Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2019, nr 3(101), s. 65–119 DOI: 10.5604/01.3001.0013.4181

N-Nitrozodimetyloamina

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego[1,2]

N-Nitrosodimethylamine

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr hab. ELŻBIETA BRUCHAJZER, adiunkt UM
https://orcid.org/0000-0002-4494-5722
dr BARBARA FRYDRYCH
https://orcid.org/0000-0002-9383-5319
prof. dr hab. JADWIGA SZYMAŃSKA
http://orcid.org/0000-0002-3320-008X
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Medical University of Lodz

NDS	0,0025 mg/m^3
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Carc. 1B	substancja rakotwórcza kategorii zagożenia 1B (wykazuje potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi)
Skóra	wchłanianie przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24-26.10.2017 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 06.12.2018 r.

Streszczenie

N-Nitrozodimetyloamina to palna, lotna, oleista ciecz o żółtej barwie i charakterystycznym zapachu. Stosowana jest w: przemyśle gumowym, skórzanym, odlewniczym oraz w rolnictwie.
W Polsce w latach 2005-2016 na *N*-nitrozodimetyloaminę było narażonych od kilkudziesięciu do kilkuset osób rocznie. Największe stężenia, na które byli narażani pracownicy przemysłu gumowego, wynosiły 4,5 ÷ 9,2 μg/m^3.
Zatrucia ostre *N*-nitrozodimetyloaminą u ludzi zdarzały się w wyniku wypadków lub działań o podłożu kryminalnym. Brak jest informacji na temat toksycznego działania *N*-nitrozodimetyloaminy w warunkach narażenia zawodowego ludzi.
Po dożołądkowym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy szczurom wartość LD_{50} wynosiła poniżej 50 mg/kg mc.
Przewlekłe narażenie (przez 45 ÷ 52 tygodnie) szczurów na *N*-nitrozodimetyloaminę drogą pokarmową, w dawkach 0,144 ÷ 3,6 mg/kg mc./dzień, powodowało zależne od dawki nasilenie występowania przypadków nowotworów: wątroby, nerek i płuc oraz skrócenie czasu życia.

[1] Wartość NDS *N*-nitrozodimetyloaminy została w dniu 6.12.2018 r. przyjęta podczas 90. posiedzenia Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (wniosek nr 106) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

[2] Opracowano na podstawie wyników IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy", finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.
Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

U szczurów, które narażano inhalacyjnie na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniach: 120; 600 lub 3 000 μg/m^3 przez 207 dni, obserwowano – zależne od stężenia – zwiększenie śmiertelności zwierząt oraz występowanie nowotworów nosa. Najwięcej informacji na temat zależności skutku działania toksycznego od poziomu narażenia pochodzi z doświadczenia wykonanego na szczurach, którym *N*-nitrozodimetyloaminę podawano przewlekle w wodzie do picia w dawkach 0,001 ÷ 0,697 mg/kg mc./dzień (samcom) lub 0,002 ÷ 1,244 mg/kg mc./dzień (samicom). Dla dawek do 0,2 mg/kg mc./dzień ryzyko występowania nowotworów wątroby rosło (w zależności od podanej dawki).
N-Nitrozodimetyloamina działa mutagennie i genotoksycznie po aktywacji metabolicznej. Ma to związek z mechanizmem działania genotoksycznego i rakotwórczego, za który są odpowiedzialne metabolity.
Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaliczyła *N*-nitrozodimetyloaminę do grupy 2A (prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi), w ACGIH (w 2001 r.) zakwalifikowano *N*-nitrozodimetyloaminę do grupy A3 (udowodnione działanie rakotwórcze na zwierzęta i nieznane działanie rakotwórcze na ludzi). Unia Europejska zaliczyła związek do kategorii kancerogenności 1B z przypisem „H350 – może powodować raka".
Podstawą obliczenia wartości NDS dla *N*-nitrozodimetyloaminy było przewlekłe narażenie szczurów na związek w wodzie do picia i obserwowane zmiany w wątrobie. Na podstawie tych badań przeprowadzono ocenę ryzyka powstania dodatkowego nowotworu, które posłużyło do zaproponowania wartości NDS na poziomie 0,0025 mg/m^3, w którym ryzyko nowotworowe wynosiłoby 6,15 · 10^{-4}. Nie ma podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Zaproponowano także oznaczenie związku „Carc. 1B" (substancja rakotwórcza kat. 1B) oraz „skóra" – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.
Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: *N*-nitrozodimetyloamina, narażenie zawodowe, toksyczność, NDS, inżynieria środowiska, nauki o zdrowiu.

Abstract

N-Nitrosodimethylamine is a flammable, volatile, oily liquid with a yellow color and a characteristic odor. It is used in the rubber and leather industry, foundry and agriculture. In Poland, in the years 2005-2016, several dozen to several hundred people per year were exposed on *N*-nitrosodimethylamine. The highest concentrations to which rubber industry workers in Poland were exposed were 4.5–9.2 μg/m^3. Acute poisoning with *N*-nitrosodimethylamine in humans occurred as a result of accidents or criminal activities. After intragastric administration of *N*-nitrosodimethylamine to rats, LD_{50} was below 50 mg/kg bw. Chronic oral exposure (45–52 weeks) of rats to *N*-nitrosodimethylamine at doses of 0.144–3.6 mg/kg/day resulted in a dose-dependent increase in the cancer incidence of the liver, kidneys and lungs, and shortening of lifespan. Most information about the relationship between the toxic effects and level of exposure comes from an experiment performed on rats, in which *N*-nitrosodimethylamine was administered chronically in drinking water at doses of 0.001–0.697 mg/kg body weight/day (males) or 0.002–1.244 mg/kg bw./day (females). For doses up to 0.2 mg/kg/day, the risk of liver cancer increased (depending on the dose). *N*-Nitrosodimethylamine was mutagenic and genotoxic after metabolic activation. This is related to the mechanism of genotoxic and carcinogenic action of the metabolites. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has included *N*-nitrosodimethylamine to 2A group (probably carcinogenic to humans), ACGIH (in 2001) qualified *N*-nitrosodimethylamine to A3 group (proven carcinogenicity to animals and unknown human carcinogenicity). The European Union has classified the compound with the inscription "H350 - can cause cancer". The basis for the calculation of a threshold limit value-time weighted average (TLV-TWA; maximum acceptable concentration – MAC) for *N*-nitrosodimethylamine was the chronic exposure of rats to the compound in drinking water and observed changes in the liver. On the basis of these studies, an assessment of the risk of an additional tumor was made, which has been used to propose MAC-TWA values at 0.0025 mg/m^3, for which the cancer risk would be 6.15 × 10^{-4}. There is no basis for the short-term exposure limit (STEL) or biological limit value (BLV). The notations "Carc. 1B" (carcinogenic substance Cat. 1B) and "skin" (absorption through the skin may be as important as in the case of inhalation) were proposed. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

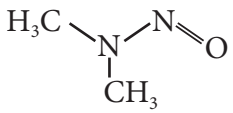
Keywords: *N*-nitrosodimethylamine, occupational exposure, toxicity, MAC-TWA, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka *N*-nitrozodimetyloaminy (ACGIH 2001; Encyclopedia of Toxicology 1998; HSDB 2017; IARC 1978; *Lewis* 2004; Rozporządzenie... 2008; RTECS 2017; The Merck Index… 2001):

- wzór sumaryczny: $C_2H_6N_2O$ $(CH_3)_2N_2O$
- wzór strukturalny:



- masa cząsteczkowa 74,08
- nazwy chemiczne: *N*-nitrozodimetyloamina (*N*-nitrosodimethylamine), dimetylonitrozoamina (dimethylnitrosamine)
- numer CAS 62-75-9
- nazwa w rejestrze CAS *N*-methyl-*N*-nitrosomethamine
- nazwa wg IUPAC *N*-nitrosodimethylamine
- nazwy zwyczajowe: nitrozodimetyloamina, dimetylonitrozoamina
- numer WE (EINECS) 200-549-8
- numer indeksowy (EC) 612-077-00-3
- numer w rejestrze RTECS IQ0525000
- synonimy: *N*,*N*-dimetylonitrozoamina (*N*,*N*-dimethylnitrosamine), *N*-metylo-*N*-nitrozometanoamina, DMNA, *N*-metylo-*N*,*N*-nitrozometanamina (*N*-methyl-*N*-nitroso-methanamine), NMDA, *N*-nitrozo-*N*,*N*-dimetyloamina (*N*-nitroso-*N*,*N*-dimethylamine), DMN, nitrozodimetyloamina (nitrosodimethylamine)
- nazwy handlowe: NSC 23226, RCRA waste number P082.

N-Nitrozodimetyloamina ma klasyfikację zharmonizowaną. Znajduje się w wykazach substancji stwarzających zagrożenie, zamieszczonych w tabeli 3.1 załącznika VI do Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008, tzw. rozporządzenia CLP (Rozporządzenie… 2008), (tab. 1.; rys. 1.).

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie *N*-nitrozodimetyloaminy (Rozporządzenie... 2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
612-077-00-3	dimethylonitrosoamine; *N*-nitrosodimethylamine	200-549-0	62-75-9	Carc. 1B Acute Tox. 2 Acute Tox. 3 STOT RE 1 Aquatic Chronic 2	H350 H330 H301 H372 H411	GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H350 H330 H301 H372 H411	Carc. 1B H350: C ≥ 0,001%

Objaśnienia:
Carc. 1B – substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B.
H350 – może powodować raka.
GHS06 – zagrożenie dla zdrowia, kategorie zagrożeń: 1., 2., 3.
GHS08 – zagrożenie dla zdrowia.
GHS09 – niebezpieczne dla środowiska.
Acute Tox. 2 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 2.
H330 – wdychanie grozi śmiercią.
Acute Tox. 3 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 3. (drogą pokarmową).
H301 – działa toksycznie po połknięciu.
STOT RE 1 – działa toksycznie na narządy docelowe.
H372 – powoduje uszkodzenie narządów po narażeniu wielokrotnym.
Aquatic Chronic 2 – niebezpieczne dla środowiska naturalnego.
H411 – działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.
Dgr – niebezpieczeństwo (ang. *danger*).

N-Nitrozodimetyloamina jest sklasyfikowana:
- pod względem zagrożeń dla zdrowia:
  - jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B, z przypisanym zwrotem H350 – „może powodować raka”,
  - do kategorii 2. toksyczności ostrej, z przypisanym zwrotem H330 – „wdychanie grozi śmiercią”,
  - do kategorii 3. toksyczności ostrej, z przypisanym zwrotem H301 – „działa toksycznie po połknięciu”,
  - jako substancja działająca toksycznie na narządy docelowe STOT RE 1, z przypisanym zwrotem H372 – „powoduje uszkodzenie narządów po narażeniu długotrwałym”;
- pod względem zagrożeń dla środowiska:
  - do kategorii 2. toksyczności przewlekłej, z przypisanym zwrotem H411 – „działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany”.

toksyczność ostra (GHS06), kategorie zagrożeń: 1., 2., 3.

zagrożenie dla człowieka, kategorie zagrożeń 1B (GHS08), może powodować raka

niebezpieczne dla środowiska (GHS09)

Rys 1. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne (Rozporządzenie... 2008)

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne *N*-nitrozodimetyloaminy (ACGIH 2001; ChemIDplus 2017; CICAD 2002; DECOS 1999; Encyclopedia of Toxicology 1998; HSDB 2017; *Lewis* 2004; The Merck Index… 2001; Toxicological Profile 1989):

– nazwa chemiczna	*N*-nitrozodimetyloamina
– postać	żółta, oleista ciecz o niskiej lepkości i słabym, charakterystycznym zapachu
– temperatura topnienia	< 25 °C
– temperatura wrzenia	151 ÷ 153 °C
– gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20}	1,0048 (woda = 1 g/cm^3)
– prężność par:	700 Pa w temp. 20 °C; 1 080 Pa w temp. 25 °C; 2,7 mm Hg w 20 °C
– względna prężność par (powietrze = 1)	2,56
– temperatura zapłonu	61 °C
– temperatura samozapłonu	brak danych
– granice wybuchowości	brak danych
– współczynnik podziału n-oktanol/woda (log P_{ow}):	-0,57
– rozpuszczalność w wodzie	bardzo dobra (290 g/l w temp. 20 °C)
– rozpuszcza się w:	alkoholu, eterze, lipidach, rozpuszczalnikach organicznych
– współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. 25 °C, ciśn. 101,3 kPa)	1 ppm ~ 3,08 mg/m^3; 1 mg/m^3 ~ 0,325 ppm.

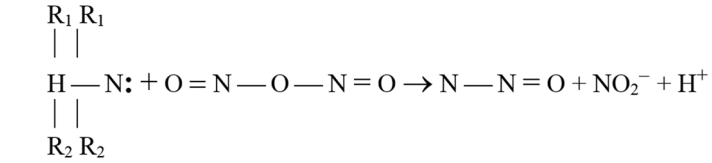
N-Nitrozodimetyloamina jest żółtą, palną, lotną, oleistą cieczą o słabym, charakterystycznym zapachu. W wodnych roztworach o odczynach obojętnych lub alkalicznych w ciemności, w temperaturze pokojowej, jest trwała ponad 14 dni. Jest jednak wrażliwa na promieniowanie UV i powinna być przechowywana w ciemnych butelkach.

N-Nitrozodimetyloamina jest reaktywna – pod wpływem silnych utleniaczy może być utleniana do nitrozoaminy, a pod wpływem czynników redukujących – redukowana do hydrazyny i/lub aminy. Podczas ogrzewania rozkłada się do toksycznych dymów tlenków azotu. *N*-Nitrozodimetyloamina jest substancją palną, pod wpływem ogrzewania, iskrzenia lub płomienia może ulegać zapłonowi i szybko spalać się, tworząc drażniące i toksyczne gazy (HSDB 2017).

Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie i narażenie

Otrzymywanie

N-Nitrozodimetyloamina należy do nitrozoamin. Mechanizm ich powstawania polega na elektrofilowym podstawieniu rodnika $NO^{\bullet}$ do wolnej pary elektronowej przy azocie aminowym (rys. 2). Reakcji nitrozowania podlegają I-, II- i III-rzędowe aminy oraz III- i IV-rzędowe sole aminowe, występujące w tkankach zwierzęcych i roślinnych. Obecność azotanów i azotynów (stosowanych do konserwacji produktów żywnościowych) sprzyja endogennemu powstawaniu nitrozoamin (*Jabłoński* i in. 1995).



Rys. 2. Ogólny schemat powstawania nitrozoamin

Najbardziej podatne na reakcję nitrozowania są aminy II-rzędowe, wśród nich *N*-dimetyloamina, z której powstaje *N*-nitrozodimetyloamina. Szybkość reakcji nitrozowania *N*-dimetyloaminy zależy od stężenia niezjonizowanej aminy i kwasu azotowego(III), (powstającego z $NaNO_2$ i HCl). Przy pH > 1 głównym czynnikiem nitrozującym jest tritlenek azotu (N_2O_3), który tworzy się w odwracalnej reakcji z dwóch cząsteczek kwasu azotowego(III), (HNO_2), (KZŚ 1986):

$$NaNO_2 + HCl \leftrightarrow HNO_2 + NaCl$$
$$2\ HNO_2 \leftrightarrow N_2O_3 + H_2O$$
$$(CH_3)_2NH + N_2O_3 \leftrightarrow (CH_3)_2\text{-}N\text{-}NO + HNO_2$$

N-Nitrozodimetyloamina może także powstawać w organizmie endogennie. Aminy i amidy reagują z azotanami(III) powstałymi z azotanów(V), poprzez redukcję bakteryjną w jamie ustnej. Endogenne tworzenie nitrozoamin, w tym *N*-nitrozodimetyloaminy, odbywa się jednak głównie przy niskim pH żołądka, gdzie za nitrozowanie są odpowiedzialne bakterie denitryfikacyjne, a substratami mogą być m.in. produkty przemian białek, aminy drugorzędowe. W jelicie może zachodzić nitrozowanie aminokwasów, amidów, indoli i fenoli. Bakterie zdolne do nitrozowania należą do rodzajów: *Escherichia, Pseudomonas, Proteusz, Klebsielle, Neisseria, Enterococcus, Clostridium, Bacteroides*. W endogennej syntezie *N*-nitrozodimetyloaminy może brać udział szczep *Escherichia coli* A10. W badaniach przeprowadzonych na szczurach udowodniono, że nitrozoaminy w żołądku i jelicie grubym powstały w wyniku aktywności reduktazy azotanowej, katalizującej przemianę azotanu(V) do azotanu(III), a następnie jego redukcję do jonu amonowego NH_4^+. Przy nadmierze jonów azotanowych(V), a tym samym jonów azotanowych(III), występuje ich reakcja z aminami i amidami (przy udziale mikroorganizmów jelitowych) z wytworzeniem nitrozoamin (*Nowak, Libudzisz* 2008).

Występowanie i zastosowanie

N-Nitrozodimetyloamina występuje w: środowisku naturalnym, żywności i tytoniu. Jest produktem ubocznym powstającym podczas pewnych procesów technologicznych w przemyśle: gumowym, skórzanym i odlewniczym. Jest stosowana podczas produkcji gumy jako organiczny przyspieszacz i przeciwutleniacz, w procesie syntezy dimetyloaminy i dimetylohydrazyny (CICAD 2002; Toxicolological Profile 1989).

Podobnie jak inne związki *N*-nitrozowe *N*-nitrozodimetyloamina jest obecna w: powietrzu, wodzie, glebie, żywności i tytoniu. W środowisku naturalnym związki te występują w śladowych ilościach. *N*-Nitrozodimetyloamina może powstawać w wyniku przemian związków nitrowych dodawanych do produktów spożywczych. Nitrozoaminy mogą powstawać w wyniku obróbki technologicznej (głównie wędzenia) i przechowywania żywności oraz w kwaśnym środowisku przewodu pokarmowego ludzi i zwierząt (CICAD 2002).

Obecność *N*-nitrozodimetyloaminy w środowisku może być także wynikiem stosowania jej jako: rozpuszczalnika w przemyśle włókienniczym i tworzyw sztucznych, przyspieszacza w produkcji gumy i plastyfikatora polimerów akrylonitrylowych, przeciwutleniacza, dodatku do smarów i chłodziw, do zwiększania stałej dielektrycznej w kondensatorach oraz jako składnika ciekłego paliwa rakietowego, w którym związek ten występuje jako zanieczyszczenie (w ilości około 0,1%). *N*-Nitrozodimetyloaminę wykorzystywano także jako środek do zwalczania nicieni (nematocyd), (CICAD 2002; Toxicological Profile 1989).

Narażenie zawodowe

Najbardziej narażeni na *N*-nitrozodimetyloaminę są:

- pracownicy przemysłu gumowego, gdzie związek jest stosowany jako przyspieszacz (*Fajen* 1982; *Fine* 1978),
- pracownicy zakładów produkujących opony, gdzie związek jest wykorzystywany przede wszystkim przy procesach wulkanizacji (*Spiegelhalder*, *Preussmann* 1982; *Spiegelhalder* 1983),
- pracownicy zakładów chemicznych, w których z *N*-nitrozodiaminy produkuje się dimetylohydrazynę (*Fine* 1980),
- pracownicy przemysłu skórzanego, gdzie w garbarniach do usuwania owłosienia skór wykorzystuje się siarczan dimetyloaminy (IARC 1981),
- pracownicy zatrudnieni w rolnictwie, stosujący pestycydy (dimetyloaminowe preparaty kwasu 2,3,6-trichlorooctowego) i herbicydy (mieszaniny soli dimetyloaminowych), zawierające *N*-nitrozodimetyloaminę (CICAD 2002; Toxicological Profile 1989).

