydzianym	14 dni	brak zmian mc. brak objawów klinicznych	200 wpływ na mc.	–	NTP 1990
Szczur F344, ♂, ♀ (n = 20/płeć/dawkę)	0 (kontrola); 8; 16; 32; 63; 125; 250 podawane <i>per os</i> , zgłębnikiem, z olejem kukurydzianym	14 dni (5 dni/tyg.)	250 mg/kg mc. ♂, ♀ padnięcia wszystkich osobników wpływ na układ oddechowy – martwica nosa hepatotoksyczność – martwica wątroby nefrotoksyczność – martwica nerek	–	250	NTP 1983a
Szczur ♂, (n = 15/dawkę) badanie wpływu na rozrodczość	0 (kontrola); 80 podawane <i>per os</i> , zgłębnikiem, z olejem kukurydzianym	5 dni (1 raz dziennie)	brak dowodów wpływu na przeżywalność lub zmiany histopatologiczne w jądrach	80 działanie na ukt. rozrodczy	–	Saito-Suzuki i in. 1982

Objaśnienia:
♂ – samce; ♀ – samice; mc. – masa ciała; *per os* – podanie dożołądkowe.
NOEL – (*non observed adverse effect level*) poziom bez obserwowanego działania szkodliwego.
LOEL – (*lowest observed adverse effect level*) najniższy obserwowany poziom działania szkodliwego.

działanie drażniące lub żrące badanej substancji, ponadto odnotowano zmiany zabarwienia pęcherza moczowego, wątroby i nerek, wciągnięte jądra do jamy brzusznej, rozdęte jelito ślepe, wypadający penis, czarne plamy na wątrobie, czerwone plamy w okolicy serca i odźwiernika żołądka. Przyczyna padnięć była niejasna, ale obserwowane objawy wskazują na zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), (np. piloerekcja, ślinienie, ataksja, śpiączka, brak koordynacji, drgawki) oraz uszkodzenie krwotoczne tkanek trzewnych (np. wątroby, nerek).

Po podaniu szczurom dużych dawek TCP (118 mg/kg mc. lub 250 mg/kg mc.) w oleju kukurydzianym za pomocą zgłębnika w ciągu 10 ÷ 14 dni obserwowano istotne zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie bezwzględnej masy niektórych narządów wewnętrznych, zwiększenie względnej masy nerek i wątroby, a wreszcie padnięcia (tab. 4), (Merrick i in. 1991; NTP 1983a). Nie zaobserwowano natomiast żadnego wpływu na myszy przy podobnych dawkach (NTP 1990).

Droga inhalacyjna

W tabelach 5 i 6 przedstawiono wyniki badań na zwierzętach po podaniu jednorazowo drogą oddechową (30 min ÷ 6 h) lub kilkukrotnym narażeniu przez 14 dni (5 dni w tygodniu, przez 6 h). Podobnie jak badania toksyczności ostrej po narażeniu drogą pokarmową, także dostępne informacje o narażeniu inhalacyjnym są niepełne. W niemieckim opracowaniu dokumentacji dopuszczalnej wartości 1,2,3-trichloropropanu w środowisku pracy (DFG 1993), ale także innych pracach (Johannsen i in. 1988), opisano eksperymenty wykonywane na zwierzętach różnych płci (szczurach, myszach, kawiach domowych) narażanych przez 30 min, 1 h, 4 h lub 6 h na stężenia w powietrzu 2000 ÷ 30 000 mg/m³; jedno z badań prowadzono nawet w „atmosferze pary nasyconej”. Uzyskane wyniki są trudne do interpretacji ze względu na brak innych szczegółów eksperymentów. Porównując te badania, można zauważyć, że w jednym z nich samce szczurów narażone przez 4 h na TCP o stężeniu 4100 mg/m³ wszystkie padły (6/6), (DFG 1993), a narażane przez 6 h na stężenia około 5400 mg/m³ (888 ppm) padły prawie wszystkie (9/10), (Johannsen i in. 1988). W kolejnym eksperymencie samce i samice szczurów poddane działaniu TCP o stężeniu 4800 mg/m³ przez 4 h wszystkie przeżyły (0/10), (DFG 1993). W przytoczonych badaniach obserwowano następujące objawy po krótkotrwałym wdychaniu TCP: wyczerpanie, ataksję, uspokojenie/

narkozę, duszność, drgawki, łzawienie, ślinienie, podrażnienie błony śluzowej oczu i nosa oraz uszkodzenie wątroby. Natychmiastowa depresja oddechowa była częstą przyczyną padnięć. Opóźnione padnięcia (po 7 ÷ 10 dniach) przypisywano uszkodzeniu wątroby. Na podstawie przedstawionych badań wartość LC₅₀ po 4-godzinny narażeniu określono na około 3000 mg/m³ (DFG 1993).

Kolejne badania opisane w opracowaniu OECD (2004) są lepiej udokumentowane, jednak i w tym przypadku trudno o jednoznaczne wnioski (tab. 5). Najstarsze z badań, sponsorowane przez Shell Development Company (1982), obejmowało eksperymenty na szczurach narażanych przez drogi oddechowe na różne stężenia w okresie 1 h lub 4 h. Badanie w krótszym okresie (1 h) obejmowało narażenie na wysokie stężenia TCP i było w założeniach traktowane jako pilotażowe do dalszych eksperymentów. Jednak ze względu na kłopoty z utrzymaniem zadanych stężeń TCP w komorach skutków działania substancji nie można odnieść do ilości substancji przyjętej przez zwierzę. W wyniku narażenia odnotowano padnięcia zwierząt w pierwszych 2 dniach eksperymentu, zarówno wśród samców (7/20 osobników poddanych badaniu), jak i samic (15/20). Liczba padnięć była zależna od stężenia, a zmierzone stężenia w powietrzu wahały się 11 500 ÷ 17 700 mg/m³ zamiast nominalnych 5000 ÷ 20 000 mg/m³. W badaniach 4-godzinnych częstymi objawami były duszność, łzawienie, spowolnione

Tabela 5. Wartości median stężeń śmiertelnych dla 1,2,3-trichloropropanu (TCP) – narażenie drogą inhalacyjną
Table 5. Median lethal concentration values for 1,2,3-trichloropropane (TCP) – inhalation exposure

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia, h	Objawy	Wartość LC ₅₀ , mg/m ³	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley ♂, ♀ (n = 5/płeć)	4800	4	brak padnięć	>4800	Monsanto Company 1987
Szczur Fischer 344, ♂ (n = 6/stężenie)	0 (kontrola); 740; 2000; 4100; 12 700	4	szczur – padnięcia wszystkich osobników: 697 ppm (4266 mg/m ³); mysz – padnięcia wszystkich osobników: 343 ppm (2099 mg/m ³)	3000 dla obu gatunków	DOW 1984
Mysz B6C3F1 ♂ (n = 6/grupę)	[0 (kontrola), 126, 343, 697, 2160 ppm]				
Szczur Fischer 344, ♂, ♀ (n = 5/grupę)	5000; 10 000; 15 000; 20 000	1	padnięcia w pierwszych 2 dniach zależne od stężenia: 15/20 ♀, 7/20 ♂; zmierzone stężenia wyniosły 11 500 ÷ 17 700 mg/m ³ , były zmienne i różne od stężeń nominalnych	nie wyznaczono	Shell Development Company 1982
Szczur Fischer 344, ♂, ♀ (n = 10/grupę)	0 (kontrola); 2000; 3000; 4000	4	brak padnięć	>4000	

Objaśnienia:
♂ – samce; ♀ – samice; mc. – masa ciała.

Tabela 6. Wyniki badań toksyczności krótkoterminowej 1,2,3-trichloropropanu (TCP) na zwierzętach po narażeniu inhalacyjnym
Table 6. Results of short-term toxicity studies of 1,2,3-trichloropropane (TCP) in animals after inhalation exposure

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Stężenie, ppm (mg/m ³)	Czas trwania	Skutki narażenia	Wartość NOAEC, ppm (mg/m ³)	Wartość LOAEC, ppm (mg/m ³)	Piśmiennictwo
Szczur F344, ♂, ♀ (n = 5 / płeć / stężenie)	0 (kontrola), 13, 40, 132 [0 (kontrola), -78, 241, 795]	14 dni (5 dni / tyg., 6 h / dzień)	brak padnięć zmniejszenie przyrostu masy ciała o 10 ÷ 15% ≥13 ppm – zwyrodnienie i zapalenie nabłonka węchowego nosa; 132 ppm – wieloogniskowe zwióknienie błony podśluzowej nosa; bardzo niewielka martwica komórek wątroby; brak zmian histologicznych w grasicy i tkance limfatycznej, w mózgu, rdzeniu kręgowym i nerwach obwodowych, w tkankach rozrodczych	40 (241) wpływ na mc., działanie hepatotoksyczne	13 (104) działanie na ukt. oddechowy	Miller i in. 1986a
Szczur F344, ♂, ♀ (n = 5 / płeć / stężenie)	0 (kontrola), 1, 3, 10 [0 (kontrola), -6, 18, 60]	14 dni (5 dni / tyg., 6 h / dzień)	zmniejszona grubość nabłonka węchowego	1 (6) działanie na ukt. oddechowy	3 (18) działanie na ukt. oddechowy	Miller i in. 1986b
Mysz B6C3F1, ♂ (n = 5 / stężenie)	0 (kontrola), 13, 40, 132 [0 (kontrola), -78, 241, 795]	14 dni (5 dni / tyg., 6 h / dzień)	brak padnięć 13 ppm – zmniejszona grubość nabłonka węchowego, ≥40 ppm – podostre zapalenie nabłonka węchowego, wakuolizacja komórek wątroby	40 (241) działanie hepatotoksyczne	13 (104) działanie na ukt. oddechowy	Miller i in. 1986a
Mysz B6C3F1, ♂, ♀ (n = 5 / płeć / stężenie)	0 (kontrola), 1, 3, 10 [0 (kontrola), -6, 18, 60]	14 dni (5 dni / tyg., 6 h / dzień)	nieżyt nosa, zaburzenia wężu	3 (18) działanie na ukt. oddechowy	10 (61) działanie na ukt. oddechowy	Miller i in. 1986b

Objaśnienia:
♂ – samce; ♀ – samice; mc. – masa ciała.
NOAEC – (non observed adverse effect concentration) stężenie bez obserwowanego działania szkodliwego.
LOAEC – (lowest observed adverse effect concentration) najniższe obserwowane stężenie działające szkodliwie.

ruchy i krwawe strupki na nosie/pysku. Wszystkie szczury wyglądały normalnie w ciągu 14 dni po narażeniu i nie odnotowano żadnych padnięć. Wyniki makroskopowe również nie wykazały istotnych zmian. Jedyny wniosek, jaki można wyciągnąć z tego eksperymentu, jest następujący – wartość LC_{50} dla 1,2,3-trichloropropanu jest wyższa niż 4000 mg/m^3 .

Wyniki innych badań wykonanych zgodnie z zasadami GLP (DOW 1984; Monsanto Company 1987) są rozbieżne. W pierwszym z badań określono LC_{50} jako 3000 mg/m^3 przy 4-godzinym narażeniu samców myszy i szczurów (DOW 1984). W wynikach obserwacji odnotowano padnięcia wszystkich szczurów przy nominalnej dawce TCP wynoszącej 697 ppm, co po dokładnej analizie instrumentalnej odpowiadało stężeniu TCP w powietrzu 4252 mg/m^3 . W przypadku badań na myszach padnięcia wszystkich osobników zaobserwowano przy zmierzonym stężeniu 2092 mg/m^3 (nominalne stężenie – 343 ppm). W drugim badaniu (Monsanto Company 1987), w którym samce i samice szczurów narażano jednorazowo na stężenie 4800 mg/m^3 , nie stwierdzono żadnych padnięć, zatem przyjęto, że LC_{50} wynosi powyżej tej wartości.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki badań na myszach i szczurach narażonych drogą oddechową 5 dni w tygodniu przez 6 h dziennie w ciągu 14 dni. W badaniach tych samce i samice szczurów F344 ($n = 5/\text{płeć/stężenie}$) narażano na wysokie stężenia TCP – 0 ppm (kontrola), 13 ppm, 40 ppm lub 132 ppm (co odpowiada zmierzonym stężeniom w powietrzu 104 mg/m^3 , 316 mg/m^3 lub 1030 mg/m^3), (Miller i in. 1986a). W kolejnym eksperymencie ograniczono narażenie do niskich stężeń – 0 ppm (kontrola), 1 ppm, 3 ppm lub 10 ppm (co odpowiada 6 mg/m^3 , 18 mg/m^3 lub 60 mg/m^3) w celu oszacowania wartości NOAEL (Miller i in. 1986b). W pierwszym badaniu zarejestrowano zależne od stężenia zmniejszenie masy ciała u wszystkich szczurów, a w drugim badaniu w grupach otrzymujących średnie i duże stężenie. Przy 132 ppm poziomy całkowitego białka i albuminy w surowicy znacznie się zwiększyły. Bezwzględna i względna masa wątroby znacznie zwiększyły się u szczurów narażonych na 132 ppm, a mniejsze zwiększenie zaobserwowano również u szczurów narażonych na 40 ppm. U wszystkich szczurów we wszystkich grupach narażonych na TCP zaobserwowano zmiany zwyrodnieniowe i zapalne w nabłonku węchowym

małżowin nosowych. W drugim badaniu nie zaobserwowano zmian w nabłonku węchowym przy niższym stężeniu (1 ppm), ale skutki odnotowano przy średnim (nieznaczne zmniejszenie grubości) i dużym stężeniu (niewielkie zmiany zwyrodnieniowe i zapalne) zarówno u samców, jak i samic szczurów.

Podobne badania wykonano na myszach B6C3F1 (Miller i in. 1986a; 1986b). W żadnym z badań nie zgłoszono wpływu na masę ciała. Jedynym objawem ze strony układu krwiotwórczego było niewielkie, ale statystycznie istotne zwiększenie średniej liczby płytek krwi u myszy narażonych na działanie TCP o stężeniu 132 ppm (795 mg/m^3). Przy tym samym stężeniu znacznie zwiększyły się bezwzględna i względna masa wątroby. Zmiany zwyrodnieniowe i zapalne w nabłonku węchowym małżowin nosowych rejestrowano u wszystkich myszy we wszystkich grupach narażonych na działanie TCP. W drugim badaniu nie zaobserwowano zmian w nabłonku węchowym przy średnim i niskim stężeniu (3 ppm i 1 ppm), natomiast stwierdzono niewielkie zmiany zwyrodnieniowe i stany zapalne u zwierząt narażonych na najwyższe stężenie (10 ppm).

Działanie drażniące i uczulające na skórę

W tabeli 7 przedstawiono wyniki badań narażenia zwierząt przez skórę wykonanych przede wszystkim na królikach nowozelandzkich, ale też na szczurach. Nałożenie na skórę 1,2,3-trichloropropanu powoduje poważne podrażnienie skóry u królików. W badaniach Clarka (1977) TCP наносzono w postaci nierozcieńczonej (174 mg/cm^2) na nienaruszoną i otartą skórę królików pod opatrunek (okluzyjnie). Podrażnienie oceniano za pomocą testu Draize'a, a wartości (w skali umownej) mieściły się w przedziale $1,6 \div 3,0$ (przy maksymalnej możliwej wartości wynoszącej 4). Podaną dawkę uznano za LOAEL dla skóry królika. W innym eksperymencie TCP podany w sposób nieokluzyjny (2 ml czystej substancji naniesione na powierzchnię 100 cm^2 skóry) 7 królikom, 10 razy w ciągu 15 dni, spowodował rumień, powstawanie strupów i ran oraz bolesne krwawienie podskórne. Jedno zwierzę padło z powodu zastoju w płucach (McOmie, Barnes 1949).