W zachodnioniemieckich badaniach, przeprowadzonych w latach 1979-1981 w 17 zakładach, stwierdzono, że przy produkcji opon stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy były zróżnicowane w zależności od procesu technologicznego. We wstępnych etapach produkcji wahały się od 0,1 do 5,5 μg/m^3. Przy wulkanizacji dętek dochodziły do 120 μg/m^3 (*Spiegelhalder* 1983). Przy formowaniu wtryskowym i wulkanizacji taśm przenośnika zanotowano nawet stężenia 1 060 μg/m^3 (w strefie roboczej) i 40 ÷ 90 μg/m^3 – w strefie oddychania robotnika (*Spiegelhalder, Preussmann* 1982; *Spiegelhalder* 1983), (tab. 2.).

W latach 1992-1995 w 24 francuskich fabrykach, w 98% przebadanych próbek powietrza stwierdzono obecność *N*-nitrozodimetyloaminy (mediana wynosiła 0,25 μg/m^3), (tab. 2.). Największe stężenia (dochodzące do 99,9 μg/m^3) notowano przy kąpielach wulkanizacyjnych. Za małe w tych warunkach uważano stężenia poniżej 2,5 μg/m^3 – autorzy opracowania uznawali je za „bezpieczne" (*Oury* i in. 1997).

W Stanach Zjednoczonych przy produkcji pasów gumowych stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w powietrzu wynosiły 0,47 ÷ 11,44 μg/m^3 (*Reh, Fajen* 1996). Podobne wyniki (2,1 ÷ 9,2 μg/m^3) zanotowano w polskich fabrykach (*Rogaczewska, Wróblewska-Jakubowska* 1996), (tab. 2.).

W 1998 r. w holenderskich fabrykach opon stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy były zbliżone do około 0,04 mg/m^3 (*De Vocht* 2005).

Na podstawie wyników analizy powietrza w ośmiu zakładach przemysłu gumowego w Szwecji wykazano obecność *N*-nitrozodimetyloaminy o stężeniach 0,24 ÷ 8,2 μg/m^3 (najczęściej wynosiły one 0,3 ÷ 2 μg/m^3). Autorzy uznali stężenia poniżej 0,3 μg/m^3 za „małe", 0,3 ÷ 3 μg/m^3 za „średnie", a powyżej 3 μg/m^3 – za „duże" (*Jönsson* i in. 2009), (tab. 2.).

Tabela 2.

Stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w powietrzu środowiska pracy

Rodzaj przemysłu/proces technologiczny	Stężenie *N*-nitrozodimetyloaminy w powietrzu, µg/m³	Piśmiennictwo
Produkcja opon, w tym:		
– dostarczanie, ważenie i mieszanie surowców,	0,2 ÷ 0,9	*Spiegelhalder, Preussman* 1982; *Spiegelhalder* 1983
– mielenie, wytłuszczanie, walcowanie,	0,1 ÷ 5,5	
	0,1 ÷ 2	*Spiegelhalder, Preussman* 1982
– łączenie składników, obróbka, formowanie,	0,1 ÷ 1	*Spiegelhalder, Preussman* 1982
– proces wulkanizacji i suszenie,	0,1 ÷ 2 (opony)	*Spiegelhalder, Preussman* 1982; *Spiegelhalder* 1983
	15 ÷ 120 (dętki)	*Spiegelhalder* 1983
– procesy wykończeniowe,	0,1 ÷ 1,5 (opony)	*Spiegelhalder, Preussman* 1982
	1 ÷ 10 (dętki)	*Spiegelhalder* 1983
– magazynowanie i ekspedycja,	0,2 ÷ 10 (opony)	*Spiegelhalder* 1983
	1 ÷ 19 (dętki)	
– formowanie wtryskowe i wulkanizacja taśm przenośnika.	1 060 (strefa robocza) 40 ÷ 90 (strefa oddychania)	*Spiegelhalder, Preussman* 1982; *Spiegelhalder* 1983
Przemysł gumowy	0,02 ÷ 5,5 (średnia 0,8)	*Fajen* 1982
Przemysł gumowy	0,1 ÷ 0,98	*Monorca* i in. 2001
Przemysł gumowy (produkcja taśm gumowych)	0,47 ÷ 11,44	*Reh, Fajen* 1996
Przemysł gumowy	2,1 ÷ 9,2	*Rogaczewska, Wróblewska-Jakubowska* 1996
Przemysł gumowy	max. 99,9 (mediana 0,25)	*Oury* i in. 1997
Przemysł gumowy – 8 zakładów przemysłu gumowego w Szwecji	0,24 ÷ 8,2 (zwykle 0,3 ÷ 2; max. 36) < 0,3 – stężenie małe 0,3 ÷ 3 – stężenie średnie > 3 – stężenie duże	*Jönsson* i in. 2009
Przetwórstwo ryb (m.in. produkcja mączki rybnej)	0,01 ÷ 0,06 (średnia 0,03)	*Fajen* 1982
Przemysł skórzany	0,05 ÷ 47 (średnia 3,4)	*Fajen* 1982
Produkcja paliwa rakietowego (dimetylohydrazyny z dimetyloaminy)	2 ÷ 36	*Fine* 1980
Przemysł chemiczny (produkcja 1,1-dimetylohydrazyny w Baltimore)	0,6 ÷ 36 (w fabryce) 1 (bliskie sąsiedztwo fabryki) 0,1 (2 mile od fabryki)	ECETOC 1990; IARC 1978
Produkcja dimetyloaminy (*N*-nitrozodimetyloamina jako produkt niepożądany)	0,001 ÷ 0,04	*Fine* 1978
Produkcja anionowych, kationowych i niejonowych środków powierzchniowoczynnych	0,03 ÷ 0,8 (średnia 0,2)	*Fajen* 1982

Pracownicy garbarni najczęściej narażeni byli na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniach 0,05 ÷ 47 µg/m³ (średnio 3,4 µg/m³), (*Fajen* 1982).

N-Nitrozodimetyloaminę o stężeniach 2 ÷ 36 µg/m³ oznaczono w fabryce produkującej paliwo rakietowe. Związek ten powstawał jako zanieczyszczenie w reakcji przemian dimetyloaminy do dimetylohydrazyny (*Fine* 1980).

Według holenderskiego Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego (RIV) w 1981 r. największe stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w powietrzu obszarów zamieszkałych (wokół fabryk opon) były małe (dochodziły do 0,01 ng/m³), (*van Bruggen* i in. 2007). W powietrzu zurbanizowanych obszarów byłego NRD (w latach 1992-1994) i Austrii (1983-1984) obecność *N*-nitrozodimetyloaminy o stężeniach 0,01 ÷ 0,38 µg/m³ stwierdzono w 4,4 ÷ 6% próbek. Według danych opublikowanych w 1996 r. stężenie *N*-nitrozodimetyloaminy oznaczone w centrum Moskwy wynosiło 0,03 ÷ 0,6 µg/m³ (*van Bruggen* i in. 2007), (tab. 2.).

W Polsce analizy stężeń *N*-nitrozodimetyloaminy w powietrzu przeprowadzono po raz pierwszy w 1990 r. W badaniach zastosowano pomiary narażenia 35 osób, w tym 22 pracowników wydziału wulkanizacji zakładu produkującego opony samochodowe. Największe stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy stwierdzono na stanowiskach walcarek mieszanek gumowych (4,9 ÷ 9,2 μg/m^3) oraz wytłaczarek przedmieszek (4,5 ÷ 6,5 μg/m^3), (*Wróblewska-Jakubowska* i in. 1990).

Z najnowszych danych wynika, że w Polsce narażenie na związek jest zgłaszane głównie przez laboratoria analityczne i zakłady przemysłu gumowego.

Według informacji z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w latach 2007-2016 w Polsce na *N*-nitrozodimetyloaminę było narażonych kilkaset osób rocznie. W latach 2011-2015 liczba ta zmniejszyła się (do 98 osób). Dokładne dane przedstawiono w tabeli 3. Wynika z nich, że w latach 2005-2016 *N*-nitrozodimetyloaminę stosowano w 3 ÷ 7 zakładach. W latach 2005-2008 wśród osób narażonych przeważali mężczyźni (CzynRak 2018).

Tabela 3.

Dane o narażeniu na *N*-nitrozodimetyloaminę w środowisku pracy w Polsce w latach 2005–2016 (CzynRak 2018)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet (razem)	Liczba kobiet < 45 lat	Liczba osób (razem)
2005	3	4	62	34	brak danych	96
2006	2	4	66	34	brak danych	100
2007	4	7	319	47	brak danych	366
2008	4	7	269	97	brak danych	366
2009	2	5	213	186	brak danych	399
2010	4	6	213	237	brak danych	450
2011	3	5	61	28	brak danych	89
2012	3	3	29	37	20	66
2013	2	4	9	17	12	26
2014	3	5	66	53	39	119
2015	5	7	63	57	43	120
2016	4	6	53	45	32	98

Według informacji opracowanych przez *Lijinsky'ego* (1992) narażenie na *N*-nitrozodimetyloaminę w warunkach zawodowych powoduje wnikanie do organizmu 8 ÷ 1 300 μg *N*-nitrozodimetyloaminy/dobę (tab. 4.).

Tabela 4.

Narażenie pracowników na *N*-nitrozodimetyloaminę w różnych gałęziach przemysłu (*Lijinsky* 1992)

Rodzaj przemysłu/źródło narażenia	Narażenie, μg/dzień
Przemysł gumowy	1 300
Produkcja paliwa rakietowego	360
Przemysł skórzany	470
Produkcja pestycydów	400
Przetwórstwo rybne	8
Palenie papierosów	1

Narażenie pozazawodowe

Narażenie na *N*-nitrozodimetyloaminę może dotyczyć także populacji generalnej. Związane jest ono z obecnością związku w: produktach spożywczych (tab. 5.), napojach, dymie tytoniowym, pestycydach, w wodzie pitnej oraz zanieczyszczeniach przemysłowych. Przeciętne spożycie *N*-nitrozodimetyloaminy w diecie wynosi 0,1 ÷ 1,1 μg/dzień (*Tricker*,

Preussmann 1991). Szacuje się, że powietrze, dieta i palenie tytoniu mogą spowodować wniknięcie do organizmu kilku µg *N*-nitrozodimetyloaminy na dobę (ECETOC 1990; HSDB 2017; IARC 1978).

Tabela 5.

Stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w wybranych produktach żywnościowych

Produkty spożywcze	Stężenie *N*-nitrozodimetyloaminy w produktach żywnościowych, µg/kg	Państwo	Piśmiennictwo
Kiełbasa gotowana i smażona	0,05 ÷ 1,2	Francja	*Movelle* i in. 1991
Kiełbasa wędzona	0,04 ÷ 9,3	Francja	*Movelle* i in. 1991
Kiełbasa polska wędzona	16,46	Polska	*Ciemniak* 2006
Kiełbasa krakowska sucha	2,17	Polska	*Ciemniak* 2006
Szynka gotowana	1,75	Polska	*Ciemniak* 2006
Szynka konserwowa	2,015	Polska	*Ciemniak* 2006
Polędwica wędzona	10,9	Polska	*Ciemniak* 2006
Polędwica z kurcząt	5,06	Polska	*Ciemniak* 2006
Wędzonka chłopska	4,32	Polska	*Ciemniak* 2006
Mięso solone	54	Rosja	*Lijinsky* 1999
Mięso surowe wędzone	2	Niemcy	*Eisenbrand* i in. 1975
Mięso wędzone	3	Holandia	KZŚ 1986
Łopatka bez kości (mięso niepeklowane)	2,47	Polska	*Ciemniak* 2006
Łopatka bez kości (mięso peklowane)	9,075	Polska	*Ciemniak* 2006
Ryby	0,04 ÷ 3,5	Francja	*Movelle* i in. 1991
Ryby wędzone	32	USA	*Lijinsky* 1999
Śledź solony solą nieoczyszczoną	400	Hong Kong	*Fong*, *Chan* 1973a; 1973b
Śledź solony solą oczyszczoną	10	Hong Kong	*Fong*, *Chan* 1973a; 1973b
Ryba solona solą nieoczyszczoną	200	Hong Kong	*Fong*, *Chan* 1973a; 1973b
Ryba solona solą oczyszczoną	5	Hong Kong	*Fong*, *Chan* 1973a; 1973b
Solone sardele	20	Hong Kong	*Fong*, *Chan* 1973a; 1973b
Danie śledziowe	300	Hong Kong	*Fong*, *Chan* 1973a; 1973b
Gotowe dania rybne	350 ÷ 500	Kanada	*Sen* 1972
Produkty zbożowe (płatki, mąka, pieczywo, ciasto ryżowe)	n.d. ÷ 0,98	Korea	*Park* i in. 2015
Przekąski (ang. *snack*)	n.d. ÷ 2,95	Korea	*Park* i in. 2015
Napoje	n.d. ÷ 3,57	Korea	*Park* i in. 2015
Piwo	0,5 ÷ 1,87	Korea	*Kim* i in. 2002
Piwo	0,5 ÷ 12 (średnio 8)	USA	*Lijinsky* 1999
Napoje alkoholowe (koniak, wódka, whisky)	0,02 ÷ 2,5	Francja	*Movelle* i in. 1991
Ser	< 0,04 ÷ 3	Francja	*Movelle* i in. 1991
Ser	5	USA	*Lijinsky* 1999

Objaśnienia:
n.d. – nie wykryto (ang. *not detected*).

W żywności najmniejsze poziomy *N*-nitrozodimetyloaminy stwierdzono w produktach zbożowych nieskoprzetworzonych (do 0,98 µg/kg produktu), nieco większe są w przekąskach (ang. *snack*) – do 2,95 µg/kg (*Park* i in. 2015), (tab. 5.). Stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w produktach nabiałowych dochodziły do 5 µg/kg (*Lijinsky* 1999; *Movelle* i in. 1991). Obróbka technologiczna (przede wszystkim wędzenie) powodowała zwiększenie ilości *N*-nitrozodimetyloaminy w żywności. W wędlinach wędzonych dostępnych w Polsce stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy dochodziły do 10,9 µg/kg (w polędwicy wędzonej), podczas gdy w szynce gotowanej wynosiły one około 1,75 µg/kg (*Ciemniak* 2006).

Z danych z literatury światowej wynika, że duże znaczenie dla poziomu *N*-nitrozodimetyloaminy w rybach miała czystość soli, której użyto w procesach przetwórczych (*Fong*, *Chan* 1973a; 1973b). Największe stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w żywności stwierdzono w gotowych daniach

rybnych – stężenia w nich dochodziły nawet do 500 μg/kg (*Sen* i in. 1972), (tab. 5.).

Źródłem narażenia populacji generalnej na *N*--nitrozodimetyloaminę może być także dym tytoniowy. We wnętrzach amerykańskich pubów dla niepalących stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy były mniejsze od 0,003 μg/m^3 (poniżej granicy wykrywalności metody), (*Brunnemann*, *Hoffmann* 1978). W pomieszczeniach dla palących papierosy stężenia związku w powietrzu wynosiły 0,01 ÷ 0,1 μg/m^3 (CICAD 2002). W wypełnionych dymem tytoniowym palarniach, barach i dyskotekach stężenia mogą dochodzić do 0,24 μg/m^3. *N*-Nitrozodimetyloamina występowała w papierosach w ilościach do 140 ng/papieros (ECETOC 1990; IARC 1978).

Obecność *N*-nitrozodimetyloaminy (o stężeniach 0,07 ÷ 0,83 μg/m^3) notowano także wewnątrz nowych samochodów – pochodziła ona z gumowych części, stosowanych w wyposażeniu pojazdów (*Fine* i in. 1980).

N-Nitrozodimetyloaminę o stężeniu około 1 μg/m^3 stwierdzono w pobliżu fabryki produkującej 1,1-dimetylohydrazynę (Baltimore). W odległości około 2 mil od fabryki stężenie to wynosiło 0,1 μg/m^3. W samej fabryce stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy wynosiły 0,6 ÷ 36 μg/m^3 (ECETOC 1990; IARC 1978), (tab. 2.). Obecność *N*-nitrozodimetyloaminy zanotowano także w wodzie morskiej w pobliżu fabryki (o stężeniach 0,08 ÷ 0,25 μg/l i w pobliżu ujścia ścieków (o stężeniu 4 μg/l). Zawartość *N*-nitrozodimetyloaminy w ściekach z fabryki najczęściej wynosiła 0,2 ÷ 5 μg/l (ECETOC 1990; Fine 1978; HSDB 2017; IARC 1978).

W literaturze dostępne są także dane na temat znacznego stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w wodzie gruntowej (dochodzącego do 40 μg/l), wynikającego z incydentu kontaminacji z płynnym paliwem rakietowym (*Mitch* i in. 2003).

Próbki gleby pobrane w pobliżu fabryk zawierały do 15,1 ng *N*-nitrozodimetyloaminy/g, choć najczęściej 0,2 ÷ 5,4 ng/g (IARC 1978).

Pestycydy wyprodukowane na bazie dimetyloaminy zawierały 190 ÷ 640 mg *N*-nitrozodimetyloaminy/dm^3 (IARC 1978).

N-Nitrozodimetyloaminę wykryto także w lekach (o stężeniach 10 ÷ 371 μg/kg) zawierających aminopirynę (tabletkach, czopkach, ampułkach, syropach), (*Clapp* i in. 2012; IARC 1978).

Narażenie populacji generalnej na *N*-nitrozodimetyloaminę – według szacunków wykonanych w Kanadzie (CICAD 2002) na podstawie najbardziej niekorzystnych założeń (scenariuszy narażenia) – może spowodować przyjęcie z żywnością i wodą pitną 0,03 μg *N*-nitrozodimetyloaminy/kg mc./dzień (2,1 μg *N*-nitrozodimetyloaminy/dzień dla osoby dorosłej). U osoby palącej wartość ta wynosi 0,08 μg *N*-nitrozodimetyloaminy/kg mc./dzień (5,6 μg *N*-nitrozodimetyloaminy/dzień). W CICAD (2002) zalecono, aby dzienne narażenie populacji generalnej ze wszystkich źródeł (powietrza zewnętrznego, żywności, wody) nie przekraczało 0,008 μg *N*-nitrozodimetyloaminy/kg mc./dzień (0,56 μg *N*-nitrozodimetyloaminy/dzień).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Pierwsze informacje o zatruciu ostrym *N*-nitrozodimetyloaminą podano w 1937 r. i dotyczyły one dwóch chemików, którzy przez około 2 tygodnie byli narażeni na związek drogą inhalacyjną, a następnie w czasie czyszczenia wycieku z uszkodzonego pojemnika (*Freund* 1937). Po 6 dniach u jednego z nich obserwowano: wzdęty brzuch, dużą ilość żółtego płynu puchlinowego, tkliwą i powiększoną wątrobę oraz powiększoną śledzionę. Zmarł 6 tygodni po narażeniu. W badaniach pośmiertnych stwierdzono krwotok podskórny oraz krwotoki z przewodu pokarmowego, oskrzeli i tchawicy. Nie przeprowadzono badań hematologicznych. U drugiego chemika, który przeżył narażenie na duże stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy (określane jako „dymy"), zanotowano: ogólne wyczerpanie, bóle głowy, nudności, wymioty, skurcze brzucha, utrzymujące się przez co najmniej 2 lata (*Freund* 1937).

Inny przykład zatrucia dotyczył śmierci robotnika po narażeniu na nieznane stężenie *N*-nitrozodimetyloaminy w fabryce samochodów, u którego stwierdzono: żółtaczkę, wodobrzusze i marskość wątroby (*Hamilton*, *Hardy* 1974).

Opisane w literaturze pozostałe przypadki ostrych zatruć *N*-nitrozodimetyloaminą dotyczyły zdarzeń o podłożu kryminalnym. W 1978 r. nauczyciel chemii (Ulm, Niemcy) został skazany za otrucie

żony. Wykorzystał około 85 g *N*-nitrozodimetyloaminy, którą dodawał do dżemu jeżynowego. Przez 2 lata kobieta leczona była z powodu nieswoistych objawów ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymiotów, bóli w nadbrzuszu) i niewydolności wątroby. W czasie badań stwierdzano u niej zmiany charakterystyczne dla martwicy wątroby (wzrost aktywności enzymów wskaźnikowych, wysoki poziom bilirubiny), zmiany krwotoczne (związane ze spadkiem czasu krzepnięcia do 33% normy). Zmianom w wątrobie towarzyszyły zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i termoregulacji. Po śmierci kobiety oceniono, że tuż przed nią otrzymała co najmniej 4 dawki *N*-nitrozodimetyloaminy po 250 ÷ 300 mg każda (*Fussgaenger*, *Ditschuneit* 1980).

Kryminalne podłoże (zemsta porzuconego narzeczonego) miał także przypadek zatrucia 5-osobowej rodziny przez dodanie *N*-nitrozodimetyloaminy do lemoniady. W początkowej fazie zatrucia stwierdzono u nich objawy nieswoiste (bóle głowy, nudności, wymioty, biegunkę), gorączkę, później krwotok śródmózgowy, śpiączkę, gwałtowny spadek liczby płytek krwi, krwawienia z przewodu pokarmowego oraz bardzo silne uszkodzenie wątroby (wzrost aktywności AspAT), W ciągu kilku dni doprowadziło to do śmierci 30-letniego mężczyzny i 11-miesięcznego chłopca. Autorzy publikacji ocenili, że dorosły mógł otrzymać około 1,3 g, a dziecko – około 300 mg *N*-nitrozodimetyloaminy. Pozostałe 3 osoby przeżyły zatrucie i opuściły szpital po 4 ÷ 21 dniach (*Cooper*, *Kimbrough* 1980).

Dane epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i toksykologicznych bazach komputerowych brakuje danych epidemiologicznych związanych z narażeniem na samą *N*-nitrozodimetyloaminę.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu szczurom *N*-nitrozodimetyloaminy wartość LD_{50} (mediana dawki śmiertelnej) wynosiła poniżej 50 mg/kg mc. (wahała się w granicach 27 ÷ 41 mg/kg mc.). Po dootrzewnowym podaniu związku szczurom i myszom wartość ta była nieznacznie mniejsza i wynosiła odpowiednio: 26,5 oraz 19 mg/kg mc. (ChemIDplus 2017; HSDB 2017; *Lewis* 2004). Mediana stężenia letalnego (LC_{50}) po 4-godzinnym, inhalacyjnym narażeniu szczurów i myszy wynosiła odpowiednio 240 mg/m^3 i 176 mg/m^3 (*Jacobson* i in. 1955), (tab. 6.). Z danych dotyczących wartości LD_{50} dla *N*-nitrozodimetyloaminy u szczurów po podaniu drogą pokarmową wynika, że związek ten w toksyczności ostrej należy zaliczyć do kategorii zagrożenia 2. (Rozporządzenie… 2008).

Tabela 6.

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych *N*-nitrozodimetyloaminy dla zwierząt laboratoryjnych

Gatunek	Droga narażenia	Wartość LD_{50}, mg/kg mc.	Wartość LC_{50}	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	37	–	ChemIDplus 2017; HSDB 2017; *Lewis* 2004
		27 ÷ 41	–	*Heath*, *Magee* 1962
		40	–	Toxicological Profile 1989
	dożołądkowa	< 50	–	*Barnes*, *Magee* 1954
	brak danych	36	–	ChemIDplus 2017
	dootrzewnowa	średnia 26,5 (20,5 ÷ 34,2)	–	*Barnes*, *Magee* 1954; ChemIDplus 2017; HSDB 2017; *Lewis* 2004
Szczur	dootrzewnowa	34	–	CICAD 2002; HSDB 2017; The Merck Index... 2001
		43		*Heath* 1962
	podskórna	45	–	ChemIDplus 2017; HSDB 2017; *Lewis* 2004
	inhalacyjna	–	78 ppm/4h; 240 mg/m^3/4h	ChemIDplus 2017; CICAD 2002; *Jacobson* i in. 1955; *Lewis* 2004; Toxicological Profile 1989

cd. tab. 6.

Gatunek	Droga narażenia	Wartość LD_{50}, mg/kg mc.	Wartość LC_{50}	Piśmiennictwo
Szczur (samice ciężarne)	dożołądkowa	23	–	Toxicological Profile 1989
Mysz	dootrzewnowa	19	–	ChemIDplus 2017; HSDB 2017; *Lewis* 2004
		20	–	CICAD 2002; *Frei* 1970
	inhalacyjna	–	57 ppm/4h; 176 mg/m^3 /4h	ChemIDplus 2017; CICAD 2002; *Jacobson* i in. 1955; *Lewis* 2004; Toxicological Profile 1989
Świnka morska	dootrzewnowa	13,7	–	ChemIDplus 2017
Chomik europejski	dożołądkowa	♀ 43 ♂ 28	–	*Mohr* i in. 1974
Chomik syryjski	dożołądkowa	28	–	ChemIDplus 2017
	podskórna	17,7	–	ChemIDplus 2017
		18	–	*Reznik* 1975
		30	–	*Haas* i in. 1973
Królik		15	–	*Pedal* i in. 1982
Norka	podskórna	7	–	*Koppang*, *Rimeslatten* 1976

Objaśnienia:
♂ – samiec.
♀ – samica.

Wrażliwość zwierząt laboratoryjnych (wyrażona wartością LD_{50}) wzrasta wraz z ich wielkością. Skutek ten jest tłumaczony spadkiem względnej masy wątroby w stosunku do masy całego ciała. U myszy wynosi on około 5,3%, u szczurów – 4,2%, a u królików – 2,4%. Procentowy udział wątroby u człowieka jest podobny jak u królika i wynosi 2,5%. Wartość LD_{50} dla królika wynosi 15 mg/kg mc. Przyjmuje się, że odpowiada to wartości „LD_{50} dla człowieka" (*Pedal* i in. 1982).

W doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (szczurach, myszach, królikach, świnkach morskich i psach) zaobserwowano, że podanie jednorazowo dawki *N*-nitrozodimetyloaminy w granicach 20 ÷ 40 mg/kg mc. wywołało martwicę wątroby prowadzącą do śmierci (*Clapp* i in. 2012).

Bez względu na drogę podania dawki zbliżone do LD_{50} (40 ÷ 50 mg/kg mc.) powodowały u szczurów śmierć w ciągu 2 dni (*Barnes, Magee* 1954). Poprzedzona była ona takimi objawami, jak: apatia, nastroszona sierść i opuchlizna brzuszna. W badaniach histopatologicznych stwierdzono uszkodzenie wątroby ze znacznym przekrwieniem, krwotokami i martwicą.

Uszkodzenie wątroby (jej powiększenie, krwotoki, ciemna barwa) zanotowano także w ostrym zatruciu królików, które otrzymały *N*-nitrozodimetyloaminę w dawkach 10 ÷ 15 mg/kg mc. Powiększenie i przekrwienie wątroby występowało również u myszy, które padły po jednorazowym, dożołądkowym podaniu związku w dawce 20 mg/kg mc. oraz u świnek morskich, które otrzymały 25 lub 50 mg *N*-nitrozodimetyloaminy/kg mc. U psa, któremu podano związek dożołądkowo w dawce 50 mg/kg mc., po godzinie wystąpiły kilkukrotnie wymioty, a po 20 h zwierzę padło. W żołądku stwierdzono obecność krwi, a wątroba była powiększona. Drugi pies, któremu podano *N*-nitrozodimetyloaminy w dawce 20 mg/kg mc., padł w czasie krótszym niż 24 h (*Barnes, Magee* 1954).

Po jednorazowym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy u zwierząt laboratoryjnych obserwowano zmiany świadczące o uszkodzeniu wątroby (tab. 7.). Notowano je zarówno po podaniu dożołądkowym, jak i dootrzewnowym (tab. 7.).

Tabela 7.

Toksyczność *N*-nitrozodimetyloaminy dla zwierząt laboratoryjnych po jednorazowym podaniu związku

Gatunek	Dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Podanie dożołądkowe			
Szczur ♂ Wistar	0,020 mg/kg mc.	niewielki, przejściowy (po 5 ÷ 9 h) ↑ aktywności AspAT i AlAT	*Roszczenko* i in. 1996
Szczur ♂, ♀	5 mg/kg mc.	brak zmian	*Barnes*, *Magee* 1954
	10 mg/kg mc.	brak zmian	
	20 mg/kg mc.	obrzmienie brzucha (obecność płynu w jamie brzusznej, wysięk w otrzewnej), zmiany morfologiczne i histopatologiczne wątroby (depozyty tłuszczu w komórkach centralnej strefy zrazików, zwłóknienia); po 48 h martwica i zmiany krwotoczne w wątrobie	
	40 mg/kg mc.		
Szczur ♂ F344, *n* = 3/grupę	20 mg/kg mc.	sekcje po: 1; 2 i 14 dniach; uszkodzenie wątroby (↑ aktywności AspAT i AlAT po 1 ÷ 2 dniach)	*Asakura* i in. 1998
Szczur Wistar	50 mg/kg mc.	uszkodzenie wątroby (↑ aktywności AspAT, AlAT, AP, ↑poziomu bilirubiny w surowicy)	*Maduagwu*, *Bassir* 1980
Świnka morska Hartley	50 mg/kg mc.	uszkodzenie wątroby (↑ aktywności AspAT, AlAT, AP)	
Kot	50 mg/kg mc.		
Koczkodan zielony	50 mg/kg mc.	uszkodzenie wątroby (↑ aktywności AspAT i AlAT)	
Kaczka	50 mg/kg mc.	brak zmian	
Jaszczurka	50 mg/kg mc.	brak zmian	
Królik, *n* = 2	10 mg/kg mc.	po 10 dniach wysięk w otrzewnej, zmiany morfologiczne wątroby	*Barnes*, *Magge* 1954
Norka ♂, *n* = 12, grupa kontrolna *n* = 6, *n* = 3/grupę	10,4 mg/kg mc. (2,5 mg/kg paszy) dc. ~ 14 mg	krwawe wymioty u 2/3 zwierząt; zmniejszenie masy ciała i spożycia paszy (o połowę po 14 dniach); skrócenie czasu przeżycia, zmiany histopatologiczne w wątrobie (martwica), krwawe wybroczyny w przewodzie pokarmowym, wodobrzusze, zmiany proliferacyjne w przewodach żółciowych	*Carter* i in. 1968
	16,4 mg/kg mc. (5 mg/kg paszy) dc. ~ 23 mg		
Podanie dootrzewnowe			
Szczur ♂, ♀ MRC, *n* = 46	30 mg/kg mc.	dawka zbliżona do LD_{50}; uszkodzenie wątroby: krwotoczna martwica centralnej strefy zrazików, wenookluzyjne uszkodzenie wątroby (spowodowane uszkodzeniem nabłonka naczyń żylnych)	*McLean* i in. 1965
Szczur ♀ Wistar	30 mg/kg mc.	obserwacja 1 rok; ostra martwica wątroby u wszystkich szczurów; nowotwory nerek u szczurów, które przeżyły rok	*Magee*, *Farber* 1962
Szczur ♂ Porton	30 mg/kg mc.	umiarkowane zmiany martwicze nabłonka przewodów nasiennych	*Hard*, *Butler* 1970
	60 mg/kg mc.	ciężkie zmiany martwicze nabłonka przewodów nasiennych	

Objaśnienia:
dc. – dawka całkowita.
n – liczba zwierząt w grupie.
↑ – zwiększenie.
♂ – samiec.
♀ – samica.

Pierwsze objawy zaburzeń ze strony wątroby (niewielki, przejściowy wzrost aktywności AlAT i AspAT w surowicy) stwierdzono u szczurów, którym *N*-nitrozodimetyloaminę podano dożołądkowo w dawce 20 mg/kg mc. (*Roszczenko* i in. 1996), (tab. 7.).

Znacznie bardziej wyraźne skutki ze strony wątroby, obejmujące także zmiany histopatologiczne (zwłóknienia, martwicę), zanotowano po jednorazowym, dożołądkowym i dootrzewnowym podaniu związku szczurom w dawkach 20 ÷ 40 mg/kg mc. (*Barnes, Magee* 1954; *Magee, Farber* 1962; *McLean* i in. 1965).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na kilku gatunkach zwierząt wykazano, że *N*-nitrozodimetyloamina w dawce 50 mg/kg mc. nie powodowała zmian u kaczek i jaszczurek – uznano je za gatunki najbardziej odporne na działanie związku (*Maduagwu, Bassir* 1980), (tab. 7.).

Toksyczność po podawaniu wielokrotnym

Po wielokrotnym podawaniu *N*-nitrozodimetyloaminy różnym gatunkom zwierząt (szczurom, kotom, świnkom morskim, koczkodanowi zielonemu, jaszczurce, kaczce) przez 5 ÷ 11 dni w dawce 5 mg/kg mc. obserwowano uszkodzenie wątroby szczurów i świnek morskich, w podobym stopniu jak po jednorazowym podaniu związku w dawce 50 mg/kg mc. U koczkodana i kota zmiany w wątrobie były silniej zaznaczone niż w zatruciu ostrym. Po 30-dniowym narażeniu na *N*-nitrozodimetyloaminy w dawce 1 mg/kg mc./dzień nie stwierdzono zmian w wątrobie koczkodana i kaczki (*Maduagwu, Bassir* 1980), (tab. 8.).

Zaburzenia w pracy układu pokarmowego i wątroby zanotowano po 3 dawkach (każda po 20 mg/kg mc.) *N*-nitrozodimetyloaminy podanej psom (*Barnes, Magee* 1954).

Tabela 8.

Toksyczność krótkoterminowa *N*-nitrozodimetyloaminy dla zwierząt laboratoryjnych

Gatunek	Rodzaj narażenia	Dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur Wistar	5 ÷ 11-krotnie, dożołądkowo	5 mg/kg mc.	↓ względnej masy wątroby; ↑ aktywności AspAT, AlAT i aminopeptydazy lecytynowej; ↑ poziomu bilirubiny w surowicy	*Maduagwu, Bassir* 1980
Kot				
Świnka morska Hartley			↓ względnej masy wątroby; ↑ aktywności AspAT, AlAT i aminopeptydazy lecytynowej,	
Koczkodan zielony				
Kaczka			brak zmian	
Jaszczurka			↑ aktywności AspAT	
Szczur Wistar	30 dni, dożołądkowo, w wodzie do picia	1 mg/kg mc.	↑ aktywności AspAT i AlAT	*Maduagwu, Bassir* 1980
Kot			↑ aktywności AspAT i AlAT	
Świnka morska Hartley			↑ aktywności AspAT i AlAT	
Koczkodan zielony			brak zmian	
Kaczka			brak zmian	
Jaszczurka			↑ aktywności AlAT	
Pies	3 · p.o. (między 1. a 2. dawką przerwa 8 dni, między 2. a 3. dawką przerwa 4 dni)	10 mg/kg mc.	wymioty godzinę po 1. i 2. dawce; w żołądku i jelicie cienkim czarna ciecz; wątroba twarda, napięta, bez zmian w naczyniach	*Barnes, Magee* 1954
Szczur ♂ Wistar	3 · tyg., 3 tygodnie, dootrzewnowo	10 mg/kg mc./dzień (razem 9 dawek)	zwłóknienie wątroby i peroksydacja lipidów; po 7 ÷ 21 dniach (3 ÷ 9 dawkach): ↓ poziomu białka całkowitego w wątrobie, ↑ poziomu MDA w wątrobie i wydalania hydroksyproliny z moczem; po 14 i 21 dniach (6 ÷ 9 dawkach): ↓ poziomu cholesterolu całkowitego, ↑ wydalania kwasu moczowego i białek z moczem; po 21 dniach (9 dawkach): ↑ poziomu kwasu moczowego w surowicy	*George, Chandrakasan* 2000

cd. tab. 8.

Gatunek	Rodzaj narażenia	Dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur ♂ Wistar	3 · tyg., 3 tygodnie, dootrzewnowo	10 mg/kg mc./dzień (razem 9 dawek)	zmniejszenie masy ciała i wątroby po 14 i 21 dniach; wzrost zawartości kolagenu w wątrobie po: 7; 14 i 21 dniach; ocena histopatologiczna po: 7; 14 i 21 dniach: martwica centralnej strefy zrazików, martwica krwotoczna, proliferacja błony przewodów żółciowych, zmiany zwłóknieniowe	*George* i in. 2001
Szczur ♂ Wistar	3 · tyg., 3 tygodnie, dootrzewnowo	10 mg/kg mc./dzień (razem 9 dawek)	zależny od dawki spadek poziomu Mg, Na, ↑AP, GGTP, ↓ poziomu albuminy w surowicy; po 14 i 21 dniach: dodatkowo AlAT, AspAT i całkowitej bilirubiny; ↓ poziomu Ca i K; nasilenie procesów zwłóknienia w wątrobie	*George* 2006
Mysz ♀ B6C3F	14 dni, dootrzewnowo	1,5 mg/kg 3 mg/kg 5 mg/kg	zaburzenia ze strony układu odpornościowego (zależny od dawki ↓ poziomu IgM); po 5 mg/kg osłabienie działania limfocytów T	*Holsapple* i in. 1984; 1985

Objaśnienia:
↓ – zmniejszenie.
↑ – zwiększenie.
♂ – samiec.
♀ – samica.
p.o. – doustnie (łac. *per os*).

Po 9 dawkach, każda po 10 mg/kg mc., podawanych dootrzewnowo szczurom, zanotowano zmiany histopatologiczne w wątrobie (zwłóknienie, martwicę) oraz zaburzenia biochemiczne (wzrost aktywności enzymów wskaźnikowych w surowicy, peroksydację lipidów), nasilenie katabolizmu białek oraz zmniejszenie poziomu wybranych pierwiastków niezbędnych w surowicy (magnezu, sodu, wapnia, potasu), (*George, Chandrakasan* 2000; *George* i in. 2001; *George* 2006), (tab. 8.).

Po 14-dniowym, dootrzewnowym podawaniu *N*-nitrozodimetyloaminy myszom w dawkach 1,5 ÷ 5 mg/kg mc. stwierdzono zaburzenia funkcjonowania układu odpornościowego (*Holsapple* i in. 1984; 1985).

Toksyczność podprzewlekła

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej przedstawiono w tabeli 9. Po 90-dniowym podawaniu *N*-nitrozodimetyloaminy szczurom w dawce 20 μg/kg mc. stwierdzono wzrost aktywności enzymów wskaźnikowych w surowicy, który świadczył o uszkodzeniu wątroby (*Roszczenko* i in. 1996).

Tabela 9.