W innych badaniach Clarka (1977) TCP наносzono w kilku dawkach w postaci nierozcieńczonej na skórę szczurów obu płci przez 24 h pod opatrunek (okluzyjnie). Część zwierząt w trakcie

Tabela 7. Wartości median dawek śmiertelnych dla 1,2,3-trichloropropanu (TCP) – narażenie drogą dermalną
Table 7. Median lethal dose values for 1,2,3-trichloropropane (TCP) – dermal exposure

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Dawka, mg/kg mc. / obserwacja (padnięcia)	Wartość LD ₅₀ , mg/kg mc.	Piśmiennictwo
Szczur ♂, ♀ (n = 4/płeć/dawkę)	278, 556, 695, 1112, 1390 silne podrażnienie skóry oraz padnięcia zwierząt, brak szczegółowych danych	836	Clark 1977
Królik ♂, ♀ (n = 4)	174 mg/cm ² – poważne uszkodzenie skóry	LOAEL 174 mg/cm ²	Clark 1977
Królik ♂ (n = 4)	24 h przez 1 dzień (brak danych dot. wielkości stosowanej dawki)	2458	Smyth i in. 1962
Królik (n = 7)	2 ml (~556 mg/kg mc.), (10-krotnie w ciągu 15 dni) – intensywne podrażnienie skóry, podskórne krwawienie		McOmie, Barnes 1949
Królik ♂, ♀ (n = 6/płeć/dawkę)	250 padnięcia 2/6 ♂, odbarwienie płuc, wątroby, nerek i zawartości pęcherza moczowego, owrzodzenie żołądka 445 ÷ 4450 bd.	250	Albert 1982
Królik ♂, ♀ (n = 6/płeć/dawkę)	278 podrażnienie skóry	LOAEL 278	Albert 1982
Królik ♂, ♀ (n = 5/płeć/dawkę)	padnięcia 500 0/10 (♂ + ♀) 1000 4/5 ♂; 5/5 ♀ 2000 10/10 (♂ + ♀) nierozcieńczona substancja, na ogolony grzbiet	900 ♂ 850 ♀ 880 ♂ + ♀	Monsanto Company 1985b
Królik ♂ (n = 7/dawkę), ♀ (n = 6/dawkę, brak najniższej dawki)	253, 450, 788, 1097, 1406, 2530, 4500 obserwowano padnięcia przy wszystkich dawkach, brak danych ilościowych dla niższych dawek; przy dawkach 788 mg/kg mc. i wyższych padły wszystkie samce, zaś samice – po narażeniu na dawki 1406 mg/kg mc. i wyższe	390 ♂ 765 ♀ 523 ♂ + ♀	Shell Development Company 1980b

Objaśnienia:
♂ – samce; ♀ – samice; mc. – masa ciała; bd. – brak danych.

eksperymentu padła, choć brak jest szczegółów, przy jakich dawkach i ile osobników. Wartość LD₅₀ wyznaczona w tym badaniu wyniosła 836 mg/kg mc., a związek uznano za silnie drażniący (Clark 1977; DFG 1993). Choć w badaniach ostrej toksyczności dermalnej przyczyna padnięcia nie jest jasna, zaobserwowane objawy sugerują uszkodzenie OUN oraz krwotok wewnętrzny.

Dowody sugerują, że długotrwałe narażenie (np. przez 24 h) lub wielokrotne codzienne stosowanie (np. przez 2 tygodnie) może być konieczne, aby wywołać podrażnienie (Clark 1977; McOmie, Barnes 1949). Wyniki jednego z badań wskazują, że 1,2,3-trichloropropan rozpuszczony w oleju kukurydzianym jako nośniku był bardzo łagodnym środkiem uczulającym skórę kawii domowych (Clark 1977). Jednak dodatkowe badania wykonane przez autora wykazały, że sam olej kukurydziany może być łagodnym środkiem uczulającym skórę tych zwierząt. Istnieje zatem możliwość, że nośnik może nasilać słabe działanie uczulające TCP. W innym badaniu nie znaleziono dowodów na działanie uczulające TCP u kawii domowych w wyniku narażenia przez skórę (Albert 1982). W badaniu

tym kawie domowe (5 samic i 5 samców rasy Duncan-Hartley) narażano przez 6 h/dobę, raz w tygodniu, przez 3 tygodnie, na nierozcieńczony TCP nanoszony bezpośrednio na skórę. Substancję podawano w dawce uwrażliwiającej i prowokacyjnej – 14 dni po ostatniej dawce uczulającej, przy czym dawkę prowokacyjną stosowano na uwrażliwioną i dziewiczą skórę. W wyniku przeprowadzonego eksperymentu przyjęto NOAEL dla działania dermalnego na poziomie 0,51 ml TCP (~710 mg/kg mc.), (ASTDR 2021).

Działanie drażniące na oczy

Jak przedstawiono we wcześniejszym podrozdziale („Droga inhalacyjna”), 1,2,3-trichloropropan obecny w powietrzu powoduje podrażnienie oczu u szczurów i myszy (DFG 1993; DOW 1984). Badanie bezpośrednie polegające na jednorazowym wprowadzeniu do worka spojówkowego nierozcieńczonej substancji spowodowało podrażnienie oczu u królików (Albert 1982; Clark 1977). Przyjęta wartość LOAEL w tych doświadczeniach wynosi 0,1 ml TCP (~28 mg/kg mc.), (ASTDR 2021).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej 1,2,3-trichloropropanu na myszach i szczurach drogą dożołądkową i inhalacyjną przedstawiono w tabelach 8 i 9. W tabelach tych poza opisem eksperymentu i skutków działania podano także wartości NOAEL i LOAEL, wskazując wartość, jaką otrzymano w badaniach dla najwrażliwszego układu/narządu, ewentualnie płci, jeśli takie dane były dostępne.

Droga pokarmowa

W tabeli 8 przedstawiono dane dotyczące narażenia zwierząt w okresie 90 dni ÷ 2 lat na różne dawki TCP. Po podaniu zwierzętom dużych dawek TCP w oleju kukurydzianym za pomocą zgłębnika zaobserwowano istotne zmniejszenie masy ciała oraz zmniejszenie bezwzględnej masy narządów wewnętrznych, takich jak: serce, śledziona, grasicca, płuca, a także zwiększenie względnej masy nerek i wątroby. W wyniku narażenia na TCP przez 90 dni u zwierząt zaobserwowano związaną z zapaleniem rozległą martwicę mięśnia sercowego, która częściej występowała u samców i zależała od podawanej dawki. U zwierząt otrzymujących duże dawki TCP obserwowano zanik grasicy wraz z minimalną do umiarkowanej martwicą wątroby, ponadto w grupie 90-dniowej odnotowano zmiany przednowotworowe, przerost dróg żółciowych oraz zależne od dawki zwiększenie występowania przerostu węzłów chłonnych żuchwy (Merrick i in. 1991; NTP 1983a; 1983b; 1993).

Zmiany w wątrobie (wakuolizację tłuszczową, przerost dróg żółciowych, wzrost stężenia cholesterolu i aktywności enzymów wątrobowych) zaobserwowano przy dawce 1000 mg/l w 90-dniowym badaniu narażenia szczurów Sprague-Dawley obu płci na TCP podawany z wodą do picia i emulforem w celu lepszego rozpuszczenia. U zwierząt przyjmujących najwyższe dawki związku pod koniec dawkowania zaobserwowano zmniejszony przyrost masy ciała oraz zwiększenie względnej masy wątroby, nerek i mózgu. Względna masa wątroby i nerek u samic szczurów Sprague-Dawley wzrosła przy dawce 100 mg/l. Łagodne zmiany w nerkach i tarczycy zaobserwowano u zwierząt obu płci (Villeneuve i in. 1985).

W badaniach NTP (1983a) przeprowadzonych na szczurach F344 po 60 dniach ekspozycji na TCP połowę zwierząt uśmiercono w celu oceny

toksyczności pośredniej. U zwierząt narażonych na dawkę co najmniej 16 mg/kg mc. zaobserwowano obniżenie poziomu parametrów krwi (hematokrytu, hemoglobiny i liczby erytrocytów). Odnotowane zmiany wskazywały także na uszkodzenie komórek wątroby. U samców zaobserwowano zwiększenie bezwzględnej masy wątroby (niezależnie od dawki) oraz zwiększenie względnej masy wątroby u samców narażonych na dawki ≥ 32 mg/kg mc. Bezwzględna i względna masa wątroby u samic zwiększyła się w wyniku narażenia na dawki równe bądź wyższe od 16 mg/kg mc. U samców po 60 dniach narażenia na dawkę 125 mg/kg mc. zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie względnej masy jąder i znaczne zmniejszenie względnej masy najądrzy. W wyniku ekspozycji na tę samą dawkę przez 120 dni względna masa jąder była znacznie zmniejszona. W badaniu odnotowano również zmiany w masie nerek, mózgu i płuc. U padłych osobników: 14/20 samców i 19/20 samic szczurów poddanych ekspozycji na TCP w dawce 250 mg/kg mc. oraz 3/9 samców i 2/11 samic narażonych na dawkę 125 mg/kg mc. obserwowano obumarcie małżowin nosowych oraz nabłonka oddechowego, a także zwłóknienie i stan zapalny dróg oddechowych. W drugiej grupie zaobserwowano ponadto ogniska martwicy błony śluzowej oraz martwicę pojedynczych komórek nabłonka wraz z przewlekłym stanem zapalnym w małżowinach nosowych. W wyniku 8-tygodniowego narażenia na TCP w dawce 125 mg/kg mc. u samic zaobserwowano uszkodzenia nosa, zaś u obu płci uszkodzenia takie wystąpiły pod koniec badania (NTP 1983a).

W badaniu NTP (1983b) przeprowadzonym na myszach B6C3F1 zwierzętom za pomocą zgłębnika podawano TCP w oleju kukurydzianym w dawkach: 8 mg/kg mc./dzień, 16 mg/kg mc./dzień, 32 mg/kg mc./dzień, 63 mg/kg mc./dzień, 125 mg/kg mc./dzień i 250 mg/kg mc./dzień przez 120 dni. Odnotowano padnięcia 6 samców i 5 samic w 1. tygodniu w wyniku narażenia na najwyższą dawkę (250 mg/kg mc.). W 4. tygodniu liczba padłych zwierząt zwiększyła się odpowiednio do 16 i 7 osobników. Po 120 dniach u zwierząt zaobserwowano istotne zwiększenie masy wątroby zarówno u samców, jak i u samic. Bezwzględna masa wątroby u zwierząt obu płci zwiększyła się w wyniku narażenia na dawkę 125 mg/kg mc., natomiast masa względna wątroby zwiększyła się u samców w wyniku narażenia na dawkę 250 mg/kg mc. oraz

125 mg/kg mc. u samic. Po narażeniu samców na dawkę 125 mg/kg mc. oraz samic na dawkę 250 mg/kg mc. w wątrobach zwierząt zaobserwowano martwicę pojedynczych hepatocytów lub ich martwicze ogniska, przewlekłe zapalenie okołowrotne i pleomorfizm jądrowy. Zmiany w płucach zaobserwowane pod koniec badania obejmowały wystąpienie zmian regeneracyjnych nabłonka oskrzelików u samców i samic w wyniku narażenia na dawki odpowiednio na poziomie 125 mg/kg mc. i od poziomu 32 mg/kg mc. U zwierząt narażonych na dawki ≥ 125 mg/kg mc. (samce) oraz ≥ 63 mg/kg mc. (samice) zaobserwowano również zmiany w przedłożądku obejmujące akantozę i/lub hiperkeratozę. W wyniku narażenia samców na duże dawki TCP zaobserwowano u nich wałeczki rurkowe, liczne ogniska martwicy kanalików nerkowych, zapalenie przewodów nosowych, a także martwicę gruczołu surowiczo-śluzowego w jamie nosowej (NTP 1983b).

Powtarzane podawanie przez zgłębnik (5 dni w tygodniu) 1,2,3-trichloropropanu spowodowało padnięcia z powodu toksyczności wątroby i nerek u 15% samic szczurów do 13. tygodnia przy dawce 125 mg/kg, u 100% samic szczurów do 2. tygodnia przy dawce 250 mg/kg i u 80% samic myszy do 4. tygodnia przy dawce 250 mg/kg (NTP 1983a; 1983b). W innym badaniu dawki tak wysokie jak 149 mg/kg/dzień nie były śmiertelne dla szczurów, gdy TCP podawano w wodzie pitnej przez 13 tygodni (Villeneuve i in. 1985). Wchłanianie 1,2,3-trichloropropanu z wody pitnej mogło zostać zmniejszone w wyniku zastosowania środka solubilizującego. Badanie to sugeruje, że TCP może być mniej toksyczny, jeśli jest przyjmowany stopniowo w ciągu dnia, niż podany jednorazowo (ECHA 2022; OECD 2004; WHO 2003).

Droga inhalacyjna

W tabeli 9 zebrano dane dotyczące badań toksyczności podprzewlekłej (4 tygodnie) i przewlekłej (do 13 tygodni) wykonywanych na zwierzętach narażonych przez drogi oddechowe.

W badaniu 4-tygodniowym prowadzonym na szczurach narażanych na wysokie stężenia TCP (do 3570 mg/m³) padnięcia obserwowano przy najwyższym narażeniu (3 na 10 osobników), natomiast przy niższym stężeniu (585 mg/m³) obserwowano działanie hepatotoksyczne (Johannsen i in. 1988). W kolejnych badaniach, trwających 13 tygodni, samce i samice szczurów ($n = 15$ /płeć/stężenie)

narażano inhalacyjnie na TCP o niższych stężeniach: 0 mg/m³ (kontrola), 28 mg/m³, 92 mg/m³ lub 300 mg/m³, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu (Johannsen i in. 1988). Przy wszystkich stężeniach obserwowano skutki toksyczne obejmujące: podrażnienie górnych dróg oddechowych (czerwona wydzielina z nosa), podrażnienie spojówek (nadmierne łzawienie), znacząco zmniejszoną (o 7 ÷ 9%) masę ciała u samic szczurów (po narażeniu na średnie i wysokie stężenia), znacząco zwiększoną (o 13 ÷ 21%) bezwzględną i względną masę wątroby u wszystkich badanych samców, znaczne zwiększenie bezwzględnej (o 10%, wysokie stężenie) i względnej (o 8 ÷ 20%, średnie i wysokie stężenia) masy wątroby u samic, znacząco zwiększoną (o 13 ÷ 14%, średnie i wysokie stężenia) względną masę płuc u samic oraz znacząco zwiększoną (o 10%) względną masę nerek u samców otrzymujących wysokie stężenie. Zmiany masy narządów wiązały się ze zmianami histopatologicznymi, w tym przerostem komórek wątroby i zapaleniem płuc (okołoskrzelowy rozrost limfatyczny). Zależny od stężenia ogniskowy okołoskrzelowy rozrost limfatyczny występował głównie u samców, podczas gdy pozaszpikową hematopoezę śledziony obserwowano tylko u samic. Ponieważ działania niepożądane obserwowano przy wszystkich stężeniach, przeprowadzono badanie uzupełniające dla niższych stężeń – 3,1 mg/m³ lub 9,2 mg/m³. We wszystkich narażonych grupach zaobserwowano objawy podrażnienia błony śluzowej (nasilone łzawienie). Jednakże po badaniu histopatologicznym nabłonka nosa nie odnotowano żadnych zmian związanych z narażeniem. Jedynymi skutkami ogólnoustrojowymi były zmiany parametrów hematologicznych oraz zwiększenie masy płuc i jajników, bez żadnych odpowiednich wyników mikroskopowych.