Toksyczność podprzewlekła *N*-nitrozodimetyloaminy dla zwierząt laboratoryjnych

Gatunek	Droga narażenia/ stężenie w wodzie lub paszy	Czas narażenia	Dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur ♂, ♀ Sprague-Dawley, *n* = 78	z dietą: 125 ppm (125 mg/kg paszy)	80 dni	–	zmniejszenie przyrostu masy ciała i skrócenie czasu przeżycia zwierząt; po 79 dniach: uszkodzenie wątroby (u 5/19); po 80 ÷ 120 dniach: uszkodzenie wątroby (11/13), nowotwory nerek (4/13); po 121 ÷ 160 dniach: uszkodzenie wątroby (6/9), nowotwory nerek (5/9), nowotwory płuc (2/9); po 161 ÷ 224 dniach: uszkodzenie wątroby (8/8), nowotwory nerek (7/8), nowotwory płuc (5/8)	*Zak* i in. 1959

cd. tab. 9.

Gatunek	Droga narażenia/ stężenie w wodzie lub paszy	Czas narażenia	Dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur ♂ Wistar	z wodą do picia	90 dni	20 µg/kg mc.	działanie hepatotoksyczne (↑ aktywności AspAT, AlAT, AP, GGTP)	*Roszczenko* i in. 1996
Pies mieszaniec, *n* = 5 ♂, *n* = 2 ♀	dożylnie	2 kolejne dni/tydzień; 10 tyg. (20 dawek)	2 mg/kg mc.	zaburzenia hematologiczne (↓ liczby erytrocytów i płytek krwi oraz poziomu hemoglobiny), marskość wątroby (↑ aktywności AspAT, AlAT, AP i GGTP), ↑ całkowitej bilirubiny i kwasów żółciowych w surowicy	*Mwanza* i in. 1997

Objaśnienia:
n – liczba zwierząt w grupie.
↓ – zmniejszenie.
↑ – zwiększenie.
♂ – samiec.
♀ – samica.

Wyraźne objawy toksyczności, m.in.: zmniejszenie przyrostu masy ciała i skrócenie czasu przeżycia zwierząt, uszkodzenie wątroby, nerek i płuc (w których obserwowano także nowotwory), stwierdzono po 80 dniach podawania szczurom *N*-nitrozodimetyloaminy o stężeniu 125 mg/kg paszy (*Zak* i in. 1959).

U psów obserwowano marskość wątroby oraz zaburzenia hematologiczne po podawaniu dożylnym *N*-nitrozodimetyloaminy w dawce 2 mg/kg mc. przez 10 tygodni (2 razy w tygodniu), (*Mwanza* i in. 1997), (tab. 9.).

Toksyczność przewlekła

Przewlekłe narażenie zwierząt laboratoryjnych (szczurów, myszy, królików, chomików chińskich) niezależnie od drogi narażenia (dożołądkowej, podskórnej, inhalacyjnej) na *N*-nitrozodimetyloaminę powodowało przede wszystkim uszkodzenie wątroby oraz nowotwory, głównie wątroby, nerek i płuc (opisane w rozdziale „Działanie rakotwórcze na zwierzęta").

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli 10. wykazano, że przewlekłe podawanie szczurom *N*-nitrozodimetyloaminy o stężeniach 2 ÷ 50 mg/kg paszy przez 52 tygodnie (*Terracini* i in. 1967) lub o stężeniach 50 ÷ 200 mg/kg paszy przez 26 tygodni (*Barnes*, *Magee* 1954; *Magee*, *Barnes* 1956) spowodowało zmniejszenie przyrostu masy ciała i skrócenie czasu przeżycia zwierząt.

Skrócenie czasu przeżycia notowano także u myszy, które otrzymywały *N*-nitrozodimetyloaminę w wodzie do picia w systematycznie zmniejszanych stężeniach (w zależności od nasilenia obserwowanych skutków toksycznych), w czasie do 35 tygodni narażenia (*Terracini* i in. 1966).

W doświadczeniach przeprowadzonych na królikach, którym dawkę *N*-nitrozodimetyloaminy stopniowo zwiększano (od 20 mg/kg paszy przez 10 tygodni do 50 mg/kg paszy przez 8 ostatnich tygodni narażenia), stwierdzono najpierw zmniejszenie masy ciała i wątroby, z cechami zwłóknienia (*Magee*, *Barnes* 1956). Po otrzymaniu związku w największym stężeniu (50 mg/kg paszy) wszystkie zwierzęta padły (tab. 10.).

Po narażeniu inhalacyjnym szczurów na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniach 120 ÷ 3 000 µg/m^3 (0,04 ÷ 1 ppm) przez 207 dni lub 8 miesięcy oprócz nowotworów nosa (opisanych w rozdziale „Działanie rakotwórcze na zwierzęta") zanotowano zmniejszenie średniego czasu przeżycia zwierząt po otrzymaniu związku w największym stężeniu (*Klein* i in. 1989; 1991).

Skrócenie średniego czasu przeżycia zaobserwowano także u chomików chińskich, które *N*-nitrozodimetyloaminę otrzymywały podskórnie (raz w tygodniu, przez całe życie) w dawkach 0,9 ÷ 3,5 mg/kg mc. (*Reznik* i in. 1976), (tab. 10.).

Tabela 10.

Toksyczność przewlekła *N*-nitrozodimetyloaminy dla zwierząt laboratoryjnych

Gatunek	Droga narażenia/ stężenia w wodzie lub paszy	Czas narażenia	Dawka/ stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur ♂, ♀, *n* = 6/grupę	z paszą: 50 ppm	przewlekle (do 26 tyg.)	–	zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy	*Barnes, Magee* 1954; *Magee, Barnes* 1956
	100 ppm		–	po 60 dniach zmniejszenie masy ciała do 65% wartości kontrolnych; zmiany w wątrobie (↓ masy wątroby), zmiany proliferacyjne w przewodach żółciowych; padnięcie między 62. a 95. dniem narażenia	
	200 ppm		–	silne zmiany martwicze w wątrobie; padnięcie pomiędzy 34. a 37. dniem narażenia; zmniejszenie masy wątroby; przekrwione narządy	
Szczur ♂, ♀ Porton	z paszą: 2 mg/kg	52 tyg.	grupa kontrolna	liczba zwierząt, które przeżyły 60 tyg.: ♂ 11/12, ♀ 25/29	*Terracini* i in. 1967
			–	przeżyły 60 tyg.: ♂ 13/19, ♂ 13/18; zmiany zapalne w płucach (rozstrzenie oskrzelowe)	
	5 mg/kg		–	przeżyły 60 tyg.: ♂ 5/6, ♀ 55/62; zmiany zapalne w płucach, u 42 szczurów, które przeżyły ponad rok – powiększenie kanalików nerkowych	
	10 mg/kg		0,72 mg/kg mc./dzień	przeżyły 60 tyg.: ♀ 5/5; rozrost komórek miąższowych wątroby	
	20 mg/kg		–	przeżyły 60 tyg.: ♀ 13/23	
	50 mg/kg		–	przeżyły 60 tyg.: ♀ 0/12	
Mysz Swiss	w wodzie do picia: 0,005% (50 mg/l)	1 tydzień	grupa kontrolna	czas przeżycia: ♂ 97 ÷ 103 tyg., ♀ 85 ÷ 87 tyg.	*Terracini* i in. 1966
			1,25 mg/kg mc./dzień	czas przeżycia: *n* = 13 ♂ – 1 tydzień; *n* = 18 ♀ – 58 tyg.	
	0,0025% + 0,0005%	3 tyg. + 35 tyg.	–	czas przeżycia: *n* = 19 ♀ – 35 tyg.	
	0,0005%	35 tyg.	–	czas przeżycia: *n* = 19 ♂ – 51 tyg., *n* = 26 ♀ – 40 tyg.	
Królik ♂, *n* = 6	z paszą: 20 ppm	10 tyg.	–	po 10 tyg. u 5/6 zwierząt zmniejszenie masy ciała i masy wątroby, zmiany w wątrobie z cechami zwłóknienia	*Magee, Barnes* 1956
	+ 30 ppm	+ 4 tyg.	–	wszystkie zwierzęta padły	
	+ 50 ppm	+ 8 tyg.	–		
Szczur ♀ Sprague--Dawley, *n* = 36/grupę	inhalacyjnie	4 ÷ 5 h/dzień, 4 dni/tydzień, 207 dni	0,04 ppm; 120 µg/m^3; 10 µg/kg/ dzień; dc. ~ 1,3 ÷ 2 mg/kg	średni czas przeżycia – 860 dni (kontrola – 795. dnia)	*Klein* i in. 1991
			0,2 ppm; 600 µg/m^3; 40 µg/kg/dz.; dc. ~ 3 ÷ 8 mg/kg	średni czas przeżycia – 772 dni	
			1 ppm; 3 000 µg/m^3; 180 µg/kg/dzień; dc. ~ 13 ÷ 37 mg/kg	średni czas przeżycia – 524 dni	

cd. tab. 10.

Gatunek	Droga narażenia/ stężenia w wodzie lub paszy	Czas narażenia	Dawka/ stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur ♀ Sprague--Dawley, *n* = 36/grupę	inhalacyjnie	4 h/dzień, 5 dni/tydzień, 8 miesięcy	0,04 ppm; 120 µg/m^3; dc. ~ 2 mg/kg	śmiertelność zwierząt – 23/36	*Klein* i in. 1989
			0,2 ppm; 600 µg/m^3; dc. ~ 7,8 ÷ 8 mg/kg	śmiertelność zwierząt – 29/36	
			1 ppm; 3 000 µg/m^3; dc. ~ 20 ÷ 37 mg/kg	śmiertelność zwierząt – 36/36; skrócenie czasu życia	
Chomik chiński ♂,♀	podskórnie	1 · tyg., całe życie	grupa kontrolna	czas przeżycia: ♂ – 87 tyg., ♀ – 82 tyg.	*Reznik* i in. 1976
			0,9 mg/kg mc. (1/20 LD_{50})	czas przeżycia: ♂ – 36 tyg., ♀ – 36 tyg.	
			1,8 mg/kg mc. (1/10 LD_{50})	czas przeżycia: ♂ – 29 tyg., ♀ – 33 tyg.	
			3,5 mg/kg mc. (1/5 LD_{50})	czas przeżycia: ♂ – 30 tyg., ♀ – 29 tyg.	

Objaśnienia:
dc. – dawka całkowita.
♂ – samiec.
♀ – samica.
n – liczba zwierząt w grupie.
↓ – zmniejszenie.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego *N*-nitrozodimetyloaminy przeprowadzonych w warunkach *in vitro* przedstawiono w tabeli 11. Najwięcej informacji pochodzi z eksperymentów oceniających mutacje powrotne (test Amesa), przeprowadzonych na różnych szczepach bakterii *Salmonella* Typhimurium i *Escherichia coli*. Większość badań wykonano po indukcji metabolicznej (podaniu frakcji S-9, najczęściej wątroby szczura, myszy lub chomika chińskiego), w której stosowano różne substancje zwiększające aktywność enzymów mikrosomalnych (np. Arochlor, fenobarbital, etanol).

N-Nitrozodimetyloamina powodowała zwiększenie częstości aberracji chromosomowych i wymian chromatyd siostrzanych. Aberracje chromosomowe (m.in. test mikrojądrowy) w komórkach jajnika chomika chińskiego występowały po dodaniu do hodowli *N*-nitrozodimetyloaminy o stężeniach od 250 µg/ml (*Matsushima* i in. 1999). Zwiększenie częstości wymian chromatyd siostrzanych w hepatocytach chomika chinskiego występowało po zastosowaniu *N*-nitrozodimetyloaminy o stężeniach 8 ÷ 135 mmol (*Natarajan* i in. 1976). *N*-nitrozodimetyloamina wpływała także na nieplanową syntezę DNA, co zaobserwowano w doświadczeniach przeprowadzonych na fibroblastach ludzkich, hepatocytach gryzoni (*Mitchell* i in. 1983), m.in. szczura (*Selden* i in. 1994) oraz hepatocytach małpy (*Hamilton* i in. 1997), (tab. 11.).

Na podstawie wyników analizy przedstawionych danych wykazano genotoksyczne działanie *N*-nitrozodimetyloaminy w warunkach *in vitro*.

Tabela 11.

Działanie genotoksyczne *N*-nitrozodimetyloaminy w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro*

Typ badania	Gatunek	Dawka/ stężenie	Wynik doświadczenia		Piśmiennictwo
			bez aktywacji	z aktywacją (+S9)	
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA 97, TA98, TA100	100 ÷ 10 000 µg/płytkę	-	-	*Brams* i in. 1987
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA100, TA104, TA1535, TA1975	0,5 ÷ 50 mmol	bd.	+	*Zielenska, Guttenplan* 1987
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA100	100 µg/płytkę	-	-	*Dahl* 1985
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA100, TA1535	10 ÷ 100 µg/płytkę	-	-	*Cooper, Porter* 2000
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium YG7104ER	1 ÷ 100 µg/płytkę	+	+	*Cooper, Porter* 2000
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium YG7108	10 ÷ 100 µg/płytkę	+	+	*Cooper, Porter* 2000
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium YG7108E, YG7108R	1 ÷ 100 µg/płytkę	-	bd.	*Cooper, Porter* 2000
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA100, TA104	1,2 ÷ 25 mmol	bd.	+	*Guttenplan* 1989
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA100	3 ÷ 5 mg/płytkę	bd.	+	*Paolini* i in. 1991
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA100	3 000 ÷ 5 000 µg/płytkę	bd.	+	*Kim* i in. 1991
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA100	250 ÷ 2 000 µg/płytkę	bd.	+/-	*Phillipson, Ioannides* 1984
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA1535	5 ÷ 50 µmol/płytkę	-	+/-	*Rumruen, Pool* 1984
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA1535	12,5 ÷ 50 µmol/płytkę	bd.	+	*Suzuki* i in. 1985
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA100	do 20 mg/płytkę	bd.	+	*Mori* i in. 1993
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA100, TA104	do 3 mmol	bd.	+	*Guttenplan* 1993
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA2410, TA2678	25 mg/kg	+	bd.	*Liu, Guttenplan* 1992
Mutacje powrotne (test Amesa)	*Salmonella* Typhimurium TA100	0,3 ÷ 30 mmol	-	+	*Espinosa-Aguirre* i in. 1996
Mutacje powrotne	*Escherichia coli* WP2, WP2 UVRA	bd.	+	+	*Brusick* i in. 1980
Mutacje powrotne	*Escherichia coli* WP2 UVRA	0,3 ÷ 333,3 µg/płytkę	-	-	*Dunkel* i in. 1984
Test mikrojądrowy	CHL cells	250 ÷ 4 000 µg/ml	bd.	+	*Matsushima* i in. 1999
Aberracje chromosomowe	CHL/IU cells	250 ÷ 4 000 µg/ml	bd.	+	*Matsushima* i in. 1999
Aberracje chromosomowe	komórki jajnika chomika chińskiego CHO	500; 1 500; 5 000 µg/ml	-	+/-	*Loveday* i in. 1989
Aberracje chromosomowe	plemniki ludzkie	20 mg/ml	-	-	*Watanabe, Kamiguchi* 2001
Aberracje chromosomowe	hepatocyty chomika chińskiego	8 ÷ 135 mmol	bd.	+	*Natarajan* i in. 1976
Wymiana chromatyd siostrzanych	hepatocyty chomika chińskiego	8 ÷ 135 mmol	bd.	+	*Natarajan* i in. 1976
Test naprawy/ nieplanowej syntezy DNA	fibroblasty ludzkie	bd.	+	+	*Mitchell* i in. 1983

cd. tab. 11.

Typ badania	Gatunek	Dawka/ stężenie	Wynik doświadczenia		Piśmiennictwo
			bez aktywacji	z aktywacją (+S9)	
Test naprawy/ nieplanowej syntezy DNA	hepatocyty gryzoni	bd.	bd.	+	*Mitchell* i in. 1983
Test naprawy/ nieplanowej syntezy DNA	hepatocyty małpy (wbudowywanie tymidyny)	500 ÷ 1 000 µg/ml	+	bd.	*Hamilton* i in. 1997
Test naprawy/ nieplanowej syntezy DNA	komórki ludzkie (wbudowywanie tymidyny)	0,00013 ÷ 0,013 mol	+	bd.	*Miyazaki* i *in.* 1990
		0,013 mol	bd.	+	
Test naprawy/ nieplanowej syntezy DNA	komórki HEPG2 (wbudowywanie tymidyny)	10 ÷ 250 mmol	+	bd.	*Valentin-Severin* i in. 2004
Test naprawy/ nieplanowej syntezy DNA	hepatocyty szczura (wbudowywanie tymidyny, BrdU)	0,001 ÷ 100 mmol	+	bd.	*Selden* i in. 1994

Objaśnienia:
(-) – wynik ujemny.
(+) – wynik dodatni.
(+/-) – wynik zależny od rodzaju induktora i gatunku zwierząt, od których pobrano frakcję S-9 wątroby.
bd. – brak danych.

Na podstawie dostępnych wyników badań przeprowadzonych w warunkach *in vivo*, w których *N*-nitrozodimetyloaminę podawano dożołądkowo w dawkach 2,5 ÷ 10 mg/kg mc., wykazano zwiększenie liczby mikrojąder w hepatocytach samców szczura (*Suzuki* i in. 2005), (tab. 12.). Aberracje chromosomowe notowano także po dootrzewnowym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy chomikom chińskim (w dawce 5 mg/kg mc.), (*Brooks, Cregger* 1973) oraz szczurom (w dawce 30 mg/kg mc.), (*Lilly* i in. 1975). Zahamowanie jądrowej syntezy DNA obserwowano w hepatocytach myszy, którym związek podano jednorazowo, dożołądkowo w dawce 10 mg/kg mc. (*Tinwell* i in. 1994) oraz szczurom, którym związek podawano w dawkach 0,625 ÷ 5 mg/kg mc. (*Sawada* i in. 1995). Po dootrzewnowym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy myszom zanotowano dodatni wynik w teście dominujących mutacji letalnych (*Epstein* i in. 1972; *Propping* i in. 1972), (tab. 12.).

Tabela 12.

Działanie genotoksyczne *N*-nitrozodimetyloaminy w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vivo*

Typ badania	Gatunek	Droga narażenia	Materiał biologiczny	Dawka	Wynik doświadczenia	Piśmiennictwo
Test mikrojądrowy (MNT)	szczur Fisher 344 lub SD, samce	dożołądkowa, dootrzewnowa, podanie jednorazowe	retikulocyty krwi obwodowej	5 lub 10 mg/kg mc.	-	*Suzuki* i in. 2005
Test mikrojądrowy (MNT)	szczur Fisher 344 lub SD, samce	dożołądkowa, dootrzewnowa, podanie jednorazowe	hepatocyty	5 lub 10 mg/kg mc.	+	*Suzuki* i in. 2005
Test mikrojądrowy (MNT)	szczur Fisher 344, samce	dożołądkowa, podanie 2-krotne	hepatocyty	2,5; 5 lub 10 mg/kg mc.	+	*Suzuki* i in. 2005
Aberracje chromosomowe	chomik chiński	dootrzewnowa	hepatocyty	5 g/kg mc.	+	*Brooks, Cregger* 1973
Aberracje chromosomowe	szczur	dootrzewnowa	limfocyty	30 mg/kg mc.	+	*Lilly* i in. 1975

cd. tab. 12.

Typ badania	Gatunek	Droga narażenia	Materiał biologiczny	Dawka	Wynik doświadczenia	Piśmiennictwo
Aberracje chromosomowe	szczur F344, samce	dożołądkowa (sondą), podanie jednorazowe	hepatocyty	20 mg/kg mc.	+	*Asakura* i in. 1998
Test dominujących mutacji letalnych	mysz	dootrzewnowa	bd.	9 mg/kg mc.	-	*Epstein* i in. 1972
Test dominujących mutacji letalnych	mysz	podskórna	bd.	4,4 mg/kg mc.	+	*Propping* i in. 1972
Wymiana chromatyd siostrzanych	szczur, samiec	dootrzewnowa	limfocyty	bd.	+	*Tates* i in. 1983
Zahamowanie jądrowej syntezy DNA (naprawa/nieplanowa synteza DNA)	mysz	dożołądkowa, podanie jednorazowe	hepatocyty	10 mg/kg mc.	+ (bez aktywacji)	*Tinwell* i in. 1994
Naprawa/nieplanowa synteza DNA (wbudowanie tymidyny)	szczur	dożołądkowa, podanie jednorazowe	hepatocyty	0,625 ÷ ÷ 5 mg/kg mc.	+ (bez aktywacji)	*Sawada* i in. 1995

Objaśnienia:
(-) – wynik ujemny.
(+) – wynik dodatni.
bd. – brak danych

Wniosek

N-Nitrozodimetyloamina w doświadczeniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* po indukcji metabolicznej działała mutagennie i genotoksycznie.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

Z powodu braku informacji o skutkach toksycznych narażenia zawodowego na samą *N*-nitrozodimetyloaminę nie udało się udowodnić, że związek ten wykazuje działanie rakotwórcze na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Działanie rakotwórcze *N*-nitrozodimetyloaminy na zwierzęta laboratoryjne jest dobrze udokumentowane. Wyniki wybranych doświadczeń przedstawiono tabelach 13.-18. W tabelach 13. i 14. umieszczono dane dotyczące działania rakotwórczego *N*-nitrozodimetyloaminy na szczury. Po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu związku szczurom w dawkach 18 ÷ 60 mg/kg mc. zanotowano nowotwory, głównie nerek (*McLean, Magee* 1970; *Montesano* i in. 1974; *Murphy* i in. 1966) i nosa (*Montesano* i in. 1974; *Noronha, Goodall* 1972), (tab. 13.).

Po jednorazowym, podskórnym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy szczurom nowotwory wątroby i nerek obserwowano już po dawce 10 mg/kg mc. (*Campbell* i in. 1974), (tab. 13.).

Tabela 13.
Działanie rakotwórcze *N*-nitrozodimetyloaminy po jednorazowym podaniu szczurom

Gatunek	Droga narażenia	Dawka	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur Wistar	dootrzewnowa, domięśniowa	18 mg/kg mc.	nerki	bd.	*Murphy* i in. 1966
Szczur NZR (w 80. dniu życia)	dootrzewnowa	20 mg/kg mc.	nos	rak płaskonabłonkowy	*Noronha, Goodall* 1972

cd. tab. 13.

Gatunek	Droga narażenia	Dawka	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur Wistar ♂,♀	dootrzewnowa	30 mg/kg mc.	nerki: 33% ♂ i 63% ♀; płuca: 11% ♂; gruczoł sutkowy: 32%♀; nos: 20% ♂ i 26% ♀	bd.; zwierzęta zabito po 110 dniach	*Montesano* i in. 1974
Szczur ♂ Sprague-Dawley	dootrzewnowa	15 mg/kg mc., *n* = 10	nerki: 1/7 (grupa kontrolna: 0/9)	bd.	*McLean, Magee* 1970
		40 mg/kg mc., *n* = 22	nerki: 7/12		
		60 mg/kg mc., *n* = 22	nerki: 14/14		
Szczur ♂,♀ Wistar, *n* = 141	podskórnie (w 1., 7., 21. lub 70. dniu życia)	0,125 mg/szczura, dc. ~ 10 mg/kg	wątroba: 12%; nerki: 62%	bd.	*Campbell* i in. 1974
		20 mg/kg mc.	nerki	u zwierząt otrzymujących związek w 1. lub 7. dniu życia	
		30 mg/kg mc.	nerki	u zwierząt otrzymujących związek w 21. lub 70. dniu życia	

Objaśnienia:
bd. – brak danych.
n – liczba zwierząt w grupie.
dc. – dawka całkowita.
♂ – samiec.
♀ – samica.

Po wielokrotnym narażeniu szczurów na *N*-nitrozodimetyloaminę drogą dożołądkową (sondą, z paszą lub wodą do picia) obserwowano głównie nowotwory wątroby i nerek, a także płuc i nosa (tab. 14.). Nowotwory wątroby stwierdzono już po podaniu związku w dawce 0,14 mg *N*-nitrozodimetyloaminy/kg mc./dzień podawanej przez 30 tygodni (*Lijinsky, Reuber* 1984). Zwiększenie dawki do 0,32 mg/kg mc./dzień spowodowało dodatkowo występowanie nowotworów płuc (*Lijinsky*, *Reuber* 1981). Po dawce 4 mg/tydzień zanotowano także nowotwory nerek i błony śluzowej nosa (*Lijinsky* i in. 1987).

Dokładne dane na temat całożyciowego narażenia szczurów na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniach 33 ÷ 1 690 ppb (w wodzie do picia) nie były dostępne. Wiadomo tylko, że po narażeniu na związek o stężeniu 133 ppb (8 μg/kg mc./dzień) zanotowano skutki kancerogenne (bliżej nieokreślone) u samców, co autorzy publikacji uznali za wartość LOAEL (*Crampton* 1980), (tab. 14.).

Najmniejsze stężenie, po którym stwierdzono nowotwory: płuc, wątroby i nerek wynosiło 0,2 mg/m^3, na które narażano szczury przez 25 miesięcy. W doświadczeniu tym zanotowano, że narażenie na związek o stężeniu 0,005 mg/m^3 nie wywoływało nowotworów (*Moiseev, Benemansky* 1975). Po stężeniach 120 ÷ 3 000 μg/m^3 (0,04 ÷ 1 ppm) *N*-nitrozodimetyloaminy stosowanych u szczurów przez 7 ÷ 8 miesięcy stwierdzono obecność nowotworów nosa (*Klein* i in. 1989; 1991). Wyniki tego doświadczenia posłużyły do oszacowania ryzyka wystąpienia nowotworów u ludzi w Holandii (DECOS 1999).

Tabela 14.

Działanie rakotwórcze *N*-nitrozodimetyloaminy po wielokrotnym podaniu szczurom

Gatunek	Droga narażenia/ stężenie w wodzie lub paszy	Dawka/ stężenie	Czas narażenia	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur	z wodą do picia	1 mg/kg/dzień	134 dni	wątroba: 23/25	bd.	*Hadjiolov, Markow* 1973
Szczur Sprague--Dawley	dożołądkowa	0,4 mg/szczura (dc. ~ 48 mg/ szczura)	24 tyg. (5 razy w tyg.)	wątroba: 5/19	raki z komórek miąższowych wątroby, mięsaki wątroby	*Hoch-Ligeti* i in. 1968
Szczur	z paszą (50 ÷ 100 mg/kg paszy) lub wodą do picia	dawka 4 ÷ 8 mg/kg mc./ dzień	24 tyg. (5 razy w tyg.)	wątroba	rak z komórek miąższowych wątroby, nowotwory z komórek przewodów żółciowych	IARC 1978
Szczur	z paszą, 100 ÷ 500 mg/ kg paszy	30 mg/kg mc./ dzień	30 tyg.	nerki	bd.	ECETOC 1990; IARC 1978
Szczur	0,0114% w paszy		26 tyg.	przełyk: 24%	bd.	*Lijinsky, Reuber* 1984
Szczur	z wodą do picia, 13 mg/l	0,32 mg/kg mc./ dzień	30 tyg.	wątroba: 17/20; płuca: 20/20; przełyk: 1/20; przedżołądek: 1/20	bd.; nowotwory po 80 tyg. latencji	*Lijinsky, Reuber* 1981
	33 mg/l	0,82 mg/kg mc./ dzień		wątroba: 18/20; płuca: 17/20; białaczka: 5/20	bd.; nowotwory po 100 tyg.	
Szczur ♀ Fischer 344	z wodą do picia, 5,5 mg/l	0,14 mg/kg mc./ dzień	30 tyg., 5 dni/tydzień	wątroba: 14/20; płuca: 1/20	bd.; nowotwory po 89 tyg. latencji	*Lijinsky, Reuber* 1984
	13 mg/l			wątroba: 17/20		
Szczur	z wodą do picia, 1,3 mmol	0,38 mg/kg mc./ dzień	31 tyg.	wątroba: 100%	bd.; nowotwory po 31 tyg.	*Lijinsky* 1987
Szczur, ♂, ♀, *n* = 120/ grupę	z wodą do picia, 33 ÷ 1 690 ppb (15 poziomów dawkowania)	2 ÷ 1 080 µg/kg mc./ dzień (♂), 3 ÷ 1 470 µg/kg mc./ dzień (♀)	całe życie	–	bd.	*Crampton* 1980
	33 ppb	2 µg/kg mc./ dzień, dc. ~ 2 mg/kg		wątroba, ♂: hiperplazmatyczny guzek wątroby	szczegóły nieokreślone	
	132 ppb w wodzie	8 µg/kg mc./ dzień, dc. ~ 8 mg/kg		♂ : skutek kancerogenny (LOAEL = 132 ppb w wodzie do picia)	szczegóły nieokreślone	
Szczur, ♂, *n* = 30	z wodą do picia, 5 mg/l wody	dc. ~ 45 mg/kg	30 tyg., 5 razy/tydz. (tylko w nocy)	wątroba: 27%	obserwacje – 2 lata	*Keffer* i in. 1973
Szczur ♂, F344	sondą (p.o.)	4 mg/tydz., dc. ~ 120 mg (dc. ~ 1,6 mmol)	30 tyg.	wątroba: 10/19; nerki: 10/19; płuca: 16/19; błona śluzowa nosa: 3/19	średni czas przeżycia: 45 tyg.; naczyniakomięsaki krwionośne wątroby; nowotwory dróg żółciowych	*Lijinsky* i in. 1987
Szczur	dożołądkowo (sondą), 1,6 mmol	0,33 mg/kg mc./ dzień	45 tyg.	płuca: 80%; nerki: 50%; wątroba, nos: bd.	bd. – nowotwory po 45 tyg.	*Lijinsky* 1987

cd. tab. 14.

Gatunek	Droga narażenia/ stężenie w wodzie lub paszy	Dawka/ stężenie	Czas narażenia	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur, ♀, ♂, Porton, *n* = 37	z paszą: 2 mg/kg	0,144 mg/ kg/ dzień, dc. ~ 100 mg/kg	52 tyg.	grupa kontrolna: 0% (0/41); wątroba: 2,7% (1/37)	raki z komórek miąższowych wątroby; naczyniakomięsaki wątroby; powyżej 60 tyg. latencji; obserwacja 120 tyg.	*Terracini* i in. 1967
n = 68	5 mg/kg	0,36 mg/ kg/ dzień, dc. ~ 2 500 mg/kg		wątroba: 7,4% (5/68)		
♀ *n* = 5	10 mg/kg	0,72 mg/ kg/ dzień, dc. ~ 500 mg/kg		wątroba: 40% (2/5)		
♀ *n* = 23,	20 mg/kg	1,44 mg/kg/ dzień		wątroba: 65% (15/23)		
♀ *n* = 12	50 mg/kg	3,6 mg/kg/ dzień		wątroba: 83% (10/12)		
Szczur, ♂, ♀, *n* = 6/grupę	z paszą: 5 ppm (5 mg/kg)	dc. ~ 250 mg/kg	2 lata	wątroba: 0%	bd.	*Magee, Farber* 1962
	10 ppm (10 mg/kg)	dc. ~ 500 mg/kg		wątroba: 33%		
	20 ppm (20 mg/kg)	dc. ~ 1 000 mg/kg		wątroba: 83%		
Szczur BD	inhalacyjna	50 ppm (150 mg/m³), (2 mg/kg mc./ dzień)	30 min, 2 razy w tyg.	nos: 8/12	rak płaskonabłonkowy jamy nosowej	*Druckey* i in. 1967
		100 ppm (300 mg/m³), (4 mg/kg mc./ dzień), dc. ~ 1,5 mg/kg		nos: 4/6	nabłoniak nerwowy węchowy	
Szczur, ♀, ♂	inhalacyjna	0,005 mg/m³, *n* = 87	25 miesięcy, raz dziennie	brak nowotworów	brak zmian	*Moiseev, Benemansky* 1975
		0,2 mg/m³, *n* = 1, dc. ~ 40 mg/kg		płuca: 12/61 (grupa kontrolna: 5/77); wątroba: 12/61 (grupa kontrolna: 3/77); nerki: 32/61 (grupa kontrolna: 2/77)	bd.	
Szczur, ♂, Sprague--Dawley, *n* = 36/grupę	inhalacyjna	120 µg/m³ (0,04 ppm), dc. ~ 2 mg/kg	4 ÷ 5 h/dzień, 4 dni/tydzień, 207 dni	nos: 13/36	nerwiak węchowy zarodkowy (2); guzy błony śluzowej (11), w tym raki (2)	*Klein* i in. 1991
		600 µg/m³ (0,2 ppm), dc. ~ 7,8 mg/kg		nos: 31/36	nerwiak węchowy zarodkowy (2); guzy błony śluzowej (30), w tym raki (2); raki płaskonabłonkowe (2)	
		3 000 µg/m³ (1 ppm), dc. ~ 20 ÷ 37 mg/kg		nos: 19/36	nerwiak węchowy zarodkowy (9); guzy błony śluzowej (7), w tym raki (3); raki płaskonabłonkowe (1); mięsak neurogenny (1); mięsaki onkogenne (2)	

cd. tab. 14.

Gatunek	Droga narażenia/ stężenie w wodzie lub paszy	Dawka/ stężenie	Czas narażenia	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur, ♂, Sprague--Dawley, *n* = 36/grupę	inhalacyjna	120 µg/m^3 (0,04 ppm)	4 h/dzień, 5 dni/ tydzień, 8 miesięcy	nos: 3/9; grupa kontrolna: 1/14	śmiertelność: 23/36; grupa kontrolna: 25/36	*Klein* i in. 1989
		600 µg/m^3 (0,2 ppm)		nos: 12/16	śmiertelność: 29/36	
		3 000 µg/m^3 (1 ppm)		nos: 12/36	śmiertelność: 36/36	
Szczur, ♀, ♂, Wistar	z paszą: 0,1 ppm		96 tyg.	bd.	bd.	*Arai* i in. 1979
	1 ppm			wątroba: ♀ 3/17		
	10 ppm			wątroba: ♀ 2/9		

Objaśnienia:
bd. – brak danych.
n – liczba zwierząt w grupie.
dc. – dawka całkowita.
p.o. – dożołądkowo (łac. *per os*).
♂ – samiec.
♀ – samica.

Większość informacji o działaniu rakotwórczym *N*-nitrozodimetyloaminy po jednorazowym narażeniu myszy pochodzi z doświadczeń, w których związek podawano dootrzewnowo i podskórnie (tab. 15.). Po podaniu związku w dawkach 0,5 ÷ 15 mg/kg mc. notowano głównie nowotwory płuc (*Cardesa* i in. 1974; *Clapp* 1973; *den Engelse* i in. 1969/70; *Frei* 1970; *Ii* i in. 1976; *Noronha, Goodall* 1976). Dodatkowo nowotwory wątroby i nerek stwierdzono po dootrzewnowym podaniu myszon *N*-nitrozodimetyloaminy w dawkach jednorazowych 7 ÷ 15 mg/kg mc. (*den Engelse* i in. 1974; *Noronha, Goodall* 1976).

Tabela 15.

Działanie rakotwórcze po jednorazowym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy myszom

Gatunek	Droga narażenia	Dawka	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Mysz C3Hf	dootrzewnowo	7 mg/mysz	wątroba: 38% ♂; wątroba: 0% ♀	wątrobiaki	*den Engelse* i in. 1974
Mysz NZO/B1 (w 60. dniu życia)	dootrzewnowo	7,5 mg/kg mc.	płuca: 76% u ♂, 100% u ♀ (grupa kontrolna: 19% u ♂, 25% u ♀); nerki: 33% (7/21) u ♂ (grupa kontrolna: 1/268)	gruczolaki i raki	*Noronha, Goodall* 1976
		15 mg/kg mc.	nerki: 56% (10/33) u ♂		
Mysz GR lub CEW/D	dootrzewnowo	7 mg/kg mc. (0,11 mmol/kg)	płuca: 26/30	gruczolaki	*Frei* 1970; *den Engelse* i in. 1969/70
		14 mg/kg mc.			
Mysz RF	dootrzewnowo	5 mg/kg mc. (*n* = 22)	płuca: 9/18 (grupa kontrolna: 25/52)	gruczolaki, brodawczaki, raki	*Clapp* 1973
		10 mg/kg mc. (*n* = 22)	płuca: 16/19 (84%)		
		15 mg/kg mc. (*n* = 20)	płuca: 4/5 (80%)		
Mysz Swiss ♂, ♀, *n* = 218 (grupa kontrolna), *n* = 40/grupę	dootrzewnowo	0 mg/kg mc.	płuca: 15% (2% złośliwe)	gruczolaki płuca	*Ii* i in. 1976
		0,5 mg/kg mc.	płuca: 17% (7% złośliwe)		
		1 mg/kg mc.	płuca: 29% (16% złośliwe)		
		2 mg/kg mc.	płuca: 35% (19% złośliwe)		
		4 mg/kg mc.	płuca: 39% (21% złośliwe)		
		8 mg/kg mc.	płuca: 67% (44% złośliwe)		

cd. tab. 15.

Gatunek	Droga narażenia	Dawka	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Mysz	podskórnie	1 mg/kg mc.	płuca: 29%	gruczolaki i raki	*Cardesa* i in. 1974
		2 mg/kg mc.	płuca: 35%		
		4 mg/kg mc.	płuca: 39%		
		8 mg/kg mc.	płuca: 67%		
Mysz ASW/SN, grupa kontrolna *n* = 145, *n* = 40/grupę	podskórnie	0 mg/kg mc.	płuca: 37% (9% złośliwe)	bd.; obserwacje całe życie	*Ii* i in. 1976
		0,5 mg/kg mc.	płuca: 49% (6% złośliwe)		
		1 mg/kg mc.	płuca: 36% (14% złośliwe)		
		2 mg/kg mc.	płuca: 46% (30% złośliwe)		
		4 mg/kg mc.	płuca: 41% (28% złośliwe)		
		8 mg/kg mc.	płuca: 81% (58% złośliwe)		

Objaśnienia:
bd. – brak danych.
n – liczba zwierząt w grupie.
dc. – dawka całkowita.
♂– samiec.
♀ – samica.

W doświadczeniu przeprowadzonym na myszach, planowanym jako eksperyment przewlekły, autorzy przerwali go po tygodniu podawania *N*-nitrozodimetyloaminy w dawce 1,25 mg/kg mc./dzień z powodu śmierci wszystkich samców. U samic, które przeżyły, zanotowano nowotwory: wątroby, nerek i płuc (po 30 ÷ 60 tygodniach latencji). W doświadczeniu tym, w następnych tygodniach narażenia, stopniowo zmniejszano dawkę związku (podawanego w wodzie do picia przez 3 tygodnie o stężeniu 0,0025%, a przez kolejne 35 tygodni – o stężeniu 0,0005%). Obserwowano wtedy nowotwory: nerek, wątroby i płuc (*Terracini* i in. 1966), (tab. 16.).