W kolejnym badaniu samce i samice szczurów ($n = 15$ /płeć/stężenie) narażano inhalacyjnie na TCP o stężeniach: 0 ppm (kontrola), 5 ppm, 15 ppm lub 50 ppm (28 mg/m³, 92 mg/m³ lub 300 mg/m³) 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu (Monsanto Company 1979). W wyniku eksperymentu zaobserwowano, że bezwzględna i względna masa wątroby były zwiększone zarówno u samców (we wszystkich narażonych grupach), jak i u samic (średnie i wysokie stężenia). Znaczący wzrost stosunku masy wątroby do mózgu zaobserwowano u wszystkich samców i samic narażonych na wysokie stężenia. W badaniu histopatologicznym stwierdzono łagodny przerost komórek wątrobowych, łagodny do znacznego

Tabela 8. Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej 1,2,3-trichloropropanu (TCP) na zwierzętach po narażeniu pokarmowym
Table 8. Results of subchronic and chronic toxicity studies of 1,2,3-trichloropropane (TCP) in animals after oral exposure

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Dawki badane, mg/kg mc./dzień	Czas trwania	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/kg mc.	Wartość LOAEL, mg/kg mc.	piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley, ♂, ♀ (n = 10/pleć/dawkę)	0 (kontrola); 1,5; 7,4; 14,7; 58,9 podawane per os, zgłębnikiem, z olejem kukurydzianym	90 dni (5 dni/tyg.)	masa ciała: ≥59 mg/kg mc. ♂, ♀ zmniejszenie mc. ♂/♀: 81/86% drogi żółciowe: ≥118 mg/kg mc. ♂, ♀ przerost dróg żółciowych węzły chłonne: ≥118 mg/kg mc. ♂, ♀ zwiększenie częstości przerostu węzłów chłonnych żuchwy wątroba: ≥118 mg/kg mc. ♂, ♀ zwiększenie względnej masy wątroby nerki: ≥118 mg/kg mc. ♂, ♀ zwiększenie względnej masy nerek krew: ≥118 mg/kg mc. ♂, ♀ zmiany we wskaźnikach biochemicznych nie obserwowano padnięć zwierząt ani objawów działania toksycznego	7,4 działanie hepatotoksyczne	14,7 działanie hepatotoksyczne	Merrick i in. 1991
Szczur Sprague-Dawley, ♂, ♀ (n = 10/pleć/dawkę)	0 (kontrola); 1, 10; 100; 1000 mg/l, co po przeliczeniu wg płci wynosi: ♂ – 0 (kontrola); 0,17; 1,7; 17; 113 ♀ – 0 (kontrola); 0,26; 2,6; 17,6; 149 podawane z wodą do picia z 0,5-proc. emulforem w celu zwiększenia rozpuszczalności	13 tygodni (7 dni/tyg.)	brak padnięć, brak zmian kardiologicznych, hematologicznych 1000 mg/l masa ciała: zmniejszenie przyrostu mc. wątroba: ♂ zwiększenie względnej masy wątroby, zmiany stłuszczeniowe, ♀ rozrost dróg żółciowych nerki: inkluzje eozynofilowe, drobne zrosty kłębuszków nerkowych, reakcje śródmiąższowe i białkomocz	17 ♂ działanie hepatotoksyczne 17,6 ♀ działanie hepatotoksyczne 17 działanie nefrotoksyczne, endokrynnie, wpływ na mc.	113 ♂ działanie hepatotoksyczne 149 ♀ działanie hepatotoksyczne 113 działanie nefrotoksyczne, endokrynnie, wpływ na mc.	Villeneuve i in. 1985
Szczur F344, ♂, ♀ (n = 10/pleć/dawkę) kontrola (n = 30/pleć)	0 (kontrola); 8; 16; 32; 63; 125; 250 podawane per os, zgłębnikiem, z olejem kukurydzianym	17 tygodni (5 dni/tyg.) połowa zwierząt uśmiercona po 60 dniach eksperymentu	padnięcia: dawka 250 mg/kg mc. – 14/20 w 5 tyg. ♂, 19/20 ♀ w 2. tyg.; 125 mg/kg mc. – 3/9 ♂ i 2/11 ♀ (odpowiednio w 5. tyg. i w 2. tyg.) wątroba: ≥32 mg/kg mc. ♂ zwiększenie całkowitej i względnej masy wątroby ≥16 mg/kg mc. ♀ zwiększenie całkowitej i względnej masy wątroby ≥125 mg/kg mc. ♀ ogniskowa i wielogniskowa martwica, martwica pojedynczych hepatocytów, przewlekłe zapalenie i przerost dróg żółciowych nerki: ≥32 mg/kg mc. ♂ zwiększenie całkowitej i względnej masy nerek ≥63 mg/kg mc. ♀ zwiększenie całkowitej i względnej masy nerek, ≥63 mg/kg mc. ♂ zwiększenie częstości występowania przewlekłej postępującej nefropatii ≥125 mg/kg mc. ♂, ♀ rozrost regeneracyjny kanalików nerkowych, hiperbazoilia, megalocytoza rozproszonych pojedynczych komórek nabłonka kanalików, białkowe złoży w kanalikach, nasilenia postępującej przewlekłej nefropatii krew: 8 mg/kg mc. ♀ zmniejszenie aktywności butyrylocholinesterazy w surowicy ≥16 mg/kg mc. ♂, ♀ zmniejszenie średniej wartości hematokrytu, hemoglobiny i liczby erytrocytów	8 ♀ działanie hepatotoksyczne	8 ♀ działanie na ukt. krwiotwórczy	NTP 1983a

Mysz B6C3F ₁ , ♂, ♀ (n = 20 /pleć /dawkę) kontrola (n = 30 /pleć)	0 (kontrola); 8; 16; 32; 63; 125; 250 podawane <i>per os</i> , zgłębnikiem, z olejem kukurudzianym	17 tygodni (5 dni /tyg.) potowa zwierząt uśmiercona po 60 dniach eksperymentu	jądra: ≥125 mg /kg ♂ zwiększenie względnej masy jąder i zmniejszenie względnej masy nądrzy po 60 dniach, zmniejszenie względnej masy jąder po 120 dniach mózg: 125 mg /kg mc. ♂, ♀ zwiększenie względnej masy mózgu płuca: 125 mg /kg mc. ♂, ♀ zwiększenie względnej masy płuc masa ciała: ≥63 mg /kg zmniejszenie mc. padnięcia: dawka 250 mg /kg mc. – większość osobników w 2. tyg. ♀, w 4 tyg. ♂ masa ciała: 250 mg /kg mc. ♀ zmniejszenie mc. wątroba: ≥125 mg /kg mc. zwiększenie całkowitej masy wątroby (♂), zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby (♀) 250 mg /kg mc. ♀, ♂ zwiększenie względnej masy wątroby (♂), zmiany histopatologiczne (martwica, kariomegalia) grasica: 250 mg /kg mc. ♀ zwiększenie całkowitej i względnej masy grasy płuca: ≥32 mg /kg mc. ♀ zmiany regeneracyjne w nabłonku oskrzelików ≥63 mg /kg mc. ♀ rozrost komórek nabłonkowych ≥125 mg /kg mc. ♂ obecność regeneracyjnego nabłonka oskrzelików przedzłożadek ≥ 63 mg /kg mc. ♀ nadmierne rogowacenie i rozrost komórek ≥125 mg /kg ♂ nadmierne rogowacenie komórek nerki: 32 i 125 mg /kg mc. ♀ zwiększenie całkowitej i względnej masy nerek	32 ♀ działanie na ukl. oddechowy, żółdkowo-jelitowy 63 działanie hepatotoksyczne	63 ♀ działanie na ukl. oddechowy, żółdkowo-jelitowy 125 działanie hepatotoksyczne	NTP 1983b
Szczur F344 /N, ♂, ♀ (n = 20 /pleć /dawkę) łączne badanie toksyczności przewlekłej i rakotwórczości	0 (kontrola); 3; 10; 30 podawane <i>per os</i> , zgłębnikiem, z olejem kukurudzianym	2 lata (5 dni /tyg.)	masa ciała: 30 mg /kg mc. ♂, ♀ zmniejszenie mc. o odpowiednio 13% i 12% wątroba: ≥23 mg /kg ♂, ♀ zwiększenie całkowitej masy wątroby nerki: ≥3 mg /kg ♂ zwiększenie całkowitej masy nerek ≥10 mg /kg ♀ zwiększenie całkowitej masy nerek, ♂, ♀ rozrost kanalików nerkowych, gruczolak żóładek: ≥3 mg /kg mc. ♂, ♀ hiperplazja komórek podstawnych i płaskonabłonkowych trzustka: ≥23 mg /kg mc. ♂, ♀ hiperplazja komórek gruczolak gruczołochłazczki: ≥10 mg /kg ♀ gruczolak krew: ≥30 mg /kg ♂, ♀ obniżenie hematokrytu, obniżenie poziomu hemoglobiny, zwiększenie liczby białych krwinek	3 działanie na ukl. żółdkowo-jelitowy, krwiotwórczy 3 ♀ działanie hepatotoksyczne	3 działanie nowotworowe	NTP 1993
Mysz B6C3F ₁ , ♂, ♀ (n = 60 /pleć /dawkę) badanie wpływu na rozrodczość	0 (kontrola); 6; 20; 60 podawane <i>per os</i> , zgłębnikiem, z olejem kukurudzianym	2 lata (5 dni /tyg.)	wątroba: ≥6 mg /kg ♂, ♀ zwiększenie względnej masy wątroby nerki: ≥60 mg /kg ♀ zwiększenie względnej masy nerek mózg: ≥6 mg /kg ♂, ♀ zwiększenie względnej masy mózgu przedzłożadek: ≥6 mg /kg mc. ♀ rozrost płaskonabłonkowy masa ciała: ≥60 mg /kg mc. ♂, ♀ zmniejszenie masy ciała	20 zmniejszenie mc., działanie na ukl. oddechowy, działanie hepatotoksyczne	6 zmniejszona przeżywalność	NTP 1993

Objaśnienia:

♂ – samce; ♀ – samice; mc. – masa ciała; *per os* – podanie dożołądkowe.

NOAEL – (non observed adverse effect level) poziom bez obserwowanego działania szkodliwego.

LOAEL – (lowest observed adverse effect level) najniższy obserwowany poziom działania szkodliwego.

Tabela 9. Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej 1,2,3-trichloropropanu (TCP) na zwierzętach po narażeniu inhalacyjnym
Table 9. Results of subchronic and chronic toxicity studies of 1,2,3-trichloropropane (TCP) in animals after inhalation exposure

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Stężenie, ppm (mg/m ³)	Czas trwania	Skutki narażenia	Wartość NOAEC, ppm (mg/m ³)	Wartość LOAEC, ppm (mg/m ³)	Piśmiennictwo
Szczur CD, ♂, ♀ (n = 5/ płeć/stężenie)	0 (kontrola); 95; 297; 579 [0 (kontrola); -585; 1830; 3570]	4 tygodnie (5 dni/tyg., 6 h/dzień)	padnięcia: 579 ppm – 3/10	297 (1830) wpływ na mc.	95 (585) działanie hepatotoksyczne	Johannsen i in. 1988
Szczur CD, ♂, ♀ (n = 15/ płeć/stężenie)	0 (kontrola); 0,5; 1,54; 4,5; 15; 49 [0 (kontrola); -3,1; 9,2; 28; 92; 300]	13 tygodni (5 dni/tyg., 6 h/dzień)	przerost okołoskrzelowy, nadmierne łzawienie hematopoeza pozazasklikowa w śledzionie środkowy przerost komórek wątroby hipertrofia środkowej strefy zrazików wątroby	1,54 (9,5) ♂ działanie hepatotoksyczne 1,54 (9,5) działanie na ukł. oddechowy	4,5 (28) ♂ działanie hepatotoksyczne 4,5 (28) działanie na ukł. oddechowy	Johannsen i in. 1988
Szczur Sprague-Dawley CD, ♂, ♀ (n = 15/płeć/ stężenie)	0 (kontrola); 5; 15; 50 [0 (kontrola); -28; 92; 300]	13 tygodni (5 dni/tyg., 6 h/dzień)	brak padnięć 15 ppm – zwiększona aktywność aminotransferazy glutaminianowo- pirogroowej w surowicy ♀ (w 13. tyg.) 50 ppm – zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy ♀ (w 7. tyg.); znacząco podwyższony stosunek masy wątroby do mózgu ♂, ♀; zmiany w wątrobie i płucach ♂; zmiany w płucach i śledzionie ♀ 15 ppm; 50 ppm – znaczące obniżenie mc. ♂ (odpowiednio w 7. i 2. tyg.); znaczące zwiększenie liczby leukocytów u ♂ (w 13. tyg.); ♀ (w 7. tyg.); obserwowano czerwoną wydzielinę z nosa i rzęzenie, nadmierne łzawienie i zażółcenie sierści w okolicy odbytu i narządów płciowych	– nie wyznaczono	– nie wyznaczono	Monsanto Company 1979
Szczur Sprague-Dawley CD, ♂, ♀ (n = 15/płeć/ stężenie)	0 (kontrola); 0,5; 1,5 [0 (kontrola); -3,1; 9,2]	13 tygodni (5 dni/tyg., 6 h/dzień)	brak padnięć; nadmierne łzawienie, brak wpływu na mc., 1,5 ppm – podwyższona wartość glukozy na czczo ♂, ♀, ale istotna statystycznie tylko u ♀; zwiększenie średniej i bezwzględnej masy płuc ♂ (przy niższym stężeniu obserwowano podobne zmiany, ale nieistotne statystycznie); zwiększenie bezwzględnej i względnej masy jajników u ♀ (przy niższym stężeniu obserwowano podobne zmiany, ale nieistotne statystycznie) badania histopatologiczne – brak istotnych zmian	1,5 (9,2) wpływ na mc., działanie na ukł. kwiótowczy	–	Monsanto Company 1983

Objaśnienia:

♂ – samce; ♀ – samice; mc. – masa ciała.

NOAEC – (non observed adverse effect concentration) stężenie bez obserwowanego działania szkodliwego.

LOAEC – (lowest observed adverse effect concentration) najniższe obserwowane stężenie działające szkodliwie.

okołooskrzelowy rozrost limfatyczny oraz łagodną do znacznej hematopoezę pozaszpikową w śledzionie. Obserwowano również zwiększoną liczbę leukocytów i zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy przy średnim i wysokim stężeniu.

W kolejnych latach przeprowadzono podobny eksperyment przy niższych stężeniach TCP w powietrzu, tj.: 0 ppm (kontrola), 0,5 ppm lub 1,5 ppm (3,1 mg/m³ lub 9,2 mg/m³), (Monsanto Company 1983). U wszystkich narażanych zwierząt wystąpiło podrażnienie spojówek (nadmierne łzawienie), zmiany hematologiczne (zwiększona liczba erytrocytów i hemoglobiny u samców) obserwowano w 7. tygodniu, ale nie w 13. tygodniu, a zmian w badaniach biochemicznych (zmniejszenie poziomu bilirubiny i dehydrogenazy mleczanowej u samców) nie uznano za mające znaczenie toksykologiczne. U narażanych samców obserwowano zwiększoną masę płuc (znaczącą przy wysokim stężeniu) przy jednoczesnej zmniejszonej masie ciała. U samic jedynym odnotowanym skutkiem było zwiększenie masy jajników (znaczące przy wysokim stężeniu).

Podsumowanie badań narażenia drogą pokarmową i inhalacyjną

Badania wykazały, że niezależnie od drogi podania docelowym narządem działania 1,2,3-trichloropropanu była wątroba. Podczas badań odnotowano zwiększenie względnej i całkowitej masy wątroby, przerost dróg żółciowych oraz wystąpienie martwicy i sporadyczną wakuolizację w komórkach tkanki tłuszczowej. Odnotowano również wpływ TCP na inne narządy wewnętrzne, m.in. zwiększoną masę nerek oraz zmiany w przedłożądku (ASTDR 2021; ECHA 2022; Merrick i in. 1991; NTP 1983a; 1983b; 1993; Skowroń 2009; Villeneuve i in. 1985; WHO 2003). W badaniach przewlekłych obserwowano zmniejszenie przeżywalności u szczurów i myszy, którym podawano przez zgłębnik odpowiednio: 10 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc., 5 dni w tygodniu przez 2 lata (NTP 1993); wczesne padnięcia były prawdopodobnie wtórne do zmian nowotworowych.

Działanie drażniące i uczulające

Codziennie podawanie przez zgłębnik 1,2,3-trichloropropanu w dawkach ≥ 63 mg/kg mc. przez okres do 17 tygodni powodowało łysienie, ale nie powodowało znacznego podrażnienia oczu u szczurów (NTP 1993). Myszy, które w podobny sposób

narażano na TCP w dawce do 250 mg/kg mc., nie miały makroskopowych zmian skórnych ani dużego podrażnienia oczu (NTP 1993). Powtarzające się przerywane narażenie na pary o stężeniu 15 ppm ($\sim 92,5$ mg/m³) przez 13 tygodni powodowało podrażnienie oczu u szczurów (Johannsen i in. 1988).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat mutagennego i genotoksycznego wpływu 1,2,3-trichloropropanu (TCP) na ludzi. Działanie to oceniano w badaniach in vivo i in vitro.

TCP indukował mutacje w testach in vitro na bakteriach z użyciem różnych szczepów *S. Typhimurium* oraz w testach na komórkach ssaków, podsumowanie wyników tych badań zamieszczono w tabeli 10. W testach Amesa działanie mutagenne TCP obserwowano u szczepów *S. Typhimurium* tylko w wyniku aktywacji metabolicznej przez czynnik S9 pochodzący z komórek wątroby szczura lub chomika (Haworth i in. 1983; Kier 1982; Kubo i in. 2002; Låg i in. 1994; NTP 1993; Ratpan, Plaumann 1988; Skowroń 2009; Stolzenberg, Hine 1980). W badaniach NTP nie wykazano działania mutagennego TCP na szczep *S. Typhimurium* A1537 (NTP 1993). W testach prowadzonych na bakteriach *E. coli* nie obserwowano działania genotoksycznego TCP (von der Hude i in. 1988).

W badaniach in vitro na mysich limfocytach wykazano działanie mutagenne TCP po aktywacji metabolicznej, a także wymianę chromatyd siostrzanych oraz aberracje chromosomowe w komórkach chomika chińskiego. Sprzeczne wyniki odnotowano w badaniach indukcji mikrojąder w ludzkich limfocytach oraz przerwania nici DNA wykrywanego przy użyciu testu kometowego. TCP nie indukował nieplanowanej syntezy DNA w hepatocytach szczurów F344 w testach in vivo i in vitro (Doherty i in. 1996; Holme i in. 1991; NTP 1993; Tafazoli, Kirsh-Vlders 1996; Tafazoli i in. 1998; von der Hude i in. 1987; Williams i in. 1989).