Narażenie myszy na *N*-nitrozodimetyloaminę (w wodzie pitnej) w dawkach: 0,4; 0,91 lub 1,8 mg/kg mc./dzień spowodowało konieczność skracania czasu narażenia zwierząt do odpowiednio: 400; 266 i 49 dni z powodu zwiększonej śmiertelności. U myszy zanotowano nowotwory płuc i wątroby (*Clapp, Toya* 1970).

Po inhalacyjnym, 17-miesięcznym narażeniu myszy na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniu 0,005 mg/m^3 nie stwierdzono skutków toksycznych. Narażenie na związek o stężeniu 0,2 mg/m^3 spowodowało nowotwory: płuc, wątroby i nerek (*Moiseev, Benemansky* 1975), (tab. 16.).

Tabela 16.

Działanie rakotwórcze po wielokrotnym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy myszom

Gatunek	Droga narażenia/ stężenie w wodzie	Dawka/ stężenie	Czas narażenia	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Mysz Swiss, ♂ , *n* = 13, ♀ , *n* = 18	z wodą do picia, 50 mg/l (0,005%)	1,25 mg/kg mc./dzień	1 tydzień (eksperyment przerwany)	samice: płuca: 10/10; nerki: 6/10; wątroba: 2/4;	wszystkie samce padły; nowotwory po 30 ÷ 60 tyg.; naczynioraki wątroby i płuc; gruczolaki nerki	*Terracini* i in. 1966
Mysz Swiss ♂, *n* = 20, ♀ , *n* = 19	0,0025% + 0,0005%		3 tyg. + 35 tyg.	płuca: ♂ 19/19, ♀ 12/13; nerki: ♂ 7/16, ♀ 7/8; wątroba:♂ 11/19, ♀ 8/13	narażenie na 0,0025%; przerwano po 3 tyg. i po 2 tyg. przerwy podawano 0,0005%; gruczolaki nerek, wątrobiaki i naczyniaki wątroby i płuc	

cd. tab. 16.

Gatunek	Droga narażenia/ stężenie w wodzie	Dawka/ stężenie	Czas narażenia	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Mysz	z wodą do picia	0,4 mg/kg mc./dzień, dc. ~ 89 mg/kg	400 dni	płuca: 13/17; wątroba: 2/10	gruczolaki płuc; naczyniaki krwionośne z komórek śródbłonkowych wątroby; gruczolakoraki	*Clapp, Toya* 1970
		0,91 mg/kg mc./dzień	266 dni	płuca: 91/92; wątroba: 89/93		
		1,8 mg/kg mc./ dzień	49 dni	płuca: 82/83; wątroba: 9/86		
Mysz ♂, ♀ BALC/c	inhalacyjna, *n* = 77	0,005 mg/m^3, dc. ~ 2 mg/kg	17 miesięcy, codziennie	brak skutku	brak zmian	*Moiseev, Benemansky* 1975
	n = 101	0,2 mg/m^3, dc. ~ 100 mg/kg		płuca: 19/101 (grupa kontrolna: 3/81); wątroba: 6/101 (grupa kontrolna: 0/81); nerki: 4/101 (grupa kontrolna: 0/81)	bd.	
Mysz Swiss ♂, ♀, *n* = 100	dootrzewnowo	6 mg/kg mc.	10 tyg., 1 raz w tygodniu	otrzewna: 40%♀, 15% ♂ (średnio: 22%, grupa kontrolna: 3%)	nowotwory naczyń, głównie otrzewnej	*Cardesa* i in. 1973
Mysz BALB/c, SJL/J	podskórnie	0,15 mg (dawka całkowita: 0,15 ÷ 3,75 mg/mysz)	1 ÷ 25 tyg., 1 raz w tygodniu	wątroba; otrzewna; tkanki miękkie brzucha; płuca	mięsaki krwionośne z komórek śródbłonkowych wątroby; gruczolaki, gruczolakoraki płuc	*Kuwahara* i in. 1972

Objaśnienia:
bd. – brak danych.
n – liczba zwierząt w grupie.
dc. – dawka całkowita.
♂ – samiec.
♀ – samica.

W dostępnej literaturze istnieje wiele publikacji na temat rakotwórczego działania *N*-nitrozodimetyloaminy na chomiki (tab. 17.). U zwierząt tych notowano m.in.: naczyniaki wątroby (po jednorazowym podaniu związku w dawce 1,6 mg/zwierzę), gruczolaki i gruczolakoraki przewodów żółciowych (po 3-krotnym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy w dawkach 1 lub 1,6 mg/zwierzę), (*Tomatis, Cefis* 1967).

Nowotwory wątroby i przewodów żółciowych obserwowano także po narażeniu chomików na związek podawany w wodzie do picia (*Kowalewski, Todd* 1971).

Znacznie więcej danych pochodzi z doświadczeń, w których *N*-nitrozodimetyloaminę podawano chomikom podskórnie (tab. 17.). Pierwsze nowotwory naczyń krwionośnych wątroby notowano już po 6-krotnym podaniu związku w dawce 0,25 mg/zwierzę (*Stenback* i in. 1973). Według doświadczeń wykonanych przez *Reznika* i in. (1976) oraz *Haasa* i in. (1973) nowotwory wątroby powstawały u chomików po podawaniu *N*-nitrozodimetyloaminy w dawkach 0,9 ÷ 6 mg/kg mc., raz w tygodniu przez całe życie. W podobnym doświadczeniu *Mohr* i in. (1974) obserwowali także nowotwory nerek (po podawaniu związku w dawkach 1,4 ÷ 8,6 mg/kg/dzień), (tab. 17.).

Tabela 17.

Działanie rakotwórcze *N*-nitrozodimetyloaminy u chomików

Gatunek	Droga narażenia/ stężenie w wodzie	Dawka	Czas narażenia	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Chomiki syryjskie	dożołądkowa (sondą)	1,6 mg/zwierzę	jednorazowo	wątroba	naczyniak krwionośny z komórek śródbłonkowych wątroby	*Tomatis, Cefis* 1967
		1 mg/zwierzę, 1,6 mg/zwierzę	3 razy w ciągu 5 tyg.	wątroba	gruczolak przewodów żółciowych, mięsak naczyniowy	

cd. tab. 17.

Gatunek	Droga narażenia/ stężenie w wodzie	Dawka	Czas narażenia	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Chomiki syryjskie	z wodą do picia, 25 mg/l		11 tyg.	wątroba	rak z komórek miąższowych wątroby; rak przewodów żółciowych; naczyniak krwionośny z komórek śródbłonkowych	*Kowalewski, Todd* 1971
Chomiki syryjskie	z wodą do picia, 1 mg/l		60 tyg.	żołądek: 1/40	gruczolakorak żołądka	*Homburger* i in. 1976
Chomik syryjski ♂	sondą (p.o.)	dc. ~ 6 mg (dc. ~ 0,08 mmol)	30 tyg.	wątroba: 20/29; błona śluzowa nosa: 3/29	bd.	*Lijinsky* i in. 1987
		dc. ~ 10 mg (dc. ~ 0,13 mmol)				
		dc. ~ 15 mg (dc. ~ 0,2 mmol)				
Chomiki syryjskie	podskórnie	0,5 mg/kg mc.	6 ÷ 20 tyg., 1 raz w tygodniu	nos	nabłoniak nerwowy węchowy	*Herrold* 1967
		1 mg/kg mc.		wątroba	naczyniakomięsak wątroby i rak dróg żółciowych	
Chomik ♂ złocisty, *n* = 24	podskórnie	0,25 mg/zwierzę (dc. ~ 15 mg/kg)	6-krotnie	naczynia krwionośne wątroby: 50%	bd.; obserwacja całe życie	*Stenback* i in. 1973
Chomiki chińskie	podskórnie	0,89 mg/kg mc. (dc.: 32 mg/kg)	całe życie, 1 raz w tygodniu	wątroba: 70 ÷ 100% nos: 3/108	śródbłoniaki naczyniowe wątroby; gruczolakoraki wewnętrznej małżowiny jamy nosowej	*Reznik* 1975
		1,77 mg/kg mc. (dc.: 54 mg/kg)				
		3,54 mg/kg mc. (dc.: 104 mg/kg)				
Chomiki chińskie ♂, ♀, *n* = 20/grupę	podskórnie	0,9 mg/kg mc. (dc. ~ 32 mg/kg), (1/20 LD_{50})	1 raz w tyg., całe życie	naczynia krwionośne wątroby: ♂ 100%, ♀ 95%	LD_{50} = 17,7 mg/kg; obserwacje całe życie	*Reznik* i in. 1976
		1,8 mg/kg mc. (1/10 LD_{50})		watroba: ♂ 93,8%, ♀ 85%	u 1♀/20 przerzut do płuc	
		3,5 mg/kg mc. (1/5 LD_{50})		watroba: ♂ 82,4%, ♀ 100%	bd.	
Chomiki syryjskie ♂, ♀	podskórnie *n* = 30	1,5 mg/kg mc. (dc. ~ 62 mg/kg)	całe życie, 1 raz w tygodniu	wątroba: ♂ 3/30, ♀ 2/30	wątrobiaki; rak przewodów żółciowych; rak z komórek miąższowych wątroby; nowotwory układu oddechowego (3); nowotwór nerek (1); rak przedżołądka (1)	*Haas* i in. 1973
	n = 32	3 mg/kg mc.		wątroba: ♂ 10/32, ♀ 4/32		
	n = 32	6 mg/kg mc.		wątroba: ♂ 8/32, ♀ 4/32		
				razem: 31/94		
Chomiki europejskie, ♂, *n* = 40, ♀, *n* = 40	podskórnie	1,4 mg/kg mc. (0,05 LD_{50}), (dc. ~ 55 mg/kg) ♂, *n* = 10	całe życie, 1 raz w tygodniu	wątroba: 10% nerki: 20%	złośliwe nowotwory naczyń w wątrobie; raki z komórek miąższowych wątroby; rak przewodów żółciowych; złośliwe naczyniaki krwionośne z komórek śródbłonkowych	*Mohr* i in. 1974
		2,2 mg/kg mc. (0,1 LD_{50}), (dc. ~ 72 mg/kg), ♂, *n* = 10		wątroba: 50% nerki: 10%		
		8,6 mg/kg mc. (0,5 LD_{50})		wątroba: 80% nerki: 50%		

Objaśnienia:
bd. – brak danych.
dc. – dawka całkowita.
n – liczba zwierząt w grupie.
p.o. – dożołądkowo (łac. *per os*).
♂ – samiec.
♀ – samica.

Nowotwory, głównie wątroby i płuc, obserwowano także u świnek morskich (*Le Page, Christie* 1969b), królików (*Le Page, Christie* 1969a) i kaczek (*McCracken* i in. 1973), które narażano przewlekle na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniu 25 ÷ 100 mg/kg paszy (tab. 18.).

Nowotwory wątroby i przewodów żółciowych obserwowano także u norek, którym *N*-nitrozodimetyloaminę w dawce 0,1 mg/zwierzę podawano przez 10 ÷ 44 tygodni (dwa razy w tygodniu), (*Fujii, Sato* 1970).

Obecność *N*-nitrozodimetyloaminy w zanieczyszczonej paszy (np. mączce rybnej) stwarza możliwość zatrucia zwierząt hodowlanych. W badaniach *Koppanga* i *Rimeslattena* (1976) wykazano, że *N*-nitrozodimetyloamina wywołała zmiany anatomopatologiczne w wątrobie norek, które przez 122 dni karmiono paszą zawierającą 10% mączki rybnej, zawierającej 2,2 ÷ 7,2 mg *N*-nitrozodimetyloaminy/kg paszy. Zmiany te zanotowano po stężeniu 7,2 mg *N*-nitrozodimetyloaminy/kg paszy, co odpowiadało dawce 0,13 ÷ 0,17 mg/kg mc. (dla samic i samców) i dawce całkowitej 16 ÷ 21 mg/kg mc. norek.

Tabela 18.

Działanie rakotwórcze *N*-nitrozodimetyloaminy u innych gatunków zwierząt

Gatunek	Droga narażenia/ stężenie w paszy	Dawka	Czas narażenia	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Świnka morska ♂	25 mg/kg paszy	1 mg/kg mc.	6 ÷ 49 tyg.	wątroba	rak z komórek miąższowych wątroby	*Le Page, Christie* 1969b
	50 mg/kg paszy	2 mg/kg mc.	40 ÷ 55 tyg.			
Królik ♂, ♀	25 mg/kg paszy		17 ÷ 60 tyg.	wątroba	rak z komórek miąższowych wątroby; przerzuty do płuc	*Le Page, Christie* 1969a
	50 mg/kg paszy			płuca		
	100 mg/kg paszy			bd.	króliki przeżyły 5 ÷ 9 tyg.	
Kaczka pekińska ♂	50 mg/kg paszy		8 ÷ 10 miesięcy	wątroba: 71%	anaplastyczne mięsaki naczyniowe; 9 miesięcy okresu latencji	*McCracken* i in. 1973
Norki ♂, ♀	podskórnie	0,1 mg/zwierzę	10 ÷ 44 tyg. (2 razy w tygodniu)	wątroba: 6/36 u ♂ (grupa kontrolna: 0/82), brak nowotworów u samic	gruczolaki przewodów żółciowych; raki przewodów żółciowych; naczyniak krwionośny z komórek śródbłonkowych; raki z komórek miąższowych wątroby	*Fujii, Sato* 1970

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

Po jednorazowym podaniu podskórnym *N*-nitrozodimetyloaminy szczurom tuż po urodzeniu (w dawkach 0,1 ÷ 30 mg/zwierzę) zanotowano występowanie nowotworów nerek (najczęściej) i wątroby (tab. 19.).

Tabela 19.

Działanie rakotwórcze *N*-nitrozodimetyloaminy po jednorazowym podaniu młodym szczurom

Gatunek	Droga narażenia	Dawka	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu	Piśmiennictwo
Szczur (w 21. lub 70. dniu życia)	podskórnie	10 mg/szczura	nerki: 41%	rak z komórek nerkowych; gruczolaki, 286 ÷ 369 dni latencji	*Campbell* i in. 1974
		20 mg/ szczura	nerki: 59%		
		30 mg/ szczura	nerki: 65%		
Szczur (oseski)	podskórnie	0,125 mg/szczura	wątroba	raki z komórek miąższowych wątroby	*Terracini* i in. 1967
			nerki	brak danych	

cd. tab. 19.

Gatunek	Droga narażenia	Dawka	Umiejscowienie nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu	Piśmiennictwo
Szczur Wistar (zaraz po urodzeniu)	podskórnie	0,1 mg/szczura	nerki: 6/11	gruczolaki	*Ito* 1973
Szczur Wistar (w 1. lub 7. dniu życia)	podskórnie	0,125 lub 10 mg/ szczura	nerki: 63%	gruczolaki, 218 ÷ 237 dni latencji	*Campbell* i in. 1974

W badaniach przeprowadzonych przez *Totha* (*Toth, Shubik* 1967; *Toth* i in. 1964), po jednorazowym, podskórnym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy jednodniowym myszom w dawkach 1 ÷ 20 mg/kg mc., obserwowano zależne od dawki skrócenie czasu życia oraz wystąpienie nowotworów wątroby, które notowano częściej u samic niż samców (tab. 20.).

Nowotwory wątroby i płuc stwierdzono także po jednorazowym podaniu (między 7. a 22. dniem życia) *N*-nitrozodimetyloaminy myszom w dawkach 1÷ 4 mg/kg mc. (*Vesselinovitch* 1969).

Tabela 20.

Działanie rakotwórcze *N*-nitrozodimetyloaminy u młodych myszy

Gatunek	Droga narażenia	Dawka	Czas narażenia	Umiejscowienie i typ nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Mysz (oseski)	dootrzewnowo	8 mg/kg mc.	jednorazowo	wątroba; płuca	wątrobiaki; gruczolaki płuca	*Frei* 1970
Mysz ♂, ♀ C57BLxC3H (między 7. a 22. dniem życia)	dootrzewnowo	1 mg/kg mc. (*n* = 34)	sześciokrotnie, z 3-dniowymi przerwami	wątroba: ♂ 44%, ♀ 6% (grupa kontrolna: 0%); płuco: ♂ 17% (grupa kontrolna: 0%)	wątrobiaki i raki wątroby; gruczolaki i naczyniaki płuca; czas obserwacji: 66 tyg.	*Vesselinovitch* 1969
		2 mg/kg mc. (*n* = 39)		wątroba: ♂ 75%, ♀ 27%; płuco: ♂ 25%; naczyniak krwionośny: ♀ 7% (grupa kontrolna: 0%)		
		4 mg/kg mc. (*n* = 54)		wątroba: ♂ 93%, ♀ 43%; płuco: ♂ 32%, ♀ 43%; naczyniak krwionośny: ♂ 17%, ♀ 22%		
Mysz ♂, ♀, *n* = 96 (12 miotów), AKR	podskórnie	grupa kontrolna	jednorazowo	bd.	czas obserwacji: 52 tyg.; czas przeżycia samic: 20 tyg. – 46/46; 40 tyg. – 26/46; 50 tyg. – 3/46; czas przeżycia samców: 20 tyg. – 58/59; 40 tyg. – 21/69; 50 tyg. – 13/69	*Toth, Shubik* 1967
		0,03 mg/mysz, dc. ~ 1 mg/kg		płuca ♂: 25%; płuca ♀ 58% (grupa kontrolna: 1%); wątrobiak: ♂ 25%, ♀ 27%; wątroba: ♂ 12%, ♀ 16%; chłoniak złośliwy: ♂ 54%, ♀ 76%;	czas obserwacji: 52 tyg.; czas przeżycia samic: 20 tyg. – 43/43; 40 tyg. – 15/43; 50 tyg. – 0/43; czas przeżycia samców: 20 tyg. – 25/31; 40 tyg. – 2/31; 50 tyg. – 0/31	

cd. tab. 20.

Gatunek	Droga narażenia	Dawka	Czas narażenia	Umiejscowienie i typ nowotworów/ częstość występowania	Typ nowotworu/ inne obserwacje	Piśmiennictwo
Mysz, ♂, ♀ Balb/c (w 1. dniu życia)	podskórnie	grupa kontrolna	jednorazowo	brak zmian	czas przeżycia samic: 40 tyg. – 48/51; 70 tyg. – 11/51; 100 tyg. – 0/51; czas przeżycia samców: 20 tyg. – 45/49; 70 tyg. – 16/49; 90 tyg. – 2/49; 100 tyg. – 0/49	*Toth* i in. 1964
Mysz, ♂, ♀ Balb/c (w 1. dniu życia)	podskórnie	1 mg/kg mc. (1 miot, *n* = 7)	jednorazowo	naczyniakomięsak krwionośny: ♀ 1/3; wątrobiak: ♂ 1/4	obserwacje 100 tyg.; czas przeżycia samic: 70 tyg. – 2/3; czas przeżycia samców: 60 tyg. – 4/4; 70 tyg. – 1/4	*Toth* i in. 1964
Mysz, ♂, ♀ Balb/c (w 1. dniu życia)	podskórnie	10 mg/kg mc. (3 mioty, *n* = 22)	jednorazowo	wątrobiak: ♀ 2/10,♂ 1/12; naczyniak krwionośny wątroby: ♀ 5/10, ♂ 1/12	czas przeżycia samic: 40 tyg. – 10/10; 60 tyg. – 6/10; 70 tyg. – 0/10; czas przeżycia samców: 20 tyg. – 12/12; 50 tyg. – 1/12; 60 tyg. – 0/12	*Toth* i in. 1964
Mysz, ♂, ♀ Balb/c (w 1. dniu życia)	podskórnie	20 mg/kg mc. (4 mioty, *n* = 28)	jednorazowo	wątrobiak: ♂ 2/10; naczyniak krwionośny wątroby:♀ 2/5, ♂ 3/10; naczyniakomięsak krwionośny wątroby: ♀ 1/5, ♂ 1/10;	czas przeżycia samic: 20 tyg. – 5/5; 60 tyg. – 2/5; czas przeżycia samców: 40 tyg. – 3/10	*Toth* i in. 1964
Mysz, ♂, ♀ Balb/c (w 1. dniu życia)	podskórnie	50 mg/kg mc. (4 mioty, *n* = 227)	jednorazowo	naczyniak krwionośny wątroby: ♀ 1/1	10 tyg. przeżyła tylko 1 samica; wszystkie samce padły	*Toth* i in. 1964

Objaśnienia:
n – liczba zwierząt w grupie.
dc. – dawka całkowita.
bd. – brak danych
♂ – samiec.
♀ – samica.