Potencjał genotoksyczny TCP oceniano w szeregu badań prowadzonych in vivo. W teście dominujących mutacji letalnych na szczurach Sprague-Dawley płci męskiej uzyskano wynik negatywny po 5-dniowej ekspozycji *per os* na TCP w dawce

Tabela 10. Podsumowanie badań genotoksyczności 1,2,3-trichloropropanu (TCP) na bakterii oraz w warunkach in vitro i in vivo
Table 10. Summary of genotoxicity studies of 1,2,3-trichloropropane (TCP) in bacteria and under in vitro and in vivo conditions

Test	Układ badawczy (droga podania w badaniach prowadzonych in vivo)	Wyniki			Piśmiennictwo
		mutagenność bez aktywacji metabolicznej	mutagenność z aktywacją metaboliczną	cytotoksyczność	
Badania na bakteriach					
Test Ames, dawki: 0,1 mmol/płytkę, 1 mmol/płytkę	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	–	+	bd.	<i>Stolzenberg, Hine</i> 1980
Test Ames, dawki: 0,02 ÷ 1,0 mg/płytkę	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535	–	+	bd.	<i>Kier</i> 1982
Test Ames, dawki: 1 mg/płytkę, >100 mg/płytkę	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100, TA1535	–	+	bd.	<i>Haworth i in.</i> 1983
Test Ames, dawki: 5 mg/płytkę, 100 mg/płytkę (+/-S9)	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1538, TA1537	–	+	bd.	<i>Ratpan, Plaumann</i> 1988
Test Ames, dawki: 1 mg/płytkę, 1000 mg/płytkę	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537	– –	+	bd.	NTP 1993
Test Ames, dawka: 0,01 mmol/płytkę	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	–	+	bd.	<i>Låg i in.</i> 1994
Test Ames, dawki: nie podano (+/-S9)	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100	–	+	bd.	<i>Kubo i in.</i> 2002
SOS chromotest, dawki: nie podano	<i>E. coli</i> PQ37	–	–	–	<i>von der Hude i in.</i> 1988
Testy na komórkach ssaków					
Mutacje genowe, dawki: 0,01 mg/ml, 0,06 mg/ml	komórki chłoniaka myszy L5178Y	–	+	bd.	NTP 1993
Wymiana chromatyd siostrzanych w komórkach CHO chomika chińskiego, dawki: 0,3 ÷ 1,0 mmol	komórki chomika chińskiego V79	–	+	bd.	<i>von der Hude i in.</i> 1987
Wymiana chromatyd siostrzanych w komórkach CHO chomika chińskiego, dawki: 14,170 ÷ 59,510 mg/ml	komórki CHO chomika chińskiego	–	+	bd.	NTP 1993
Aberacje chromosomowe, 59,5 ÷ 79,2 mg/ml	komórki CHO chomika chińskiego	–	+	+	NTP 1993
Test kometowy, dawka: 100 mmol	hodowle hepatocytów szczurów Wistar	–	–	–	<i>Holme i in.</i> 1991
Test kometowy, dawki: 2 mmol, 4 mmol (+/-S9)	hodowle limfocytów ludzkich	+	–	+	<i>Tafazoli i in.</i> 1998
Test mikrojądrowy	hodowle limfocytów ludzkich	–	+	+	<i>Tafazoli, Kirsch-Volder</i> 1996
Test mikrojądrowy (znakowanie kinetochorów +FISH), dawki: 0,01 ÷ 5,00 mmol	hodowle ludzkich limfoblastów AHH1, hodowle komórek zmodyfikowanych genetycznie zawierających enzymy MCL-5 i limfocyty h2El	+	–	bd.	<i>Doherty i in.</i> 1996

cd. tab. 10 / Table 10 cont.

Test	Układ badawczy (droga podania w badaniach prowadzonych in vivo)	Wyniki			Piśmiennictwo
		mutagenność bez aktywacji metabolicznej	mutagenność z aktywacją metaboliczną	cytotoksyczność	
Naprawa DNA	hodowle hepatocytów szczura F344	–	–	bd.	Williams i in. 1989
Badania in vivo					
Test dominujących mutacji letalnych	szczury SD ♂ (n = 15), dawka: 80 mg/kg, czas ekspozycji: 5 dni	– brak indukcji wskaźnika dominującej mutacji letalnej lub zmian w jądrach			Saito-Suzuki i in. 1982
Test mikrojądrowy (komórki szpiku kostnego myszy CD1)	myszy CD-1 ♂, ♀ (n = 5/dawkę/płeć), podanie dootrzewnowo, dawki: 115 mg/kg, 200 mg/kg	– brak znaczącej toksyczności na komórki szpiku kostnego – brak zwiększenia częstości występowania mikrojądrowych polichromatycznych erytrocytów			Crebelli i in. 1999
Test kometowy (komórki wątroby szczura F344)	szczury F344 ♂, podanie z olejem sojowym dootrzewnowo, dawki: 30 mg/kg, 100 mg/kg, 300 mg/kg, czas ekspozycji: 2 h	+ zależne od dawki zwiększenie częstości pęknięć nici DNA – brak wiązań krzyżowych DNA lub DNA–białko			Weber, Sipes 1991
Test kometowy (szczur Wistar)	szczury Wistar ♂ (n = 5/dawkę), podawane dootrzewnowo dawki: 375 ÷ 3000 mmol/kg	+ uszkodzenia DNA zależne od dawki, niski potencjał nefrotoksyczny			Låg i in. 1991
Kowalencyjne wiązanie DNA z makrocząsteczkami wątroby szczura (białkami, RNA i DNA)	szczury F344 ♂, dawka: 30 mg/kg	+ kowalencyjne wiązanie białek wątrobowych, DNA i RNA utrzymujące się 72 h, kumulujące się w wyniku wielokrotnego podania, + zwiększenie wiązania DNA i białek w wyniku hamowania CYP450 + wyczerpanie GSH wpłynęło na zwiększenie wiązania białek i zmniejszenie wiązania DNA			Weber, Sipes 1990
Addukty z DNA, izolacja, wykrywanie, charakterystyka	myszy B6C3F1 ♂, dawki: 6 ÷ 60 mg/kg; szczury F344 ♂ (n = 15), dawki: 3 ÷ 30 mg/kg, 300 mg/kg podane dootrzewnowo	+ szerokie rozmieszczenie adduktu w narządach docelowych i niedocelowych – brak związku między nowotworzeniem a tworzeniem się adduktów			La i in. 1995
Addukty z DNA, izolacja	myszy B6C3F1 ♂ (n = 15), dawki: 6 ÷ 60 mg/kg podawane przez zgłębnik lub z wodą do picia, czas narażenia: 5 dni lub 1 dzień	+ indukcja adduktów z DNA + indukcja adduktów w wątrobie i nerkach dwukrotnie większa przy podawaniu przez zgłębnik w porównaniu z podawaniem z wodą do picia			La i in. 1996
Profilowanie sygnatur mutacyjnych DNA	myszy B6C3F1_N ♂, ♀, podanie przez zgłębnik, dawki: 6 mg/kg, 20 mg/kg, czas narażenia: ok. 2 lat	+ znacznie zwiększona liczba mutacji w guzach wątroby i żołądka + 3 unikalne egzogenne mutacje z silną tendencją transkrypcyjną			Riva i in. 2020

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.
bd. – brak danych.
+ – wynik dodatni.
– – wynik ujemny.
GSH – glutation.

80 mg/kg mc. TCP nie indukował mutacji w jądrach komórek szpiku kostnego myszy CD-1 obu płci narażonych na związek po podaniu dootrzewnowym. U gryzoni wykrywano natomiast kowalencyjne wiązanie DNA oraz pęknięcia nici DNA w testach lizy alkalicznej. Narażenia na TCP indukowało również powstawanie adduktów DNA zarówno w wyniku podania substancji dootrzewnowo, przez zgłębnik, jak i z wodą do picia. Analiza genomu potwierdziła, że narażenie myszy B6C3F1_N na TCP powodowało występowanie nowotworów. Powstałe guzy wątroby i przedłożądka charakteryzowały się dużą ilością mutacji w komórkach nowotworowych. Guzy przedłożądka miały nawet do 10 razy więcej mutacji w porównaniu z innymi analizowanymi genomami guzów. Zidentyfikowano trzy mutacje dla TCP, jedną wspólną dla przedłożądka i wątroby oraz dwie dla przedłożądka (*Crebelli* i in. 1999; *La* i in. 1995; 1996; *Låg* i in. 1991; *Riva* i in. 2020; *Saito-Suzuki* i in. 1982; *Skowroń* 2009; *Weber, Sipes* 1990; 1991).

Przegląd literatury wskazuje na działanie mutagenne TCP w obecności czynnika S9 aktywującego frakcję metaboliczną. TCP powodował też indukcję wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach jajnika V79 chomika chińskiego (*Skowroń* 2009).

Podsumowując, w ograniczonej liczbie badań na gryzoniach TCP nie indukował dominujących mutacji letalnych u narażonych szczurów ani nie zwiększał częstości występowania mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych u myszy. Jego kowalencyjne oddziaływanie z DNA i indukcja pęknięć nici DNA zostały jednak udokumentowane, a główny addukt DNA został wyizolowany, scharakteryzowany i określony ilościowo w odpowiednich badaniach. In vitro TCP wykazywał aktywność mutagenną w testach na *Salmonella Typhimurium* TA100 i TA1535 we wszystkich przeprowadzonych badaniach, a aktywność ta była zależna od aktywacji metabolicznej. W komórkach ssaków TCP dał w większości pozytywne wyniki w badaniach genotoksyczności in vitro. TCP wykazywał aktywność mutagenną w locus kinazy tymidynowej (tk) w mysich komórkach chłoniaka i dawał w dużej mierze pozytywne wyniki w teście cytogenetycznym, w tym indukcji SCE i aberracji chromosomalnych w komórkach CHO. Wyniki te były zależne od aktywacji metabolicznej.

Działanie rakotwórcze

1,2,3-Trichloropropan ma zharmonizowaną klasyfikację zgodną z CLP jako Carc. 1B. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC), (1995) ocenia ten związek jako „prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi” (grupa 2A), ocena ta wynika z „niewystarczających dowodów pochodzących z badań u ludzi i wystarczających dowodów z badań na zwierzętach doświadczalnych”.

Działanie rakotwórcze u ludzi

Nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego 1,2,3-trichloropropanu u ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W dwuletnim badaniu rakotwórczości 1,2,3-trichloropropanu przeprowadzonym na szczurach F344/N (NTP 1993) zwierzętom podawano związek przez zgłębnik w oleju kukurydzianym w dawkach: 0 mg/kg mc. (kontrola), 3 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. i 30 mg/kg mc. (tab. 8). W wyniku narażenia na duże dawki TCP odnotowano istotne zmniejszenie masy ciała zarówno u samców, jak i u samic odpowiednio od 15. i 53. tygodnia badania. U wszystkich osobników niezależnie od dawki stwierdzono zwiększenie bezwzględnej masy wątroby, bezwzględna masa nerek była zwiększona u wszystkich samców oraz u samic narażonych na dawkę 10 mg/kg mc. W związku z pogarszającym się stanem zdrowia osobników otrzymujących najwyższą dawkę samice uśmiercono w 65., a samce w 77. tygodniu eksperymentu. Spośród osobników narażonych na dawkę 10 mg/kg mc. do końca badania przeżyło tylko 14/60 samców i 8/60 samic. U zwierząt konających i padłych przed terminacją zaobserwowano letarg, wycieńczenie, biegunkę i duszności. Obserwowane u zwierząt nienowotworowe zmiany występujące m.in. w nerkach, trzustce i żołądku były zależne od dawki, wraz z jej wzrostem występowały wcześniej i ze zwiększoną częstością (ECHA 2022; NTP 1993; *Skowroń* 2009; WHO 2003).

W podobnym badaniu przeprowadzonym na myszach B6C3F1 zwierzętom podano TCP w dawkach: 0 mg/kg mc. (kontrola), 6 mg/kg mc., 20 mg/kg mc. i 60 mg/kg mc. (tab. 8). W grupach zwierząt przyjmujących dawki 20 mg/kg mc. i 60 mg/kg mc. odnotowano zwiększoną śmiertelność, co skutkowało terminacją zwierząt odpowiednio w 73. (samice), w 79. (samce) oraz w 89. tygodniu (osobniki obu płci). W grupie zwierząt przyjmujących

najniższą dawkę związku do końca badania przeżyło 18/60 samców i 13/60 samic. Zmniejszenie masy ciała zwierząt narażonych na dawkę 6 mg/kg mc. wyniosło 8% dla samców i 7% dla samic. U wszystkich narażonych zwierząt wykazano zwiększoną względną masę wątroby i mózgu. U samic otrzymujących dawkę 60 mg/kg mc. zaobserwowano zwiększoną względną masę nerek. We wszystkich grupach dawkowania odnotowano zmiany nienowotworowe, w tym znacząco zwiększony rozrost płaskonabłonkowy w przedłożądku (ECHA 2022; NTP 1993; Skowroń 2009; WHO 2003).

W tabeli 11 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące częstości występowania poszczególnych nowotworów u szczurów i myszy. Narażenie na TCP u szczurów wywołało łagodne i złośliwe nowotwory błony śluzowej jamy ustnej (gardła i języka), przedłożądka, gruczołu napletkowego u samców oraz łechtaczki u samic. Ponadto obserwowano łagodne nowotwory trzustki i nerek u samców oraz złośliwe nowotwory gruczołu sutkowego u samic. U myszy częstość występowania nowotworu płaskonabłonkowego błony śluzowej jamy ustnej była znacząco zwiększona u samic przy najwyższej dawce, a częstość wystąpienia brodawczaka płaskonabłonkowego i raka przedłożądka była zwiększona we wszystkich grupach. Obserwowano zmiany nowotworowe wątroby (gruczolak wątrobowokomórkowy lub rak) u zwierząt obu płci. Ponadto narażenie na TCP spowodowało zmiany gruczołu łzowego Hardera. U samic myszy wystąpiły zmiany nowotworowe w macicy (gruczolak, gruczolakorak oraz polipy zrębu macicy).

Na podstawie przedstawionych wyników dwuletnich badań (NTP 1993) można stwierdzić, że zmiany nowotworowe u badanych zwierząt (szczury F344/N oraz myszy B6C3F1) obserwowano przy wszystkich badanych dawkach. „Wyraźne dowody działania rakotwórczego” 1,2,3-trichloropropanu zostały wskazane na podstawie zwiększonej częstości występowania:

- brodawczaków i raków płaskonabłonkowych błony śluzowej jamy ustnej i przedłożądka oraz raków gruczołu Zymbala u szczurów,
- brodawczaków i raków płaskonabłonkowych przedłożądka, gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych wątroby oraz gruczolaków gruczołu Hardera u myszy.

Kolejne wskazania rakotwórczego działania TCP u zwierząt dotyczyły zwiększonej częstości występowania:

- gruczolaków trzustki i nerek oraz gruczolaków lub raków napletka u samców szczura,
- gruczolaków lub raka gruczołu łechtaczki oraz gruczolakoraków gruczołu sutkowego u samic szczura,
- raków płaskonabłonkowych błony śluzowej jamy ustnej u obu płci myszy oraz gruczolaków lub gruczolakoraków macicy oraz polipów zrębu macicy u myszy.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat działania embriotoksycznego, teratogenne lub reprotoksycznego 1,2,3-trichloropropanu u ludzi. Jednak w badaniu epidemiologicznym *Brendera* i in. (2014) opisano związek między narażeniem na różne rozpuszczalniki a wadami pojawiającymi się u dzieci. Autorzy badali wpływ uwalnianych przez zakłady przemysłowe chlorowanych rozpuszczalników na wystąpienie wad wrodzonych u dzieci matek zamieszkałych w pobliżu zakładów. W badaniu wzięło udział w sumie 305 540 matek (60 613 grupa badana oraz 244 927 grupa kontrolna). Narażenie oszacowano przy pomocy modeli, w których uwzględniono odległość zamieszkania od źródła narażenia oraz roczne ilości uwalnianych chemikaliów. Wykorzystano regresję liniową do wygenerowania ilorazów szans (OR – *odds ratios*) oraz zastosowano 95-procentowy przedział ufności (95% CI). Iloraz szans (OR) obliczono dla związku między bliskością zamieszkania a emisją 14 chlorowanych rozpuszczalników i wystąpieniem wad wrodzonych, w tym: wad cewy nerwowej, rozszczepu jamy ustnej, wad redukcji kończyn oraz wrodzonych wad serca. Wyniki badań skorygowano o termin porodu, wiek matki, wykształcenie, rasę/pochodzenie etniczne. Zaobserwowano istotnie statystycznie zwiększone ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej (OR = 1,5; CI: 1,1 ÷ 2,1) oraz rozszczepu kręgosłupa (OR = 1,8; CI: 1,2 ÷ 2,6), ale nie bezmózgowia (OR = 1,2; CI: 0,6 ÷ 2,4). Nie zaobserwowano innych istotnych powiązań statystycznych z wystąpieniem innych

Tabela 11. Wyniki badań działania rakotwórczego 1,2,3-trichloropropanu (TCP) na zwierzętach (NTP 1993)
Table 11. Results of animal studies on the carcinogenicity of 1,2,3-trichloropropane (TCP) (NTP 1993)