Na podstawie wyników doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych badacze niemieccy zaproponowali wniosek, że rakotwórcze działanie *N*-nitrozodimetyloaminy występowało po dawce całkowitej nie mniejszej niż 1 mg/kg mc. (MAK 1987).

Jakościowa ocena działania rakotwórczego

W Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) w 1987 r. zaliczono *N*-nitrozodimetyloaminę do grupy 2A (czynnik prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi), (IARC 2015). W ACGIH (2001) zakwalifikowano *N*-nitrozodimetyloaminę do grupy A3 (udowodnione działanie rakotwórcze na zwierzęta i nieznane działanie rakotwórcze na ludzi), a w Niemczech (MAK-Commission) – do kategorii zagrożenia 2. (substancji, które są rozważane jako rakotwórcze dla ludzi). W Unii Europejskiej, zgodnie z klasyfikacją CLP, zaliczono związek do kategorii kancerogenności 1B z przypisem H350 – „może powodować raka". Przypis „Ca" został także umieszczony przez NIOSH oraz OSHA. Na podstawie informacji o indukcji nowotworów różnego typu zarówno u gryzoni, jak i niegryzoni narażanych różnymi drogami na *N*-nitrozodimetyloaminę (EPA IRIS 2017), w EPA zaliczono związek do grupy B2 – „prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi" (ACGIH 2015).

W MAK-Commission (1987), na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach, wykazano, że działania rakotwórczego można

spodziewać się po dawce całkowitej nie mniejszej niż 1 mg *N*-nitrozodimetyloaminy/kg mc. (MAK 1987).

Ilościowa ocena działania rakotwórczego

Informacje o działaniu rakotwórczym *N*-nitrozodimetyloaminy, pochodzące z wyników doświadczeń na zwierzętach laboratoryjnych, skłoniły badaczy do przeprowadzenia ilościowego oszacowania ryzyka nowotworowego.

Próbę tę podjęto m.in. na podstawie wyników dużego eksperymentu (tab. 21.), w którym *N*-nitrozodimetyloaminę podawano przewlekle szczurom w wodzie do picia (*Peto* i in. 1991). W doświadczeniu tym zastosowano 15 poziomów dawkowania, w których kolejne stężenia różniły się od siebie dwukrotnie. Za skutek krytyczny narażenia przyjęto nowotwory wątroby (*Szymczyk* i in. 1996).

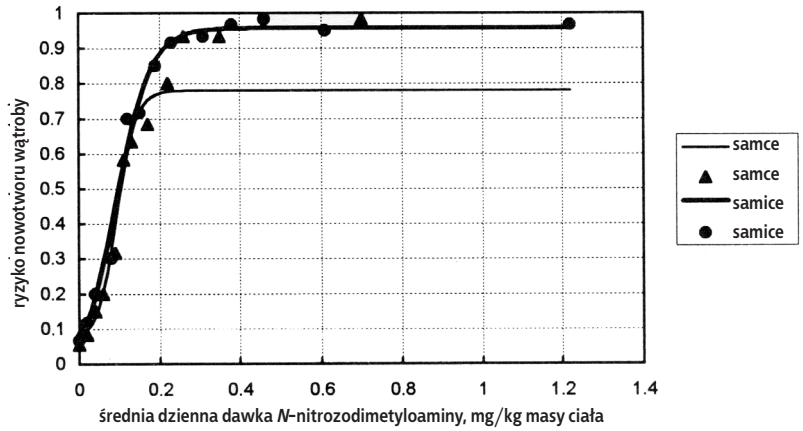
Tabela 21.
Zależność pomiędzy wielkością narażenia szczurów rasy Colworth na *N*-nitrozodimetyloaminę w wodzie do picia a występowaniem nowotworów wątroby (*Peto* i in. 1991)

Stężenie *N*-nitrozodimetyloaminy w wodzie do picia, mg/l	Samce		Samice	
	dawka dzienna, mg/kg mc.	liczba zwierząt z nowotworami wątroby	dawka dzienna, mg/kg mc.	liczba zwierząt z nowotworami wątroby
0	0	13*	0	16*
0,033	0,001	5	0,002	4
0,066	0,003	7	0,005	6
0,132	0,005	5	0,010	5
0,264	0,011	6	0,019	7
0,528	0,022	5	0,038	12
1,056	0,044	9	0,076	18
1,584	0,065	12	0,115	42
2,112	0,087	19	0,153	43
2,640	0,109	35	0,191	51
3,168	0,131	38	0,229	55
4,224	0,174	41	0,306	56
5,280	0,218	48	0,382	58
6,336	0,261	56	0,459	59
8,448	0,348	56	0,612	57
16,896	0,697	59	1,224	58

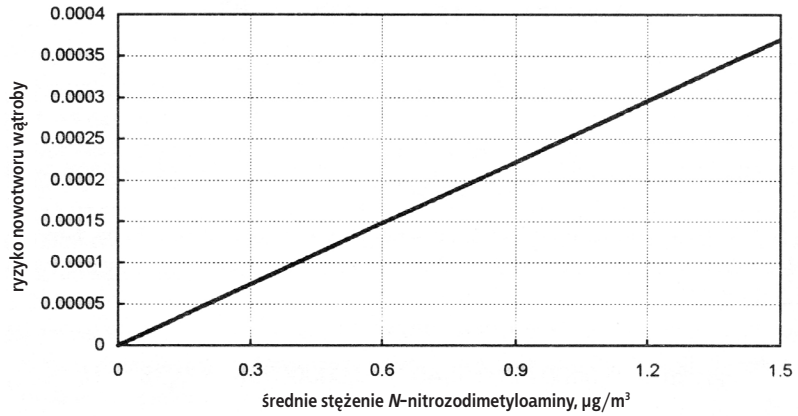
Objaśnienie:
* – w grupie kontrolnej było 240 zwierząt, w grupach narażanych na *N*-nitrozodimetyloaminę – po 60 zwierząt, łącznie było 2 040 samic i 2 040 samców.

W doświadczeniu wykazano, że samice są bardziej od samców wrażliwe na toksyczne działanie *N*-nitrozodimetyloaminy w tym zakresie, dlatego dalsze obliczenia były wykonane na podstawie wyników zanotowanych właśnie u nich. Na rysunku 3. widać, że przy dawkach większych od 0,2 mg/kg mc. podawanych szczurom ryzyko wystąpienia nowotworów wątroby jest już stałe. Logiczne jest zatem, aby ocenę ryzyka ograniczyć do zakresu dawek 0 ÷ 0,2 mg/kg mc., kiedy to obserwowano liniową zależność pomiędzy wielkością narażenia a skutkami biologicznymi (częstotliwością występowania nowotworów wątroby). Zakres tych dawek (0 ÷ 0,2 mg/kg mc.) odpowiadałby zakresowi stężeń w powietrzu 0 ÷ 1,8 mg/m^3, na jakie byłby narażony człowiek w środowisku pracy (przyjmując 40-letni okres narażenia). Tak wysokich stężeń *N*-nitrozodimetyloaminy nie notowano jednak w warunkach przemysłowych (tab. 2.). Autorzy dokumentacji szacowania ryzyka ograniczyli zakres stężeń *N*-nitrozodimetyloaminy w powietrzu do 50 μg/m^3 (*Szymczyk* i in. 1996).

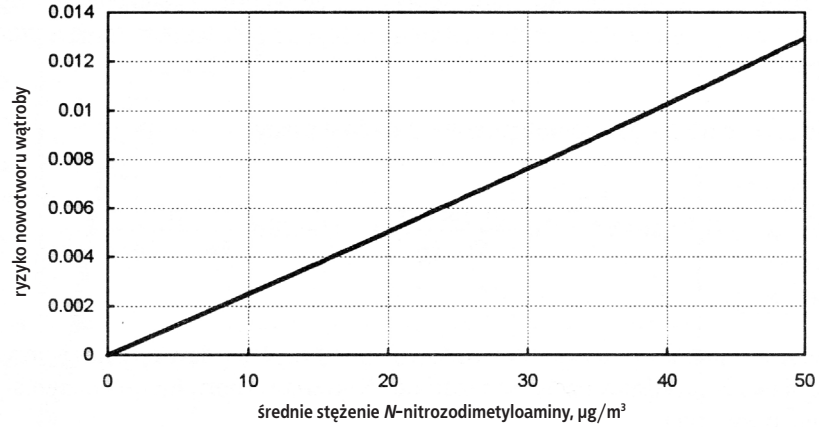
Analizy przeprowadzono, opisując zależność pomiędzy stężeniem *N*-nitrozodimetyloaminy w powietrzu środowiska pracy i ryzykiem wystąpienia raka wątroby w dwóch zakresach stężeń: 0 ÷ 1,5 μg/m^3 (rys. 4.) oraz 0 ÷ 50 μg/m^3 (rys. 5.), które notowano przy narażeniu zawodowym na małe i duże poziomy tego związku (*Szymczyk* i in. 1996).



Rys. 3. Wykres uogólnionej krzywej logistycznej dopasowanej do empirycznych punktów przedstawiających częstość występowania nowotworów wątroby u samic szczurów w zależności od wielkości narażenia na *N*-nitrozodimetyloaminę podaną w wodzie do picia (*Szymczyk* i in. 1996)



Rys. 4. Zależność pomiędzy wielkością stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w powietrzu środowiska pracy a ryzykiem powstania nowotworu u ludzi narażonych na związek w zakresie stężeń 0 ÷ 1,5 µg/m³ (*Szymczyk* i in. 1996)



Rys. 5. Zależność pomiędzy wielkością stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w powietrzu środowiska pracy a ryzykiem powstania nowotworu u ludzi narażonych na związek w zakresie stężeń 0 ÷ 50 µg/m³ (*Szymczyk* i in. 1996)

W dokumentacji szacującej ryzyko wystąpienia nowotworów wątroby (*Szymczyk* i in. 1996) przedstawiono przykład, w którym założono, że człowiek pracuje 4 lata w warunkach narażenia na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniu 0,3 μg/m^3. Ryzyko to oszacowano na 0,000075 ($7{,}5 \cdot 10^{-5}$). Uwzględniając poprawkę związaną z czasem pracy w warunkach narażenia (4/40 lat), uzyskano ryzyko równe $7{,}5 \cdot 10^{-6}$ ($0{,}000075 \cdot 4/40 = 0{,}0000075$). Oznacza to, że u około 7 osób spośród miliona pracujących przez 40 lat w warunkach narażenia na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniu 0,3 μg/m^3 może rozwinąć się nowotwór wątroby (*Szymczyk* i in. 1996).

W Holandii w 1999 r. (DECOS) zaproponowano przyjęcie wartości HBC-OCRV (ang. *health-based calculated occupational cancer risk value*), która w kolejnym etapie umożliwiła oszacowanie ryzyka nowotworowego dla ludzi narażonych inhalacyjnie na *N*-nitrozodimetyloaminę w warunkach zawodowych. Za podstawę wyliczeń wartości HBC-OCRV przyjęto dane pochodzące z doświadczeń przeprowadzonych na szczurach narażanych przewlekle, inhalacyjnie na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniach 120 ÷ 3 000 μg/m^3 (*Klein* i in. 1991). Po narażeniu na mniejsze z tych stężeń – 120 μg/m^3 – u 1/3 zwierząt stwierdzano nowotwory błony śluzowej nosa.

Uwzględniając dane pochodzące z doświadczenia *Kleina* i in. (1991), w których szczury narażane były przez 4 ÷ 5 h/dzień, 4 razy w tygodniu, przez 207 dni, łączny czas narażenia wynosiłby: $207/4 \cdot 7$ dni = 362 dni. Częstość występowania przypadków nowotworów na μg/m^3 (przy założeniu liniowej zależności dawka-odpowiedź) należałoby zatem obliczyć:

$$I_{\text{dawka}} = \frac{I_e - I_c}{C \cdot \frac{X_{po}}{L} \cdot \frac{X_{pe}}{L} \cdot \frac{\text{godziny narażenia na dzień}}{24} \cdot \frac{\text{dni narażenia na tydzień}}{7}},$$

gdzie:

I_{dawka} – działanie rakotwórcze związane z narażeniem na substancję, na jednostkę dawki dobowej w warunkach narażenia całożyciowego (przy założeniu liniowej zależności dawka-odpowiedź),
I_e i I_c – częstości występowania nowotworów u grupie zwierząt narażanych i w grupie kontrolnej,
X_{po} – okres narażenia,
X_{pe} – okres trwania eksperymentu,
L – standardowy czas życia zwierząt (dla szczurów 1 000 dni).

Zatem:

$$I_{\text{dawka}} = \frac{\frac{13}{36} - \frac{0}{36}}{120 \cdot \frac{4{,}5}{24} \cdot \frac{4}{7} \cdot \frac{207}{795} \cdot \frac{860}{795}} = 1 \cdot 10^{-1} \left[\mu g/m^3\right]^{-1}$$

lub

$$I_{\text{dawka}} = \frac{\frac{13}{36} - \frac{0}{36}}{120 \cdot \frac{4{,}5}{24} \cdot \frac{4}{7} \cdot \frac{362}{795} \cdot \frac{860}{795}} = 5{,}7 \cdot 10^{-2} \left[\mu g/m^3\right]^{-1},$$

gdzie:

795 – średni czas przeżycia w grupie kontrolnej,
860 – średni czas przeżycia w grupie narażonej na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniu 120 μg/m^3.

Przy założeniu, że: czas życia człowieka wynosi średnio 75 lat, czas pracy zawodowej – 40 lat, czas pracy w roku – 48 tygodni, czas pracy w tygodniu – 5 dni, czas pracy w ciągu dnia – 8 h, a objętość wdychanego wtedy powietrza – 10 m^3, w DECOS (1999) wyliczono wartość HBC-OCRV:

$$\text{HBC} - \text{OCRV} = 0{,}1 \cdot \frac{40 \text{ lat}}{75 \text{ lat}} \cdot \frac{48 \text{ tyg.}}{52 \text{tyg.}} \cdot \frac{5 \text{ dni}}{7 \text{ dni}} \cdot \frac{10 \text{ m}^3}{70 \text{ kg}} = 1{,}9 \cdot 10^{-2} \left[10^{-3} \text{ mg/m}^3\right]^{-1}.$$

Przyjmując za podstawę wartość HBC-OCRV $1{,}9 \cdot 10^{-2}$ na μg/m³, oszacowano ryzyko wystąpienia nowotworów na:

- $4 \cdot 10^{-5}$ dla 40 lat narażenia na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniu $0{,}2 \cdot 10^{-2}$ μg/m³ (0,002 μg/m³),
- $4 \cdot 10^{-3}$ dla 40 lat narażenia na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniu 0,2 μg/m³.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Wyniki badań oceniających wpływ *N*-nitrozodimetyloaminy na płodność samic zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 22. Po narażeniu samic myszy na *N*-nitrozodimetyloaminę w wodzie do picia o stężeniu 0,1 ppm (0,1 mg/l), (od 75 dni przed zapłodnieniem do końca okresu laktacji) zanotowano dwukrotny wzrost liczby martwych płodów (*Anderson* i in. 1978). Po narażeniu na większe stężenie – 3 ppm w wodzie do picia (od 4. ÷ 5. tygodnia życia samic do 80. tygodnia życia pokolenia F2) – stwierdzono występowanie nowotworów płuc zarówno u narażanych samic, jak i w następnym pokoleniu (F2), (*Terracini* i in. 1973).

Tabela 22.

Wpływ *N*-nitrozodimetyloaminy na rozrodczość zwierząt laboratoryjnych

Gatunek	Droga narażenia/ stężenie w wodzie	Czas narażenia	Dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Mysz ♀ CD	woda do picia: 0,1 ppm (0,1 mg/l)	75 dni przed zapłodnieniem – do końca laktacji	–	2-krotny wzrost liczby płodów martwych; brak danych o zmianach histopatologicznych u płodów	*Anderson* i in. 1978
Mysz ♀ C3H/HeNCrMTV⁻		między 16. a 19. dniem ciąży	27 mg/kg mc. (zbliżona do LD_{50})	śmierć wszystkich płodów; brak informacji o toksyczności dla matek	*Anderson* i in. 1989
		19. dzień ciąży	7,4 mg/kg mc.	wzrost liczby płodów (samic) z nowotworami (głównie wątroby); dla matek – dawka „tolerowana"	
Mysz ♀	dootrzewnowa	ostatni dzień ciąży	12,5 mg/kg mc.	nowotwory płuc (gruczolaki) i wątroby (wątrobiaki) w pokoleniu F2	*Smetanin* 1971
Mysz ♀ BALB'c	woda do picia: 3 ppm (3 mg/l)	od 4. ÷ 5. tygodnia życia matek (F1), do 80. tyg. życia F2	–	matki (pokolenie F1): nowotwory płuc u 44/62 (grupa kontrolna: 20/60); pokolenie F2: nowotwory płuc u 44/66 (grupa kontrolna: 15/69)	*Terracini* i in. 1973
Szczur		pomiędzy 1. a 22. dniem ciąży	0,5 mg/dzień	nowotwory nerek (3/94)	*Alexandrov* 1968
			1 mg/dzień	nowotwory nerek (4/92)	
Szczur		w 21. dniu ciąży	30 mg/kg mc.	nowotwory nerek (5/20)	*Alexandrov* 1974
Chomik syryjski		w 8., 10., 12. lub 14. dniu ciąży	12,5 mg/kg mc.	przypadki nowotworów układu oddechowego; wzrost częstości nowotworów przewodu pokarmowego i układu dokrewnego	*Althoff* i in. 1977; *Althoff, Grandjean* 1979

Objaśnienie: ♀ – samica.

Jednorazowe podanie *N*-nitrozodimetyloaminy samicom w 19. dniu ciąży w dawce 7,4 mg/kg mc. spowodowało wzrost liczby płodów z nowotworami (głównie wątroby). Autorzy doświadczenia dawkę tę dla matek określili jako „tolerowaną". Zwiększenie dawki do 27 mg/kg mc. (zbliżonej do LD_{50}) i podawanie jej samicom pomiędzy 16. a 19. dniem ciąży wywołało śmierć wszystkich płodów (*Anderson* i in. 1989).

Podanie *N*-nitrozodimetyloaminy w ostatnim dniu ciąży (w dawce 12,5 mg/kg mc.) spowodowało wystąpienie nowotworów płuc i wątroby w pokoleniu F2 (*Smetanin* 1971).