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Dawki badane, mg/kg mc./dzień	Czas trwania	Obserwowane skutki
Szczur F344/N, ♂, ♀, n = 60/płeć/dawkę	0 (kontrola), 3, 10, 30 (>99% czystości) podawane zgłębnikiem do żołądka z olejem kukurydzianym	5 dni/tyg. do 104 tygodni po 15 miesiącach uśmiercano n = 10/płeć/dawkę	nowotwory błony śluzowej jamy ustnej (gardło i język); brodawczak płaskonabłonkowy lub rak kolczystokomórkowy ♂: 1/50 (2%) ^a ; 4/50 (8%); 18/49 (37%)*; 40/52 (77%)* ♀: 1/50 (2%); 6/49 (12%); 28/52 (54%)*; 32/52 (62%)* nowotwory przedżołądka: płaskonabłonkowy brodawczak komórkowy lub płaskonabłonkowy rak ♂: 0/50 (0%) ^a ; 33/50 (66%)*; 42/49 (86%)*; 43/52 (83%)* ♀: 0/50 (0%); 16/49 (33%)*; 37/51 (73%)*; 19/52 (37%)* gruczolak groniasty trzustki ♂: 5/50 (10%) ^a ; 21/50 (42%)*; 36/49 (73%)*; 29/52 (56%)* ♀: 0/50 (0%); 0/49 (0%); 2/52 (4%); 0/52 (0%) gruczolak nerki ♂: 0/50 (0%); 2/50 (4%); 20/49 (41%)*; 21/52 (40%)* gruczolak lub rak gruczołu napletkowego lub łechtaczkowego ♂: 5/49 (10%); 6/47 (13%); 8/49 (16%); 16/50 (32%)** ♀: 5/46 (11%); 10/46 (22%); 17/50 (34%)*; 15/51 (29%)* gruczolak gruczołu sutkowego ♂: 1/50 (2%); 6/49 (12%); 12/52 (23%)*; 21/52 (40%)* rak gruczołu Zymbala ♂: 0/50 (0%); 0/50 (0%); 0/49 (0%); 3/52 (6%)
Mysz B6C3F ₁ , ♂, ♀, n = 60/płeć/dawkę	0 (kontrola), 6, 20, 60 (>99% czystości) podawane zgłębnikiem do żołądka z olejem kukurydzianym	5 dni/tyg. do 104 tygodni po 15 miesiącach uśmiercano n = 10/płeć/dawkę	nowotwory błony śluzowej jamy ustnej (gardło i język); brodawczak płaskonabłonkowy lub rak płaskonabłonkowy ♂: 0/52 (0%) ^{a, b} ; 0/51 (0%); 0/54 (0%); 2/56 (4%) ♀: 1/50 (2%); 0/50 (0%); 2/51 (4%); 5/55 (9%)** nowotwory przedżołądka: płaskonabłonkowy brodawczak komórkowy lub płaskonabłonkowy rak ♂: 3/52 (6%) ^a ; 50/51 (98%)*; 53/54 (98%)*; 55/56 (98%)* ♀: 0/50 (0%); 48/50 (96%)*; 50/51 (98%)*; 54/55 (98%)* nowotwory wątroby: gruczolak lub rak wątrobowokomórkowy ♂: 13/52 (25%); 24/51 (47%); 25/54 (44%)*; 31/56 (55%)* ♀: 7/50 (14%); 11/50 (22%); 8/51 (16%); 31/55 (56%)* gruczolak gruczołu Hardera ♂: 1/52 (2%); 2/51 (4%); 10/54 (19%)*; 11/56 (20%)* ♀: 2/50 (4%); 6/50 (12%); 7/51 (14%); 10/55 (18%)* nowotwory macicy: polip zrębu macicy ♂: 0/50 (0%); 2/50 (4%); 1/51 (2%); 6/54 (11%)* nowotwory macicy: gruczolakorak lub gruczolak endometrium ♂: 0/50 (0%); 5/50 (10%)*; 3/51 (6%)*; 9/54 (17%)*

Objaśnienia:

♂ – samce; ♀ – samice; mc. – masa ciała.

^a liczba zwierząt z nowotworami / liczba zwierząt poddanych sekcji zwłok pod koniec badań lub liczba zwierząt ze zmianami chorobowymi / liczba zwierząt z miejscem anatomicznym związanym ze zmianą chorobową (np. trzustka/wątroba/gruczoły napletkowe/łechtaczka) zbadanymi mikroskopowo na koniec eksperymentu.

^b u samców odnotowano tylko brodawczaka płaskonabłonkowego.

* istotność statystyczna $p < 0,001$.

** istotność statystyczna $p \leq 0,007$.

*** istotność statystyczna $p \leq 0,05$.

wad rozwojowych (rozszerzenie jamy ustnej, rozszerzenie podniebienia, rozszerzenie wargi z rozszerzeniem podniebienia lub bez niego, wada stożkowo-pęcherzykowa serca, zastoinowe wady serca, wady przegrody serca, redukcja kończyn). Stwierdzono istotną zależność pomiędzy narażeniem na TCP a wystąpieniem rozszerzenia kręgosłupa oraz wad serca.

W powyższych badaniach nie uwzględniono jednak wpływu czynników związanych ze stylem życia i narażeniem środowiskowym na inne chlorowane rozpuszczalniki, nie przedstawiono także danych ilościowych dotyczących stężenia TCP w powietrzu.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt

Grupa badaczy z US NIOSH (Hardin i in. 1981) zbadała dziesięć przemysłowych chemikaliów, aby określić ich potencjał wywoływania skutków teratogennych. Jedną z badanych substancji był 1,2,3-trichloropropan, który w dawce 37 mg/kg/dzień wstrzykiwano 1. ÷ 15. dnia ciąży dootrzewnowo ciężarnym szczurom. Badana dawka stanowiła około 1/4 LD₅₀ (dożołądkowa dawka medialna dla szczurów wynosząca wg badań Alberta (1982) 150 mg/kg mc.). Dawka ta podawana przez 15 kolejnych dni powodowała toksyczność u matki, o czym wyraźnie świadczył zmniejszony przyrost masy ciała. Dokładne badanie zawartości macicy w 21. dniu ciąży obejmowało określenie płci i ważenie każdego płodu, pomiar długości płodu oraz badanie pod kątem widocznych zewnętrznie wad rozwojowych. Od połowy do dwóch trzecich każdego miotu ($n = 10 \div 15$) zbadano pod kątem wad rozwojowych narządów wewnętrznych. Resztę zwierząt z każdego miotu zbadano pod kątem wad rozwojowych szkieletu. Pomimo nierealnego narażenia (podanie dootrzewnowe) nie znaleziono dowodów teratogennego działania 1,2,3-trichloropropanu.

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące wpływu wdychanego 1,2,3-trichloropropanu na rozwój zwierząt. W jednym z badań (tab. 12) samce i samice szczurów okresowo narażano przez drogi oddechowe na działanie TCP o stężeniach do 15 ppm (~92,5 mg/m³) przed kryciem, w trakcie krycia i w czasie ciąży (Johannsen i in. 1988). Nie stwierdzono wpływu na długość ciąży, a żywotność i masa ciała potomstwa po urodzeniu oraz podczas laktacji były prawidłowe i odnotowano marginalne zmniejszenie częstości kojarzenia, jednakże badanie to uznano za mało wiarygodne (Johannsen i in.

1988). Po wielokrotnym podaniu (120 dni) u szczurów obserwowano zmiany w narządach męskich (masa jąder i najądrzy), ale w przypadku badania na myszach takich zmian nie zanotowano (Monsanto Company 1983).

Nie zaobserwowano zmian w tkankach rozrodczych samców i samic u szczurów lub myszy, którym podawano drogą pokarmową ≤ 125 mg/kg mc. (5 dni w tygodniu przez 17 tygodni, tab. 8), (NTP 1983a; 1983b). Podobne obserwacje poczyniono w przypadku szczurów, którym podawano ≤ 30 mg/kg mc. (5 dni w tygodniu przez 2 lata, tab. 8), (NTP 1993), i myszy, którym podawano ≤ 60 mg/kg mc. (5 dni w tygodniu przez 2 lata, tab. 6), (NTP 1993). W badaniu dotyczącym śmiertelności po narażeniu na m.in. badaną substancję nie stwierdzono żadnego wpływu na kojarzenie się lub płodność samców szczurów, którym podawano przez zgłębnik 80 mg/kg mc. TCP przez 5 dni (tab. 4). W badaniach tych nie zaobserwowano zmian histologicznych w jądrach szczurów narażonych na tę dawkę (Saito-Suzuki i in. 1982).

Jednak w badaniu toksyczności rozwojowej myszy po podaniu *per os* (tab. 12) stwierdzono zmniejszenie wskaźników krycia i płodności po dawce 120 mg/kg mc. (NTP 1990). Nie odnotowano żadnych zmian w liczbie żywych młodych, stosunku płci lub masie ciała młodych po narażeniu na dawkę ≤ 120 mg/kg mc. Zaobserwowano wydłużenie średniej długości cyklu rujowego przy dawkach 30 mg/kg mc., 60 mg/kg mc. i 120 mg/kg mc., ale wzrost ten nie był zależny od dawki. W ciągłym badaniu zaobserwowano zmniejszenie liczby miotów i zmniejszenie liczby żywych młodych w miocie u myszy, którym podawano dawkę ≥ 60 mg/kg mc. przez pięć miotów (około 98 dni), (NTP 1990). Przy dawce 120 mg/kg mc. odnotowano również zwiększenie liczby dni do rozwiązania ciąży. Aby ocenić, czy zaobserwowane skutki wynikały z działania u samców, czy u samic, po urodzeniu piątego miotu przeprowadzono badanie krycia krzyżowego. Zaobserwowano zmniejszenie liczby żywych młodych po skojarzeniu samic, którym podawano dawkę 120 mg/kg mc., z samcami z grupy kontrolnej. W badaniu krycia krzyżowego narażanych samców nie zaobserwowano żadnych zmian w ruchliwości, liczbie, morfologii plemników najądrza lub długości cyklu rujowego (NTP 1990).

Badania prowadzone w ramach National Toxicology Program (NTP 1990) na myszach

Tabela 12. Badanie wpływu 1,2,3-trichloropropanu (TCP) na rozrodczość i płody zwierząt po narażeniu pokarmowym lub inhalacyjnym
Table 12. Study of the effects of 1,2,3-trichloropropane (TCP) on animal reproduction and fetuses following oral or inhalation exposure

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Dawki badane, mg/kg mc./dzień	Czas trwania	Skutki narażenia	Wartość NOAEL, mg/kg mc.	Wartość LOAEL, mg/kg mc.	Piśmiennictwo
Narażenie per os						
Myszy Swiss, ♂, ♀ (n = 20/płeć/dawkę) badanie wpływu na rozrodczość	0 (kontrola); 30; 60; 120 podawane per os, zglebnikiem, z olejem kukurydzianym	98 dni narażenie prenatalne, po odsadzeniu, podczas krycia i w czasie ciąży	60 mg/kg mc. – zmniejszenie wartości wskaźników krycia, płodności i ciąży; zmniejszona liczba żywego potomstwa w 5. miocie 120 mg/kg mc. – zmniejszona liczba miotów począwszy od 3. krycia, wydłużony czas do miotu w 4. i 5. miocie oraz zmniejszona liczba żywych młodych w miotach 2. ÷ 5. ♂ – brak zmian w ruchliwości, liczbie lub morfologii plemników w najądrzu ♀ – amyloidoza jajników; brak zmian w średniej długości cyklu rujowego	30 działanie na ukł. rozrodczy	60 działanie na ukł. rozrodczy	NTP 1990
Myszy Swiss, ♂, ♀ (n = 20/płeć/dawkę) badanie wpływu na rozwój płodu	0 (kontrola); 30; 60; 120	narażenie prenatalne, po odsadzeniu, podczas krycia i w czasie ciąży	zmniejszenie wskaźników krycia, płodności i ciąży	60 wpływ na rozwój	120 wpływ na rozwój	NTP 1990
Narażenie inhalacyjne						
Szczur CD, ♂, ♀ (n = 15/♂/stężenie, n = 20/♀/ stężenie)	stężenie: 0 (kontrola); 0.49; 1.47; 4.5; 15 ppm [0 (kontrola); -3; 9; 28; 92.5 mg/m³]	10 tyg. przed kryciem, 30 ÷ 40-dniowy okres godowy i 0 ÷ 14. dzień ciąży (5 dni/tyg., 6 h/ dzień)	brak zmian	NOAEC 15 ppm (92.5 mg/m³) działanie na ukł. rozrodczy	–	Johannsen i in. 1988

Objaśnienia:

♂ – samce; ♀ – samice; mc. – masa ciała; per os – podanie dożołądkowe.
NOAEL – (non observed adverse effect level) poziom bez obserwowanego działania szkodliwego.
NOAEC – (non observed adverse effect concentration) stężenie bez obserwowanego działania szkodliwego.
LOAEL – (lowest observed adverse effect level) najniższy obserwowany poziom działania szkodliwego.

narażonych na 1,2,3-trichloropropan drogą dożołądkową uznano za kluczowe, gdyż wykazały „wyraźny dowód” upośledzenia płodności samic myszy w postaci zmniejszenia wartości wskaźników krycia, płodności i ciąży (NTP 1990). W badaniu wielopokoleniowym (NTP 1990) ani w teratogennym badaniu przesiewowym (Hardin i in. 1981) nie zgłoszono żadnych skutków działania toksycznego na płód.

TOKSYKOKINETYKA

Nie znaleziono badań dotyczących toksykokinetyki 1,2,3-trichloropropanu (TCP) u ludzi, ale istnieją ograniczone informacje z badań na zwierzętach.

Wchłanianie i rozmieszczanie

Wyniki badań przeprowadzonych na szczurach wskazują na prawie całkowite wchłanianie TCP (>80%) z przewodu pokarmowego, które następuje w ciągu pierwszego dnia od podania (Mahmood i in. 1991; Sipes i in. 1982; Volp i in. 1984). Wchłonięty 1,2,3-trichloropropan jest rozprowadzany po całym organizmie. Nie znaleziono podobnych badań dotyczących wchłaniania po narażeniu drogą inhalacyjną lub dermalną. Jednak na podstawie działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach inhalacyjnych lub skórnych zakłada się adsorpcję substancji także po takim narażeniu (Johannsen i in. 1988; Miller i in. 1986a; Smyth i in. 1962). Badania prowadzone na zwierzętach narażonych *per os* pozwoliły na ustalenie głównej drogi wchłaniania i rozmieszczenia. Samcom i samicom szczurów F344 oraz samcom myszy B6C3F1 podawano znakowany izotopowo TCP przez zgłębnik w oleju kukurydzianym w dawce odpowiednio 30 mg/kg mc. (szczury) oraz 30 mg/kg mc. lub 60 mg/kg mc. (myszy), (Mahmood i in. 1991). Addukty z DNA wykryto po 6 h od ekspozycji w kilku tkankach samców myszy B6C3F1. Najwyższy poziom znacznika izotopowego stwierdzono w przedżołądku, następnie w żołądku, jelitach, tkance tłuszczowej, wątrobie i nerkach. Po 60 h pozostałości znacznika wykryto głównie w wątrobie, nerkach i przedżołądku (ATSDR 2021; IARC 1995; WHO 2003). Odnotowano różnice w rozmieszczeniu znakowanego TCP u samic i samców po 60 h od podania. Poziom izotopu w tkankach przetyku i śledziony samic był wyższy. Ponadto obserwowano różnice w eliminacji

badanej substancji między gatunkami. Samce myszy szybciej wydalają TCP niż samce szczurów. Co więcej, przy dwukrotnie wyższej dawce (60 mg/kg mc.) poziom znacznika izotopowego w tkankach samców myszy był niższy niż u samców szczurów narażonych na niższą dawkę TCP (30 mg/kg mc.).

W innym badaniu samcom szczurów F344/N podano dożylnie znakowany izotopowo TCP w dawce 3,6 mg/kg mc. Stwierdzono, że substancja jest szybko rozprowadzana do tkanek i gromadzi się głównie w wątrobie, nerkach, jelicie cienkim i grubym, tkance tłuszczowej, mięśniach i skórze. Maksymalne stężenie osiągnęto w ciągu 2 h po podaniu. Biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosił 44 h (ATSDR 2021; DFG 1993; Volp i in. 1984).

Metabolizm i wydalanie

1,2,3-Trichloropropan jest metabolizowany w wątrobie przez dwa główne mechanizmy: utlenianie za pośrednictwem CYP450 oraz sprzęganie z glutationem. Utlenianie na końcowym węglu prowadzi do powstania chlorohydryny, która następnie sprzęga się z glutationem, na skutek czego powstaje kwas 2-(S-glutationylo)malonowy (GMA) jako końcowy metabolit wykrywany w żółci. W wyniku utleniania centralnego węgla powstaje 1,3-dichloroaceton, który jest następnie sprzęgany z glutationem, co prowadzi do powstania wykrywanych w moczu metabolitów: S-(3-chloro-2-hydroksypropylo)-L-cysteiny (CPC) i N-acetylo-S-(3-chloro-2-hydroksypropylo)-L-cysteiny (ACPC). W wyniku bezpośredniego sprzęgania TCP z glutationem powstają wszystkie trzy wyżej wymienione metabolity, tj. GMA, ACPC i CPC. Inne niezidentyfikowane metabolity wykryto w kale (Mahmood i in. 1991). Możliwe szlaki metaboliczne przedstawiono na rycinie 2.

W badaniu *in vitro* 1 mmol znakowanego izotopowo TCP inkubowano przez 5 min z mikrosomami wątroby ludzkiej lub szczurzej. W obecności NADPH (zredukowanej formy fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego) na miligram białka wykryto około 1,5 nmola związanej substancji znakowanej izotopowo. W przypadku braku NADPH, obecności zredukowanego glutationu (z S-transferazą glutationową lub bez niej) lub N-acetylocysteiny nie zaobserwowano obecności znacznika związanej z białkami. Ponadto w obecności NADPH utlenianie centralnego węgla doprowadziło do powstania 1,3-dichloroacetonu (DCA). DCA zidentyfikowano zarówno w mikrosomach

szczura, jak i człowieka, w ilości odpowiednio 0,27 nmol/min/mg białka lub 0,03 nmol/min/mg białka. Utlenianie na końcowym węglu dało 2,3-dichloropropanol jako końcowy metabolit (Weber, Sipes 1992).

Badania Mahmooda i in. (1991) pozwoliły określić sposoby wydalania TCP z organizmu zwierząt. Po 60 h od narażenia na TCP w dawce 30 mg/kg mc. u samców i samic szczurów F344 substancja w większości została usunięta. Badania poziomu znacznika izotopowego pozwoliły stwierdzić, że TCP w 50 ÷ 57% wydalą się z moczem, a po 20% z kałem i wydychanym powietrzem. W wydychanym powietrzu mniej niż 2% stanowił niezmieniony TCP, pozostałą część stanowił ditlenek węgla. ACPC była głównym metabolitem występującym w moczu samców szczurów (~40%), podczas gdy drugim zidentyfikowanym metabolitem była CPC.

Podobne wyniki uzyskano w badaniach na samcach myszy B6C3F1. Po 60 h najwyższy poziom znacznika stwierdzono w moczu (65% dawki początkowej), 16% w kale i 20% w wydychanym powietrzu, z czego prawie całość w postaci ditlenku węgla. Odmienne niż w przypadku szczurów, u myszy wykryto tylko ACPC w moczu i stanowiła ona około 3% pochłoniętej dawki; nie wykryto żadnych innych metabolitów (ATSDR 2021; Mahmood i in. 1991).

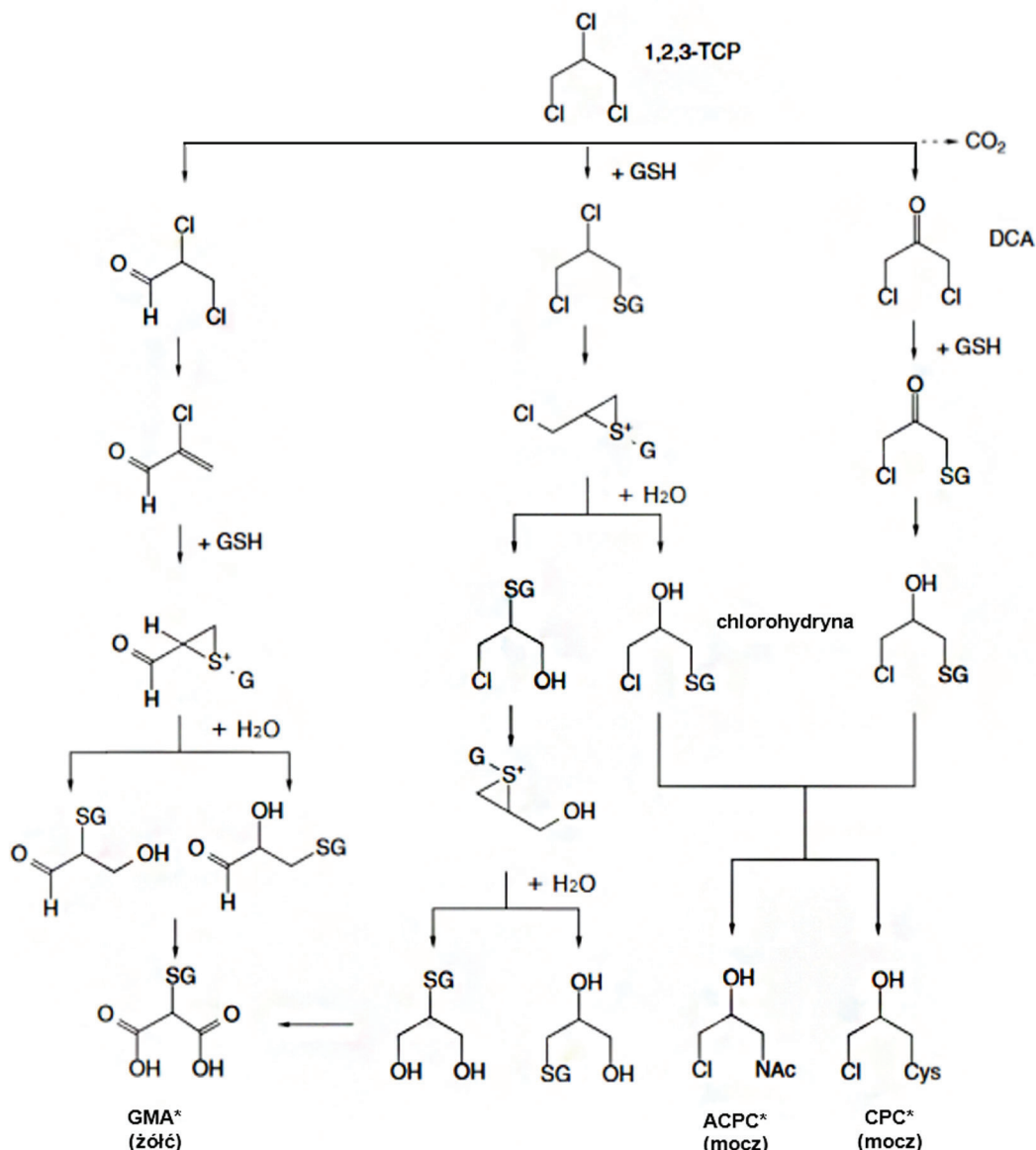
Według badań Volpa i in. (1984) znakowany izotopowo TCP podawany dożylnie samcom szczurów Fischer 344 prawie w całości (90%) był wydalany w ciągu 24 h. W ciągu 15 min od podania 37% dawki zostało zgromadzone w tkance tłuszczowej i do 4 h poziom znacznika utrzymywał się tam na najwyższym poziomie w porównaniu z innymi tkankami. Po tym czasie najwyższe stężenie izotopu odnotowano w wątrobie w postaci metabolitów. TCP wykazywał dwufazową kinetykę eliminacji z pierwszym okresem półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszącym 0,3 ÷ 1,8 h i drugim $t_{1/2}$ wynoszącym 30 ÷ 45 h. Okresy półtrwania znacznika izotopowego w metabolitach wynosiły odpowiednio: $t_{1/2}(1)$ – 2,1 ÷ 5,3 h i $t_{1/2}(2)$ – 87 ÷ 182 h. Całkowita eliminacja z tkanek po dożylnym wstrzyknięciu znakowanego izotopowo TCP jest wolniejsza niż eliminacja związku macierzystego. Sugeruje to, że metabolity 1,2,3-trichloropropanu są eliminowane wolniej niż związek macierzysty. Główną drogą wydalania był mocz (do 65%), a następnie wydychane powietrze (~25%), w którym ditlenek węgla stanowił główny metabolit,

a niezmieniona postać TCP – około 5%. Pozostała część TCP została wydalona z kałem (~18%), (Volp i in. 1984; WHO 2003).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

We wcześniejszych opracowaniach wskazywano na działanie drażniące 1,2,3-trichloropropanu (TCP) na drogi oddechowe, choć nie podawano jego mechanizmu. Działanie to może być związane z drogą podania (wziewną), jak i wydalaniem metabolitów TCP z wydychanym powietrzem (Skowroń 2009). Nieznany jest też mechanizm działania neurotoksycznego substancji obserwowanego u szczurów. Podejrzewa się działanie toksyczne metabolitów powstających w wątrobie, a nie bezpośrednie oddziaływanie TCP na ośrodkowy układ nerwowy (Skowroń 2009). Wiele metabolitów 1,2,3-trichloropropanu, które powstają w organizmie np. szczurów, nie zostało zidentyfikowanych. Na podstawie szlaków metabolicznych zidentyfikowanych dla innych halogenowanych alkanów można się spodziewać produktów dehalogenacji, koniugatów glutationu i ich późniejszych metabolitów – kwasów merkapturowych. Chloroalkany, takie jak 1,2,3-trichloropropan, ulegają reakcjom dehalogenacji katalizowanym przez cytochrom P450. W zależności od mechanizmu reakcji w ich wyniku mogą powstawać wysoce reaktywne produkty pośrednie (np. rodniki), co prowadzi do powstania adduktów z białkami i DNA lub peroksydacji lipidów. Sprzężanie z glutationem może skutkować utworzeniem związków podobnych do iperytu siarkowego, które są potencjalnymi środkami alkilującymi (ASTDR 2021). TCP jest strukturalnie podobny do innych związków o działaniu rakotwórczym, takich jak 1,2-dichloroetan, 1,2-dibromoetan, 1,2-dibromo-3-chloropropan itp. Działanie toksyczne (mutagenne) wykazuje też metabolit TCP – 1,3-dichloroacetone (DCA), który powoduje nowotwory skóry u myszy i zmniejsza poziom komórkowego glutationu (GSH), (Skowroń 2009; Weber, Sipes 1992).

Chociaż badania na zwierzętach dostarczają dowodów na wielomiejscową rakotwórczość TCP, dostępnych jest bardzo niewiele informacji na temat mechanizmów działania rakotwórczego. W badaniach prowadzonych w ostatnim czasie przez Riva i in. (2020) próbki wątroby i przedłożadka (raka płaskonabłonkowego) od



Rycina 2. Możliwe szlaki metaboliczne, na podstawie opracowania *Mahmooda* (1991)

Objaśnienia: SG – S-glutathion; GSH – zredukowany glutathion; NAc – N-acetylo-L-cysteina; Cys – L-cysteina; DCA – 1,3-dichloroacetone; GMA – kwas 2-(S-glutathionyl)malonowy; ACPC – N-acetylo-S-(3-chloro-2-hydroksypropyl)-L-cysteina; CPC – S-(3-chloro-2-hydroksypropyl)-L-cysteina, * metabolity wykryte w badaniach *in vivo*.

Figure 2. Possible metabolic pathways, based on *Mahmood* (1991)

Explanations: SG – S-glutathione; GSH – reduced glutathione; NAc – N-acetyl-L-cysteine; Cys – L-cysteine; DCA – 1,3-dichloroacetone; GMA – 2-(S-glutathionyl)malonic acid; ACPC – N-acetyl-S-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-L-cysteine; CPC – S-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-L-cysteine, * metabolites detected in *in vivo* studies.

myszki narażonych na TCP w dwuletnim badaniu NTP (1993) analizowano pod kątem liczby i częstotliwości somatycznych SNV (warianty pojedynczego nukleotydu, ang. *single-nucleotide variants*) i sygnatur mutacyjnych. Indukowane guzy wątroby i przedłożadka prezentowały się jako guzy o dużym obciążeniu mutacjami, wykazując

znacząco zwiększoną liczbę mutacji, w zakresie od ponad 2- aż do 10-krotnego wzrostu w porównaniu z guzami porównawczymi związanymi ze środkami chemicznymi i nowotworami samoistnymi. Spośród czterech sygnatur mutacji myszy, które występują wyłącznie u zwierząt narażonych na działanie środków chemicznych i dlatego są uznane

za „egzogenne”, trzy były powiązane konkretnie z ekspozycją na TCP, a dwa występowały wyłącznie w guzach przedłożadka. Te specyficzne dla TCP sygnatury są zgodne z dużym prawdopodobieństwem ze znanymi sygnaturami z katalogu ludzkich mutacji somatycznych nowotworów (COSMIC). Analiza ta ujawniła, że jedna sygnatura myszy związana z TCP odpowiadała zidentyfikowanej wcześniej i potwierdzonej eksperymentalnie jako unikalna sygnatura raka dróg żółciowych powstałego w wyniku zawodowego narażenia na haloalkany (*Mimaki* i in. 2016). Wystąpiły także istotne powiązania z dwoma pozostałymi, odpowiadającymi ludzkim, cechami charakterystycznymi dla nowotworów wątroby i gwiazdzaków pilocytarnych (glejaków o niskim stopniu złośliwości). Trzecia sygnatura odpowiadała głównie rakom wątrobowokomórkowym – aczkolwiek tylko w 2% przypadków. Dalsza analiza ujawniła, że sygnatury TCP wykazywały silne odchylenie w obrębie nici transkrypcyjnej zgodne z ich egzogenną naturą i naprawą DNA przez wycinanie nukleotydów sprzężonych z transkrypcją. Wreszcie, guzy przedłożadka wykazywały zwiększoną liczbę podstawień i indeli dinukleotydowych w porównaniu z guzami wątroby, nerek i płuc spowodowanymi innymi substancjami chemicznymi i nowotworami samoistnymi.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnej literaturze opisano dwa eksperymenty, w których badano łączne działanie na szczury różnych pochodnych chloroorganicznych. W pierwszym z nich szczury poddano ekspozycji drogą inhalacyjną na działanie trichloropropanu i dichloropropanu (o stężeniach odpowiednio 500 ppm i 1000 ppm, czyli 3060 mg/m³ i 470 mg/m³), samodzielnie lub w kombinacji, przez 4 h (*Drew* i in. 1978). Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, karbamylotransferazy ornitynowej) wzrosła w ciągu 24 ÷ 48 h po ekspozycji na każdą substancję chemiczną z osobna. Łączna ekspozycja skutkowała wyższą aktywnością enzymów niż w przypadku każdej substancji chemicznej osobno, ale wzrost był mniejszy niż addytywny.

W drugim eksperymencie szczury wdychały przez 7 ÷ 86 dni mieszaninę składającą się z 1,2-dichloropropylenu, 1,2,3-trichloropropanu

i tetrachloroetyleny w różnych, zmiennych względem siebie stężeniach (odpowiednio 4,5 ÷ 680 mg/m³ + 2,0 ÷ 270 mg/m³ + 3,8 ÷ 1200 mg/m³). Addytywne działanie badanych substancji stwierdzono oceniając aktywność cholinoesterazy i katalazy w surowicy krwi oraz zmiany histopatologiczne w komórkach wątroby (*Sidorenko* i in. 1979; *Skowroń* 2009).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W literaturze dostępne są nieliczne informacje na temat skutków narażenia ludzi na działanie 1,2,3-trichloropropanu. Opis zamieszczono w rozdziale „Działanie toksyczne u ludzi”, gdzie przedstawiono toksyczność ostrą i podostrą, a także działanie drażniące i uczulające.

Informacje dotyczące zależności skutków toksycznych od poziomu narażenia w badaniach wykonanych na zwierzętach zamieszczono w rozdziale „Działanie toksyczne na zwierzęta”, szczegółowe dane zawarte są w tabelach 3 ÷ 9 i 11 ÷ 12.

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

Niniejszą dokumentację dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego opracowano w związku z przygotowaniem przez Komisję Europejską (2022) wniosku dotyczącego 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) oraz zgodnie z komunikatem Komisji z 2017 r. „Bezpieczniejsza i zdrowsza praca dla wszystkich – modernizacja prawodawstwa i polityki UE w zakresie bezpieczeństwa i higieny pracy”. Komisja zwróciła się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka (RAC – Committee for Risk Assessment) o ocenę w zakresie ustalenia wartości dopuszczalnych narażenia w miejscu pracy dla 1,2,3-trichloropropanu (TCP). Na poparcie wniosku Komisji ECHA przygotowała raport naukowy „Dopuszczalne wartości narażenia zawodowego – Konsultacje

w sprawie zalecenia OEL z 19 października 2022 r.” (ECHA 2022). W 2023 r. po przedstawieniu uwag przez zainteresowane strony Komitet ds. Oceny Ryzyka przygotował korektę opinii uwzględniającą przekazane uwagi (ECHA 2023b). W nowym dokumencie oszacowano ryzyko na podstawie występowania nowotworu przewodu pokarmowego u gryzoni. Raporty te stały się podstawą do weryfikacji wartości NDS obowiązującej dla TCP w Polsce.

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

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 (2018) w Polsce obowiązuje wartość NDS dla 1,2,3-trichloropropanu wynosząca 7 mg/m^3 . Wartość ta została oparta na wynikach badań toksyczności przewlekłej na zwierzętach, w których za skutek krytyczny przyjęto działanie hepato- i nefrotoksyczne (Skowroń 2009). Normatywy higieniczne w środowisku pracy obowiązują także w wielu innych krajach i wynoszą od $0,00108 \text{ mg/m}^3$ (w Niderlandach) do 300 mg/m^3 (w Austrii). W niewielu państwach obowiązują także krótkoterminowe wartości normatywów, ale i tutaj widoczne są duże rozbieżności ($1,2 \div 1500 \text{ mg/m}^3$), (tab. 13), (GESTIS ILV 2023).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Szacowanie ryzyka powstawania nowotworów przez Risk Assessment Committee (RAC)

Szacowanie ryzyka powstawania brodawczaka/raka płaskonabłonkowego jamy ustnej

Badania dwuletnie na szczurach i myszach (NTP 1993) zostały uznane przez RAC w 2022 r. za kluczowe do szacowania ryzyka występowania brodawczaka/raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (ECHA 2022). Zidentyfikowano korelację dawka–odpowiedź w przypadku brodawczaka/raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i zastosowano model dawki wzorcowej w celu określenia prawidłowej dawki początkowej. Do ustalenia dawki wyznaczającej (BMD) wykorzystano oprogramowanie EFSA Open Analytics (odpowiedź ilościowa, bez uśredniania / z uśrednianiem modelu, dodatkowe ryzyko: BMD 10%, 95% CI). Dolna granica 95-procentowego przedziału ufności dawki

wyznaczającej (BDML) wyliczona zgodnie z ww. założeniami w przypadku kombinacji brodawczaka i raka płaskonabłonkowego jamy ustnej wyniosła $2,19 \text{ mg/kg}$. Ekstrapolacja otrzymanej dawki wyznaczającej na narażenie przez drogi oddechowe dała wartość $31,1 \text{ mg/m}^3$ przy zastosowaniu standardowych założeń, tj.:

- ilość wdychanego powietrza w ciągu zmiany roboczej – 10 m^3 ,
- roczny czas narażenia – 48 tygodni,
- średnia masa człowieka – 70 kg,
- maksymalna liczba lat pracy w narażeniu – 40 lat.

Dodatkowe ryzyko raka w ciągu całego życia obliczono, zakładając liniową zależność (ekstrapolacja od wysokiej do niskiej dawki), na poziomie 1×10^{-5} (tab. 14). Odpowiadające temu stężenie TCP w powietrzu wynosi $0,0012 \text{ mg/m}^3$.

Aby ryzyko dodatkowe nowotworu jamy ustnej mieściło się w przedziale $10^{-4} \div 10^{-3}$, wartość NDS należy ustalić pomiędzy $0,12 \text{ mg/m}^3$ a $0,012 \text{ mg/m}^3$.

Szacowanie ryzyka powstawania raka przewodu pokarmowego

RAC w 2023 r. oszacował ryzyko wystąpienia raka przewodu pokarmowego na podstawie dwuletnich badań na gryzoniach (NTP 1993). W ocenie RAC (2023b) uwzględniono powstawanie guzów przedżołądka u szczurów i myszy narażonych nawet na niskie dawki TCP podawane drogą pokarmową (odpowiednio: $\geq 3 \text{ mg/kg mc.}$ i $\geq 6 \text{ mg/kg mc.}$). Na podstawie wyników dostępnych badań stwierdzono, że sposób działania TCP w celu wywołania guza nie wynika tylko z podrażnieniem błony śluzowej żołądka, ale również z działania mutagennego i tworzenia specyficznych sygnatur mutacji. Takie działanie uznano za istotne także dla ludzi. RAC w ilościowych obliczeniach ryzyka uwzględnił ostatecznie występowanie wszystkich guzów przewodu pokarmowego (łączna częstość występowania brodawczaków płaskonabłonkowych lub raków płaskonabłonkowych gardła/podniebienia, języka lub przedżołądka).

Obliczenie dodatkowego ryzyka raka w ciągu całego życia, wynoszącego 1×10^{-5} dla myszy i szczurów, wykazało bardzo podobne wartości dla samców i samic obu gatunków. LOAEL dla nowotworów przewodu pokarmowego przyjęto na poziomie $3 \text{ mg/kg mc./dzień}$. Na tej podstawie oszacowano wartość T25 zdefiniowaną jako „przewlekłą

Tabela 13. Normatywy higieniczne w wybranych państwach dla 1,2,3-trichloropropanu (TCP)
Table 13. Hygiene standards in selected countries for 1,2,3-trichloropropane (TCP)

Państwo	Wartość NDS		Wartość NDSch	
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³
Australia	10	60		
Austria	50	300	250	1500
Belgia	0,005 (1)(2)	0,03 (1)(2)		
Chiny		60		
Dania	0,1 (1)	0,6 (1)	0,2 (1)(2)	1,2 (1))(2)
Finlandia	3	18		
Hiszpania	10 (1)	61 (1)		
Irlandia	0,005			
Kanada – Ontario	0,005			
Kanada – Québec	0,005			
Korea Południowa	10 (1)	7		
Łotwa		2		
Niderlandy		0,00108		
Norwegia	10 (1)	60 (1)		
Nowa Zelandia	0,005	0,03		
Polska		7		
RPA	0,01			
RPA (górnictwo)	10 (1)	60 (1)		
Singapur	10	60		
USA – NIOSH	10 (1)	60 (1)		
USA – OSHA	50	300		
Wielka Brytania	[50]	[306]	[75]	[460]

Objaśnienia:
Belgia (1) Dodatkowe oznaczenie „C” oznacza, że środek wchodzi w zakres tytułu 2 dotyczącego czynników rakotwórczych, mutagennych i działających szkodliwie na rozrodczość Księgi VI Kodeksu dotyczącego dobrego samopoczucia w pracy.
(2) Dodatkowe oznaczenie „D” oznacza, że wchłanianie środka przez skórę, błony śluzowe lub oczy stanowi ważną część całkowitego narażenia. Może być skutkiem zarówno bezpośredniego kontaktu, jak i jego obecności w powietrzu.
Dania (1) Skóra. (2) Średnia wartość z 15 minut.
Norwegia (1) Skóra.
RPA (górnictwo) (1) Skóra.
Korea Południowa (1) Skóra.
Hiszpania (1) Skóra.
USA – NIOSH (1) Skóra.
[Wielka Brytania] Brytyjski Komitet Doradczy ds. Substancji Toksycznych wyraził obawę, że w przypadku OEL podanych w nawiasach zdrowie może nie być odpowiednio chronione ze względu na wątpliwości, czy wartość graniczna została oparta na należytych podstawach. Te wartości OEL uwzględniono w opublikowanym wykazie brytyjskim z 2002 r. i w suplemencie do niego z 2003 r., lecz pominięto je w opublikowanym wykazie z 2005 r.

dawkę, która spowoduje powstanie guza u 25% zwierząt w określonym miejscu tkanki, po korekcie o spontaniczne występowanie, w standardowym czasie życia tego gatunku”. Wartość ta wyniosła 1,16 mg/kg mc./dzień, a po przeliczeniu na narażenie drogą inhalacyjną – 1,74 mg/m³. Zmiana obiektu badań ze zwierzęcego na model ludzki pozwoliła określić T25 dla pracownika na poziomie 1,9 mg/m³. W dalszych etapach określono dodatkowe ryzyko raka w ciągu całego życia zgodnie z podejściem linearnym (ekstrapolacja od wysokiej do niskiej dawki). Stężenie 1,2,3-trichloropropanu

odpowiadające ryzyku 1 × 10⁻⁵ będzie wynosić zatem 0,00008 mg/m³.

Zależność pomiędzy narażeniem na TCP a ryzykiem dodatkowego nowotworu przewodu pokarmowego przy założeniu narażenia przez 8 h dziennie i 5 dni w tygodniu przez 40 lat życia zawodowego przedstawiono w tabeli 15.

Uwzględniając inne skutki niż nowotworowe, można odnieść wartość ryzyka związanego z ich wystąpieniem do 8-godzinnego średniego stężenia ważonego (TWA). Jako punkt wyjścia do takich rozważań przyjęto hiperplazję dróg żółciowych, którą

Tabela 14. Oszacowane ryzyko działania rakotwórczego (powstawania brodawczaków/raka płaskonabłonkowego jamy ustnej) dla 1,2,3-trichloropropanu (TCP)

Table 14. Estimated carcinogenic risk (oral papilloma formation/squamous cell carcinoma) for 1,2,3-trichloropropane (TCP)

Oszacowane ryzyko działania rakotwórczego		Stężenie, mg/m ³
1: 1000 (0,1%), 1 × 10 ⁻³	ryzyko tolerowalne	0,12
4: 1000 (0,4%), 4 × 10 ⁻³		0,48
1: 10 000 (0,01%), 1 × 10 ⁻⁴	ryzyko akceptowalne	0,012
4: 10 000 (0,04%), 4 × 10 ⁻⁴		0,048
1: 100 000 (0,001%), 1 × 10 ⁻⁵	ryzyko akceptowalne (2018 r.)	0,0012
4: 100 000 (0,004%), 4 × 10 ⁻⁵		0,0048

Tabela 15. Oszacowane ryzyko działania rakotwórczego (powstawania nowotworu przewodu pokarmowego) dla 1,2,3-trichloropropanu (TCP)

Table 15. Estimated risk of carcinogenicity (gastrointestinal cancer development) for 1,2,3-trichloropropane (TCP)

Nadmiarowe ryzyko zachorowania na raka w ciągu całego życia (przypadki na 100 000 narażonych)	Stężenie TCP w powietrzu, mg/m ³
4	0,0004
40	0,004
400	0,04
4000	0,4

można uznać za wczesne oznaki rakotwórczości, wywołaną przez TCP i obserwowaną przy dawkach 3 ÷ 30 mg/kg mc./dzień u szczurów po 15 miesiącach narażenia (NTP 1993). Zastosowanie metody wyznaczania dawki granicznej (BMD) przy użyciu oprogramowania EFSA Open Analytics (odpowiedź ilościowa, bez uśredniania / z uśrednieniem modelu, ryzyko dodatkowe: BMD 10%, 95% CI) w odniesieniu do wyników hiperplazji dróg żółciowych dało BMDL (dolną granicę dawki) wynoszącą 1,14 mg/kg mc./dzień.

W celu wyznaczenia wartości TWA przeliczono wyznaczoną dawkę (BMDL) z podania drogą pokarmową na inhalacyjną przy użyciu standardowej objętości oddechowej dla szczura (0,38 m³/kg mc./8 h) oraz korekty dla objętości wdechu (szczury w stanie spoczynku vs lekka aktywność pracownika). Obliczona wartość wyniosła 2,0 mg/m³. Następnie zastosowano współczynniki oceny wynoszące 2,5 dla uwzględnienia różnic międzygatunkowych oraz 5 dla różnic wewnątrzgatunkowych u pracowników. Ponieważ czas trwania badania wynosił 15 miesięcy (NTP 1993), nie zastosowano współczynnika oceny dla czasu trwania badania. Umożliwiło to wyliczenie 8-godzinnego TWA opartego na przewlekłej toksyczności, które wyniosło 0,16 mg/m³ (co odpowiada 0,03 ppm). Wyliczone stężenie odpowiadałoby nadmiarowemu ryzyku nowotworu wynoszącemu około 230 przypadków

na 100 000 narażonych pracowników. W związku z powyższym BOEL (graniczna wartość narażenia zawodowego) oparta na ryzyku nowotworowym będzie chronić także przed skutkami nienowotworowymi, pod warunkiem że wartość ta nie przekroczy 0,16 mg/m³.

Wyliczenie wartości NDS

Przy wyliczeniu wartości NDS dla 1,2,3-trichloropropanu posłużono się wynikami długoterminowych badań toksyczności i kancerogenności prowadzonych na zwierzętach (szczurach i myszach) narażanych drogą pokarmową (NTP 1993), gdyż badania nad rakotwórczością po narażeniu inhalacyjnym nie są dostępne. Na podstawie opinii RAC (ECHA 2023b) wyliczenia wartości NDS oparto na innych działaniach niż nowotworowe. Za skutek krytyczny przyjęto przerost dróg żółciowych, który można uznać za wczesny objaw rakotwórczości na podstawie długoterminowych badań prowadzonym na szczurach (NTP 1993). Za punkt wyjścia przyjęto stężenie 1,2,3-trichloropropanu w powietrzu dla człowieka wynoszące 2,0 mg/m³, odpowiadające BMDL wynoszącej 1,14 mg/kg mc./dzień.

Dalsze obliczenia wykonano, stosując poniższy wzór:

$$NDS = \frac{C_h}{UF} = \frac{C_h}{(A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E)}$$

gdzie:

- C_h – równoważne stężenie 1,2,3-trichloropropanu w powietrzu dla człowieka,
 UF – współczynnik niepewności.

$$NDS = \frac{2,0 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 3} \approx 0,16 \text{ mg/m}^3$$

Do wyznaczenia wartości NDS przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,
 $B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (badanie na szczurach, podawanie zgłębnikiem, działanie układowe),
 $C = 1$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (badanie dwuletnie),
 $D = 1$, do wyliczenia wartości NDS przyjęto wartość LOAEL,
 $E = 3$, współczynnik modyfikacyjny (substancja rakotwórcza Carc. 1B, reprotoksyczna Repr. 1B).

Proponuje się przyjąć wartość NDS dla 1,2,3-trichloropropanu na poziomie $0,16 \text{ mg/m}^3$, co jest spójne z szacowaniem przeprowadzonym przez ECHA (2022; 2023b).

Ze względu na potencjalnie znaczące dla ogólnego narażenia wchłanianie przez skórę należy

oznakować substancję symbolem „skóra”. Ze względu na klasyfikację substancji jako potencjalnie rakotwórcza dla człowieka, potwierdzoną w badaniach na zwierzętach (NTP 1993), wskazujących na zwiększoną częstość występowania m.in. brodawczaków i raków płaskonabłonkowych błony śluzowej jamy ustnej, brodawczaków i raków płaskonabłonkowych przedłożadka, gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych itd., należy oznakować substancję jako Carc. 1B. Substancję należy także oznakować jako Repr. 1B ze względu na potencjalnie szkodliwe działanie na rozrodczość, potwierdzone w badaniach na zwierzętach (NTP 1990), podczas których zaobserwowano zmniejszenie wskaźników krycia i płodności, a także zmniejszenie liczby żywych młodych po skojarzeniu samic z piątego pokolenia z samcami grupy kontrolnej.

Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia dla 1,2,3-trichloropropanu najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) ani wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Zaproponowana wartość normatywu higienicznego powinna zabezpieczyć pracowników przed działaniem układowym 1,2,3-trichloropropanu, a ryzyko powstawania nowotworów przewodu pokarmowego pozostanie na tolerowanym poziomie $2,3 \times 10^{-3}$.

PIŚMIENNICTWO

Albert J.R. (1982). Acute toxicity studies with 1,2,3-trichloropropane. Shell Oil Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D. OTS0515726 [cyt. za: ASTDR 2021].

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2021). Toxicological profile for 1,2,3-trichloropropane. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

Baier J.H., Lykins Jr. B.W., Fronk C.A. i in. (1987). Using reverse osmosis to remove agricultural chemicals from groundwater. J. Am. Water Works Assoc. 79, 55–60. doi: 10.1002/j.1551-8833.1987.tb02894.x.

Bio/Dynamics Inc. (1985). Acute oral toxicity study in rats. NTIS/OTS 0000815. U.S. Department of Commerce, Springfield, VA [cyt. za: DFG 1993].

Brender J.D., Shinde M.U., Zhan F.B. i in. (2014). Maternal residential proximity to chlorinated solvent emissions and birth defects in offspring: a case-control study. Environ. Health. 13, 96. doi: 10.1186/1476-069X-13-96.

Brock M., Carroll J. (1985). 1984 industrial hygiene monitoring for 1,2,3-trichloropropane, 2,3-dichloropropene, 1,3-dichloropropene, and isopropyl chloride at glycerine I, Dow Chemical USA. Freeport, TX, Dow Chemical USA, 1–10 (NTIS/PB86-870002354) [cyt. za: WHO 2003].

Carpenter C.P. (1958). Range finding tests on 1,2,3-trichloropropane. NTIS/PB 86-870001423. U.S. Department of Commerce, Springfield, VA [cyt. za: DFG 1993].

Clark D.G. (1977). Acute toxicity, skin and eye irritancy and skin sensitizing potential of 1,2,3-trichloropropane. NTIS/PB 86-870001655. U.S. Department of Commerce, Springfield, VA [cyt. za: DFG 1993].

Crebelli R., Carere A., Leopardi P. i in. (1999). Evaluation of 10 aliphatic halogenated hydrocarbons in the mouse bone marrow micronucleus test. Mutagenesis 14, 207–215. doi: 10.1093/mutage/14.2.207.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1993). 1,2,3-Trichloropropane [MAK Value Documentation, 1998]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. doi: 10.1002/3527600418.mb9618e0009.

- Doherty A.T., Ellard S., Parry E.M. i in. (1996). An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis* 11, 247–274.
- Dow Chemical U.S.A. (1984). Gushow T.S., Quast J.F. 1,2,3-Trichloropropane: acute inhalation toxicity evaluation in male rats and mice. Project No OTS0510175; doc. I.D. 868600023. Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences U.S.A.; Dow Chemical U.S.A.; Midland, MI 48640 [cyt. za: OECD 2004].
- Drew R.T., Patel J.M., Lin F.-N. (1978). Changes in serum enzymes in rats after inhalation of organic solvents singly and in combination. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 809–819. doi: 10.1016/0041-008X(78)90172-2.
- ECHA, European Chemicals Agency (2022). ECHA Scientific report for evaluation of limit values for 1,2,3-trichloropropane at the workplace. 19 October 2022. on-line: <https://echa.europa.eu/documents/10162/08affa3f-14bc-a7ea-e9fb-a4ced8d4738f> [dostęp: 4.07.2023].
- ECHA, European Chemicals Agency (2023a). 1,2,3-trichloropropane: Substance Infocard / Registration dossier / Brief Profile / Candidate list of substances of very high concern awaiting authorization. on-line: <https://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals> [dostęp: 4.07.2023].
- ECHA, European Chemicals Agency (2023b). Committee for Risk Assessment RAC. Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for 1,2,3-trichloropropane. ECHA/RAC/OEL-O-0000007251-82-01/F. 16 March 2023. on-line: <https://www.echa.europa.eu/documents/10162/4e13293d-f064-d8ed-8579-936312374e62> [dostęp: 4.07.2023].
- GESTIS ILV (2023). https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx [dostęp: 11.09.2023].
- Han H. (2010). Acute 1,2,3-trichloropropane poisoning: a case report and literature review. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 107, 988–990.
- Hardin B.D., Bond G.P., Sikov M.R. i in. (1981). Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 7(Suppl. 4), 66–75.
- Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K. i in. (1983). Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5(Suppl. 1), 1–142.
- Holme J.A., Söderlund E.J., Brunborg G. i in. (1991). DNA damage and cell death induced by 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) and structural analogs in monolayer culture of rat hepatocytes: 3-aminobenzamide inhibits the toxicity of DBCP. *Cell Biol. Toxicol.* 7, 413–432.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1995). Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 63, 223–244.
- IMP, Instytut Medycyny Pracy (2023a). Centralny rejestr danych o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym lub mutagennym [dane niepublikowane].
- IMP, Instytut Medycyny Pracy (2023b). Centralny rejestr chorób zawodowych w Polsce [dane niepublikowane].
- IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry (2023). 1,2,3-trichloropropane (Ref: NSC 35403). <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/1635.htm> [dostęp: 4.07.2023]
- Johannsen F.R., Levinskas G.J., Rusch G.M. i in. (1988). Evaluation of the subchronic and reproductive effects of a series of chlorinated propanes in the rat: I. Toxicity of 1,2,3-trichloropropane. *J. Toxicol. Environ. Health* 25(3), 299–315. doi: 10.1080/15287398809531211.
- Kier L.D. (1982). Ames/Salmonella mutagenicity assays of 1,2,3-trichloropropane, 1,2,2,3-tetra-chloropropane and 1,1,2,2,3-pentachloropropane. NTIS/OTS 0000815. U.S. Department of Commerce, Springfield, VA.
- Komisja Europejska (2022). Dokument roboczy służb Komisji: Wykaz substancji, które mają zostać poddane ocenie naukowej do celów art. 18a akapit trzeci dyrektywy (UE) 2004/37/WE w sprawie przedstawienia planu działania w celu osiągnięcia nowych lub zmienionych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego dla co najmniej 25 substancji, grup substancji lub substancji wytwarzanych w procesie produkcyjnym.
- Kubo T., Urano K., Utsumi H. (2002). Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. *J. Health Sci.* 48, 545–554. doi: 10.1248/jhs.48.545.
- La D.K., Lilly P.D., Anderegg R.J. i in. (1995). DNA adduct formation in B6C3F1 mice and Fischer-344 rats exposed to 1,2,3-trichloropropane. *Carcinogenesis* 16, 1419–1424. doi: 10.1093/carcin/16.6.1419.
- La D.K., Schoonhoven R., Ito N. i in. (1996). The effects of exposure route on DNA adduct formation and cellular proliferation by 1,2,3-trichloropropane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 140, 108–114.
- Låg M., Söderlund E.J., Omichinski J.G. i in. (1991). Effect of bromine and chlorine positioning in the induction of renal and testicular toxicity by halogenated propanes. *Chem. Res. Toxicol.* 4, 528–534.
- Låg M., Omichinski J.G., Dybing E. i in. (1994). Mutagenic activity of halogenated propanes and propenes: effect of bromine and chlorine positioning. *Chem. Biol. Interact.* 93, 73–84.
- Lewis R.J. (2007). 1,2,3-Trichloropropane. [W:] Hawley's condensed chemical dictionary. 15th ed. New York, NY: John Wiley & Sons, 1268 [cyt. za: ATSDR 2021].
- Li C., Hu J., Su H. (2023). Two cases reports: severe liver injury caused by 1,2,3-trichloropropane poisoning. *Front. Public Health* 11, 1171071. doi: 10.3389/fpubh.2023.1171071.

- Liu P., Liang Y.-G., Meng Q.-Y. i in. (2012a). Successful therapy with hemoperfusion and plasma exchange in acute 1,2,3-trichloropropane poisoning. *Hum. Exp. Toxicol.* 31(5), 523–527. doi: 10.1177/0960327111426586.
- Liu X., Qiu Z.W., Shen W. i in. (2012b). [The clinical analysis of 18 cases with acute trichloropropane poisoning]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 30(4), 307–309 [cyt. za: Li i in. 2023].
- McOmie W.A., Barnes T.R. (1949). Acute and subacute toxicity of 1,2,3-trichloropropane in mice and rabbits. *Fed. Proc.* 8, 319 [cyt. za: ASTDR 2021].
- Merrick B.A., Robinson M., Condie L.W. (1991). Cardiopathic effect of 1,2,3-trichloropropane after subacute and subchronic exposure in rats. *J. Appl. Toxicol.* 11, 179–187. doi: 10.1002/jat.2550110305.
- Mi T., Han C., Wang Y. i in. (2013). Acute toxic leukoencephalopathy in migrant workers exposed to organic solvents in construction materials. *Occup. Environ. Med.* 70(6), 435–436. doi: 10.1136/oemed-2012-101302.
- Miller R.R., Quast J.F., Gushow T.S. (1986a). 1,2,3-Trichloropropane: 2-week vapor inhalation study in rats and mice. Dow Chemical Corporation. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D. OTS0517050. 85870002250 [cyt. za: ASTDR 2021].
- Miller R.R., Quast J.F., Momany-Pfruender J.J. (1986b). 1,2,3-Trichloropropane: 2-week vapor inhalation study to determine the no-adverse-effect level in rats and mice. Dow Chemical Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D. OTS0517055. 86870002265 [cyt. za: ASTDR 2021].
- Mimaki S., Totsuka Y., Suzuki Y. i in. (2016). Hypermutation and unique mutational signatures of occupational cholangiocarcinoma in printing workers exposed to haloalkanes. *Carcinogenesis* 37, 817–826. doi: 10.1093/carcin/bgw066.
- Monsanto Company (1979). A 13-week inhalation toxicity study of 1,2,3-trichloropropane in the rat. Bio/Dynamics Inc.; Division of Biology and Safety Evaluation, Mettlers Rd, East Millstone, NJ 08873. Project No. 78-7126. The Monsanto Company; St. Louis, MO 63166 [cyt. za: OECD 2004].
- Monsanto Company (1983). Bio/Dynamics Inc., A 13-week inhalation toxicity study of 1,2,3-trichloropropane in the rat, Report No. BD-82-026; Monsanto Company, St. Louis, MO; Monsanto No. Project No. 81-7554; August 17, 1983 [cyt. za: OECD 2004].
- Monsanto Company (1985a). Bio/Dynamics Inc., Acute oral toxicity study in rats, Project No. 5558-85; Monsanto Company, St. Louis, MO; Monsanto No. BD-85-011; June 12, 1985 [cyt. za: OECD 2004].
- Monsanto Company (1985b). Bio/Dynamics Inc., Acute dermal toxicity study in rabbits, Project No. 5559-85; Monsanto Company, St. Louis, MO; Monsanto No. BD-85-011; June 12, 1985 [cyt. za: OECD 2004].
- Monsanto Company (1987). Bio/Dynamics Inc., Acute inhalation study of trichloropropane, Project No. 86049; Monsanto Company, St. Louis, MO; Monsanto No. ML-86-94; June 12, 1985 [cyt. za: OECD 2004].
- Moorman W.J., Ahlers H.W., Chapin R.E. i in. (2000). Prioritization of NTP reproductive toxicants for field studies. *Reprod. Toxicol.* 14(4), 293–301. doi: 10.1016/S0890-6238(00)00089-7.
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1981). Trichloropropanes. Report 4. PB83 112870. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB83112870.xhtml> [dostęp: 28.08.2023].
- NTP, National Toxicology Program (1983a). Ulland B.M., Rutter D.V.M., Rutter H.A. 120-Day toxicity gavage study in Fischer 344 rats. Hazleton Laboratories America, Inc., Vienna, VA, Study No HL-83-185 [cyt. za: OECD 2004].
- NTP, National Toxicology Program (1983b). Ulland B.M., Rutter D.V.M., Rutter H.A. 120-Day gavage toxicity study in B6C3F1 mice. Hazleton Laboratories America, Inc., Vienna, VA, Study No HL-83-184 [cyt. za: OECD 2004].
- NTP, National Toxicology Program (1990). 1,2,3-Trichloropropane reproduction and fertility assessment in Swiss CD-1 mice when administered via gavage. Final report. PB129676 [cyt. za: ASTDR 2021].
- NTP, National Toxicology Program (1993). NTP Toxicology and carcinogenesis of 1,2,3-trichloropropane (CAS No. 96-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.* 384, 1–348. https://ntp.niehs.nih.gov/publications/reports/tr/300s/tr384/index.html?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=tr384abs [dostęp: 28.08.2023].
- OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development (2004). 1,2,3-Trichloropropane. SIDS initial assessment report for SIAM 18, Paris, 20-23 April 2004.
- PubChem (2023). 1,2,3-Trichloropropane. Compound summary. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1_2_3-Trichloropropane [dostęp: 28.08.2023].
- Pullin T.G., Schwebel R.L. (1975). Acute toxicological properties and industrial handling hazards of 1,2,3-trichloropropane (crude), with cover letter dated 04.10.86, NTIS/PB 86-8600022, US Department of Commerce, Springfield, VA [cyt. za: DFG 1993].
- Ratpan F., Plaumann H. (1988). Mutagenicity of halogenated propanes and their methylated derivatives. *Environ. Mol. Mutagen.* 12, 253–259. doi: 10.1002/em.2860120211.
- Riva L., Pandiri A.R., Li Y.R. i in. (2020). The mutational signature profile of known and suspected human carcinogens in mice. *Nat. Genet.* 52, 1189–1197. doi: 10.1038/s41588-020-0692-4.
- 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 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, s. 1–1389 ze zm.
- Ruth J.H. (1986). Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47(3), A142–A151. doi: 10.1080/15298668691389595.
- Saito-Suzuki R., Teramoto S., Shirasu Y. (1982). Dominant lethal studies in rats with 1,2-dibromo-3-chloropropane and its structurally related compounds. *Mutat. Res.* 101, 321–327.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2011). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,2,3-trichloropropane. SCOEL/SUM/170.
- Shcherban N.G., Pitenko N.N. (1976). Effect of trichloropropane and pentachloropropane on the body of warm blooded animals. *Tr. Khar'k Med. Inst.* 124, 27–29 [cyt. za: Skowroń 2009].
- Shell Development Company (1980a). Rat acute oral toxicity. Stillmeadow, Inc., Biological Testing Laboratory, 9525 Town Park Drive, Houston, TX 77036. Project No. 1896-80. Shell Development Company, a Division of Shell Oil Co., Houston, TX. Nov. 1980 [cyt. za: OECD 2004].
- Shell Development Company (1980b). Rabbit acute dermal toxicity. Stillmeadow, Inc., Biological Testing Laboratory, 9525 Town Park Drive, Houston, TX 77036. Project 1897-80. Shell Development Company, a Division of Shell Oil Co., Houston, TX. November 7, 1980 [cyt. za: OECD 2004].
- Shell Development Company (1982). Cagen S.Z. Acute one and four hour inhalation toxicity of WRC 14200-85-104A (1,2,3-Trichloropropane) in the rat. Project 67108; OTS0515725. Shell Development Company, a Division of Shell Oil Co., Houston, TX. July 26, 1982 [cyt. za: OECD 2004].
- Sidorenko G.I., Tsulaya V.R., Bonashevskaya T.I. i in. (1979). Study of the combined action of a group of chlorine derivatives of hydrocarbons entering the organism by inhalation. *Environ. Health Perspect.* 30, 13–18. doi: 10.2307/3429096.
- Silverman L., Schulte H.F., First M.W. (1946). Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28(6), 262–266 [cyt. za: ECHA 2022].
- Skowroń J. (2009). 1,2,3-Trichloropropan. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Środow.* Pr. 1(59), 69–104.
- Smyth H.F. Jr, Carpenter C.P., Weil C.S. i in. (1962). Range-finding toxicity data: List VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 23, 95–107. doi: 10.1080/00028896209343211.
- Stolzenberg S.J., Hine C.H. (1980). Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the Salmonella/mammalian-microsome test. *Environ. Mutagen.* 2, 59–66.
- Tafazoli M., Kirsch-Volders M. (1996). In vitro mutagenicity and genotoxicity study of 1,2-dichloroethylene, 1,1,2-trichloroethane, 1,3-dichloropropane, 1,2,3-trichloropropane and 1,1,3-trichloropropene, using the micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (comet assay) in human lymphocytes. *Mutat. Res.* 371, 185–202.
- Tafazoli M., Baeten A., Geerlings P. i in. (1998). In vitro mutagenicity and genotoxicity study of a number of short-chain chlorinated hydrocarbons using the micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (Comet assay) in human lymphocytes: a structure-activity relationship (QSAR) analysis of the genotoxic and cytotoxic potential. *Mutagenesis* 13, 115–126.
- Villeneuve D.C., Chu I., Secours V.E. i in. (1985). Results of a 90-day toxicity study on 1,2,3- and 1,1,2-trichloropropane administered via the drinking water. *Sci. Total Environ.* 47, 421–426.
- Volp R.F., Sipes I.G., Falcoz C. i in. (1984). Disposition of 1,2,3-trichloropropane in the Fischer 344 rat: conventional and physiological pharmacokinetics. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75, 8–17. doi: 10.1016/0041-008x(84)90070-x.
- von der Hude W., Scheutwinkel M., Gramlich U. i in. (1987). Genotoxicity of three-carbon compounds evaluated in the SCE test in vitro. *Environ. Mutagen.* 9, 401–410.
- von der Hude W., Behm C., Gürtler R. i in. (1988). Evaluation of the SOS chromotest. *Mutat. Res.* 203, 81–94.
- Weber G.L., Sipes I.G. (1990). Covalent interactions of 1,2,3-trichloropropane with hepatic macromolecules: studies in the male F-344 rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 104, 395–402.
- Weber G.L., Sipes I.G. (1991). Rat hepatic DNA damage induced by 1,2,3-trichloropropane. *Adv. Exp. Med. Biol.* 283, 853–855.
- Weber G.L., Sipes I.G. (1992). In vitro metabolism and bioactivation of 1,2,3-trichloropropane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 113, 152–158. doi: 10.1016/0041-008x(92)90020-s.
- WHO, World Health Organisation (2003). 1,2,3-trichloropropane. Concise International Chemical Assessment Document 56. Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization, and the World Health Organization, and produced within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. World Health Organization, Geneva.
- Williams P.H. (1949). Chlorine compounds, organic. [W:] Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. [Red.] R.E. Kirk, D.F. Othmer. 1st ed. New York, NY: Interscience Encyclopedia, Inc., 775–776, 838 [cyt. za: ATSDR 2021].
- Williams G.M., Mori H., McQueen C.A. (1989). Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat. Res.* 221, 263–286.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA 1,2,3-TRICHLOROPROPAN

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 zwróceniem uwagi na wątrobę, skórę, spojówki oczu, obwodowy układ nerwowy.

Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP, bilirubina.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze szczególnym zwróceniem uwagi na wątrobę, skórę, spojówki oczu, obwodowy układ nerwowy.

Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP, bilirubina.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 lata.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na 1,2,3-trichloropropan są:

- wątroba,
- obwodowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na 1,2,3-trichloropropan są:

- choroby przebiegające ze znacznym upośledzeniem funkcji wątroby,
- choroby obwodowego układu nerwowego.

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.