Wpływ *N*-nitrozodimetyloaminy na następne pokolenia (F2) po narażeniu matek pod koniec ciąży obserwowano także w przypadku szczurów, u których zanotowano nowotwory nerek (*Alexandrov* 1968; 1974), (tab. 22.).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W literaturze brakuje pełnych danych ilościowych na temat wchłaniania *N*-nitrozodimetyloaminy po narażeniu ludzi i zwierząt drogą inhalacyjną. Można jednak wnioskować, że związek wchłania się przez płuca – znaleziono go bowiem w moczu szczurów (*Klein, Schmezer* 1984) i psów (*Raabe* 1986), a doniesienia o zgonach ludzi dotyczyły także narażenia inhalacyjnego.

Związek jest dobrze (ponad 90% dawki) i szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego zwierząt. Po 15 min od podania szczurom ^{14}C-*N*-nitrozodimetyloaminy mniej niż 2% związku można było znaleźć w przewodzie pokarmowym. Wydaje się, że u szczurów wielkość podanej dawki nie ma wpływu na wydajnośćć wchłaniania. Związek wchłania się znacznie szybciej w jelicie cienkim niż z żołądka (*Diaz Gomez* i in. 1977).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o ilościowym wchłanianiu *N*-nitrozodimetyloaminy przez skórę, ale w moczu szczurów wykryto go w niewielkiej ilości (0,03% dawki), po podaniu 350 μg związku (*Spiegelhalder* i in. 1982).

Rozmieszczenie

Jednorazowe, dootrzewnowe podanie myszom *N*-nitrozodimetyloaminy w dawce 6 mg spowodowało po godzinie wystąpienie 2 razy większej ilości znacznika izotopowego w wątrobie niż w: nerkach, śledzionie i grasicy (*Johnsson, Tjälve* 1978).

Bardzo szybką dystrybucję *N*-nitrozodimetyloaminy zanotowano po dożołądkowym podaniu ^{14}C-*N*-nitrozodimetyloaminy myszon (*Daugherty, Clapp* 1976). Po 15 min od podania względne poziomy znacznika rozmieszczone były w: płucach, wątrobie, przełyku, żołądku i sercu odpowiednio w proporcjach: 70:10:3:2. Proporcje te mogły wynikać z różnego powinowactwa do tkanek, transportu i/lub metabolizmu.

Po jednorazowym, dożylnym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy szczurom (w dawce 50 mg/kg mc., czyli 20 mg/szczura) analizy stężeń związku prowadzono w czasie 0,5 ÷ 4 godzin po podaniu. Największe stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy zanotowano w narządach dobrze ukrwionych (wątrobie, nerkach, śledzionie, mózgu, sercu i płucach (tab. 23.), (*Magee* 1956).

Tabela 23.
Rozmieszczenie *N*-nitrozodimetyloaminy w tkankach szczurów po jednorazowym, dożylnym podaniu związku w dawce 50 mg/kg mc. (*Magee* 1956)

Czas po podaniu, h	Stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w tkanach, μg/g mokrej tkanki						
	wątroba	nerki	śledziona	mózg	serce i płuca	przewód pokarmowy	pozostałe części ciała
0,5	78	82	62	39	74	–	62
1	35	37	33	32	38	28	28
2	33	39	31	34	33	14	22
4	35	39	33	40	37	–	25

Mierzalne ilości *N*-nitrozodimetyloaminy znaleziono we: krwi, wątrobie, nerkach, płucach i mózgu myszy narażonych na działanie związku w dawce 5 mg/kg mc./dzień w wodzie pitnej przez okres do 4 tygodni (*Anderson* i in. 1986).

N-Nitrozodimetyloaminę wykryto we: krwi matki, łożysku, płodzie i płynie owodniowym chomika chińskiego po maksymalnie 2 h po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 12,5 mg/kg mc. (*Althoff* i in. 1977).

Metabolizm

Metabolizm *N*-nitrozodimetyloaminy polega na denitrozowaniu i α-hydroksylacji, a następnie *N*-demetylacji (rys. 6.). Dwa pierwsze procesy zachodzą w mikrosomach komórek, głównie wątroby, z udziałem cytochromów P-450. Podstawową rolę odgrywają izoenzymy CYP2E1 i CYP2A6, w mniejszym stopniu – CYP1A2 i CYP3A4 (*Yamazaki* i in. 1992). Największe aktywności tych enzymów występują

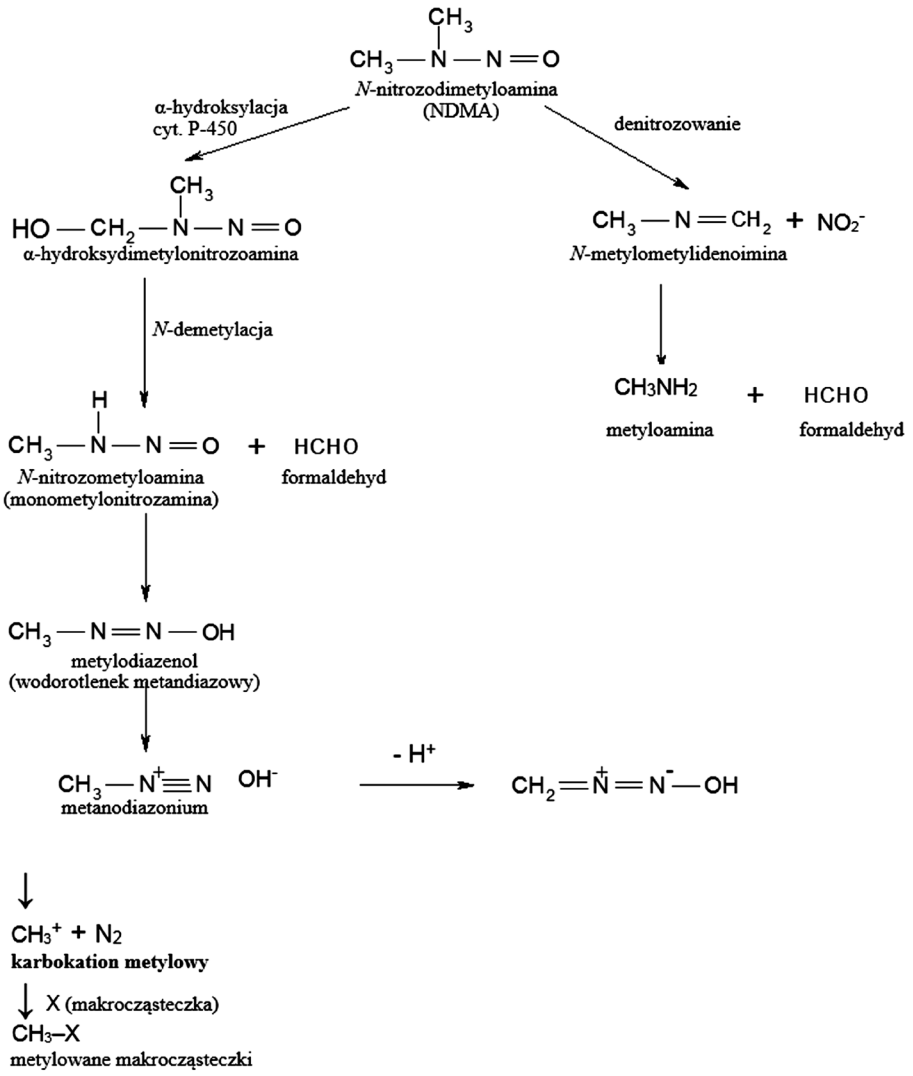
w wątrobie, znacznie mniejsze w: nerkach, płucach, żołądku i jelitach. Ma to wpływ na toksyczność związku dla tych narządów.

Reakcja *N*-demetylacji prowadzi do powstania nietrwałej *N*-nitrozometylaminy, ulegającej przegrupowaniu do silnie metylującego jonu alkilokarboniowego (jonu metylodiazonowego), odpowiedzialnego za alkilację makrocząstek biologicznych (np. DNA, RNA, białek), co jest podstawą mechanizmu działania toksycznego, odpowiedzialnego za rakotwórczość *N*-nitrozodimetyloaminy w badaniach na zwierzętach.

W czasie metabolizmu *N*-nitrozodimetyloaminy powstaje także formaldehyd, a końcowym skutkiem przemian u myszy i szczurów jest ditlenek wegla, w około 65% wydalany przez płuca.

Na biotransformację *N*-nitrozodimetyloaminy wpływają inne związki chemiczne, które mogą przemiany te hamować (np. niektóre rozpuszczalniki organiczne, jak: sulfotlenek dimetylu, aceton, etanol, dimetyloformamid), (*Heath* 1962) poprzez zmniejszenie aktywności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm (*Gichner, Voleminsky* 1986). Istnieją jednak dane, z których wynika, że etanol o stężeniach 10 ÷ 20% przyspiesza metabolizm *N*-nitrozodimetyloaminy u szczurów, co jest związane ze znaczną indukcją CYP2E1 (*Lechevrel, Wild* 1997).

Inhibitorami demetylacji *N*-nitrozodimetyloaminy są: pirazol, acetonitryl, anilina, imidazol, nikotynamid, glicero- i semikarbazyd (*Kawanishi* i in. 1984; *Yoo* i in. 1987).



Rys. 6. Schemat metabolizmu *N*-nitrozodimetyloaminy (opracowany na podstawie: *Czygan* i in. 1973; *Haggerty, Holsapple* 1990; *Heath* 1962; *Keefer* i in. 1987; *Lee* i in. 1998; *Lotlikar* i in. 1975; *Mirvish* 1995; *Pegg* 1980; *Yoo* i in. 1988)

Wydalanie

Już po godzinie od podania ^{14}C-*N*-nitrozodimetyloaminy szczurom w powietrzu wydychanym stwierdzono obecność $^{14}CO_2$, co świadczy o szybkich przemianach związku w ustroju (*Phillips* i in. 1975). Nawet 60% wchłoniętej dawki *N*-nitrozodimetyloaminy może być metabolizowane do CO_2 i wydalone, głównie z powietrzem wydychanym, a w mniejszym stopniu – z moczem i kałem. Po dootrzewnowym podaniu *N*-[^{14}C]-nitrozodimetyloaminy w dawce 30 mg/kg mc. szczurom całkowitą biotransformację (wyrażoną przez pomiar wydychanego CO_2) zanotowano w ciagu 6 h (*Koehl, Eisenbrands* 1999).

Po podaniu dotchawiczym szczurom w ciągu 10 min z powietrzem wydychanym wydaliło się 10 ÷ 30% *N*-nitrozodimetyloaminy. U psów (rasy beagle), narażonych na związek inhalacyjnie przez 30 min, 23% znacznika izotopowego wydaliło się przez płuca w ciągu 3 h (*Raabe* 1986).

Po podaniu dożołądkowym niezmienioną *N*-nitrozodimetyloaminę znaleziono w moczu i kale szczurów po 24 h (*Magee* 1956). W doświadczeniu, w którym 5 mg ^{14}C-*N*-nitrozodimetyloaminy podano jednorazowo, dożołądkowo samicom szczurów, zanotowano maksymalną szybkość powstawania $^{14}CO_2$ na poziomie 12,4% podanej dawki/h. Przemianom takim mogło podlegać 48% dawki po inhalacyjnym, 7-godzinnym narażeniu zwierząt, a 5,7% dawki (znacznika izotopowego) wydaliło się z moczem w ciągu 24 h (*Phillips* i in. 1975).

W moczu szczurów, które otrzymały jednorazowo na skórę lub do żołądka 350 μg *N*-nitrozodimetyloaminy/zwierzę (1 mg/kg mc.), po 24 h stwierdzono obecność 0,03% podanej dawki. Po podaniu dożylnym ilość *N*-nitrozodimetyloaminy w moczu była dwukrotnie większa (0,06% dawki), (*Spiegelhalder* i in. 1982).

Z powodu trudności w monitorowaniu stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w moczu ludzi (zbyt niskie poziomy u robotników narażonych na stanowiskach pracy) w doświadczeniu przeprowadzonym przez *Spiegelhaldera* i in. (1982) wykonano analizy, w których *N*-nitrozodimetyloaminę oznaczano w moczu ludzi, którzy przyjęli napoje (piwo, sok pomarańczowy i sok z 6-procentowym etanolem) zanieczyszczone tym związkiem. Tylko po jednorazowym spożyciu *N*-nitrozodimetyloaminy (w dawce około 12 ÷ 30 μg w piwie i 13 ÷ 23 μg w drinku alkoholowym) zanotowano obecność niezmienionej *N*-nitrozodimetyloaminy w moczu (zbieranym po: 1; 2,5; 5 i 8 h). Po spożyciu piwa z moczem wydaliło się 0,5 ÷ 1,3% podanej dawki *N*-nitrozodimetyloaminy, a po drinku – 1,8 ÷ 2,4%. Autorzy badań stwierdzili, że monitoring biologiczny u ludzi narażonych na małe ilości *N*-nitrozodimetyloaminy (10 ÷ 100 μg) jest możliwy tylko wtedy, gdy wydalanie zostanie zwiększone przez jednoczesne podanie etanolu (*Spiegelhalder* i in. 1982).

W 24-godzinnej zbiórce moczu szczurów (samice, Porter), które otrzymały *N*-nitrozodimetyloaminę jednorazowo, dootrzewnowo w dawce 50 mg/kg mc., stwierdzono obecność 3,5 ÷ 4,5% podanej dawki związku. W przypadku łącznego podania z fosfamidem w dawce 700 mg/kg mc., zanotowano zahamowanie metabolizmu *N*-nitrozodimetyloaminy, a ilość wydalonej z moczem niezmienionej *N*-nitrozodimetyloaminy dochodziła do 12,8 ÷ 15,8% podanej dawki (*Heath* 1962).

Mechanizm działania toksycznego

Mechanizm działania toksycznego *N*-nitrozodimetyloaminy może być związany z bezpośrednim wpływem związku niezmienionego oraz z produktami jego metabolizmu, które są odpowiedzialne za skutki mutagenne i rakotwórcze obserwowane w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych.

Działanie toksyczne *N*-nitrozodimetyloaminy zostało dobrze udokumentowane w przypadku wpływu związku na wątrobę. Stwierdzono m.in., że skutki te zależą od stężenia. Działanie martwicze występuje po przekroczeniu dawki 15 mg/kg mc., a wpływ na DNA hepatocytów widać przy mniejszych poziomach dawkowania. Po dawce 10 mg/kg mc. skutek ten jest stały (*Farber* 1980).

Po jednorazowym zatruciu *N*-nitrozodimetyloaminą w ilości 50 ÷ 100 mg w warunkach przymysłowych występowały uszkodzenia wątroby z objawami marskości (*Jabłoński* 2001).

Skutki rakotwórcze działania *N*-nitrozodimetyloaminy obserwowane u zwierząt laboratoryjnych są związane przede wszystkim z aktywnymi metabolitami związku. Narażenie przewlekłe zwierząt na małe dawki *N*-nitrozodimetyloaminy powodowało głównie nowotwory wątroby oraz nerek, w mniejszym stopniu płuc i przewodu pokarmowego. W wyniku reakcji α-hydroksylacji *N*-nitrozodimetyloaminy (przede wszystkim przy udziale CYP2E1 i CYP2A6), później *N*-demetylacji, powstaje jon karbonowy (karbokation CH_3^+), który ma zdolność metylacji adeniny i guaniny w DNA, co powoduje działanie

mutagenne. Metylacja zachodzi głównie przy O^6- i N^7-guaniny (*Diaz Gomez* 1977; *Souliotis* i in. 1998). Mechanizm ten opisano m.in. na podstawie wyników doświadczeń przeprowadzonych u szczurów (samice Wistar), którym *N*-nitrozodimetyloaminę podawano w stężeniach 0,2 ÷ 2,64 ppm (mg/l) w wodzie do picia przez 180 dni, co odpowiadało dawkom 28 ÷ 372 μg/kg mc. szczura (*Souliotis* i in. 2002). Nasilenie uszkodzeń DNA spowodowanych głównie N^7- i O^6-metylacją guaniny obserwowano po narażeniu zwierząt na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniach 1,58 ÷ 2,64 ppm w wodzie (221 ÷ 372 μg/kg mc. szczura).

Po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu szczurom *N*-nitrozodimetyloaminy (w dawce 27 mg/kg mc.) wysoki stopień 7-metylacji guaniny zanotowano w wątrobie (0,6% w DNA i 1% w RNA). W nerkach był on 8 ÷ 10 razy mniejszy. Obecność 7-metyloguaniny stwierdzono także w płucach i jelicie cienkim (*Swann*, *Magee* 1968).

Procesy nowotworowe rozwijają się w wyniku metylacji DNA, powodowanej przede wszystkim przez O^6-metyloguaninę (*Belinsky* i in. 1990; *Chhabra* i in. 1995; *Kyrtopoulos* i in. 1997). Informacje o metylacji białek przez metabolity *N*-nitrozodimetyloaminy opisywano już w latach 60. XX wieku. Mechanizm ten obserwowano zarówno w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* (*Magee, Farber* 1962; *Magee*, *Hultin* 1962).

Genotoksyczność zależna od procesów metylacji DNA wzrasta wraz ze wzrostem dawki *N*-nitrozodimetyloaminy w zakresie 1 ÷ 20 μg/kg mc. Po podaniu większych dawek utrzymuje się na stałym poziomie (*Brendler* i in. 1992; *Farber* 1980).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W powietrzu w miejscu pracy rzadko zdarza się, aby występowało narażenie na jedną *N*-nitrozoaminę. W wyniku narażenia na 12 najczęściej stosowanych w przemyśle *N*-nitrozoamin (wśród nich na *N*-nitrozodimetyloaminę) lokalizacja nowotworów może być bardzo różna, choć na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że *N*-nitrozodimetyloamina najczęściej powoduje nowotwory: wątroby, nerek, płuc i naczyń krwionośnych. Skutki te zależą także od gatunku zwierząt i dawki związku (MAK 1987).

W dostępnym piśmiennictwie brakuje dokładnych (ilościowych) danych na temat łącznego narażenia ludzi lub zwierząt na mieszaniny różnych *N*-nitrozoamin. Dane literaturowe mówią najczęściej o interakcjach *N*-nitrozodimetyloaminy ze związkami, które mogą zwiększać lub zmniejszać toksyczność *N*-nitrozodimetyloaminy.

Selen (podany dootrzewnowo, w dawce 0,5 mg/kg mc., 48 h przed podaniem *N*-nitrozodimetyloaminy) zwiększał toksyczne działanie *N*-nitrozodimetyloaminy (podanej jednorazowo, w dawce 30 mg/kg mc.) na wątrobę szczurów. Obserwowano m.in. wzrost aktywności AspAT w osoczu (*Skaare, Nafstad* 1978). Po dootrzewnowym podaniu samcom szczurów (Wistar) *N*-nitrozodimetyloaminy (w dawce 18 mg/kg mc.) oraz chlorku kadmu (dwukrotnie, domięśniowo, w dawce całkowitej 1,5 lub 30 mg/kg mc.), po 52 tygodniach zanotowano nasilenie skutków działania rakotwórczego w: nerkach, wątrobie i innych narządach. Gdy chlorek kadmu podawano przez 5 dni (w dawkach po 6 mg/kg mc.), a *N*-nitrozodimetyloaminę jednorazowo w dawce 18 mg/kg mc., obserwowano wzrost częstości występowania nowotworów nerek oraz niewielkie zmniejszenie liczby nowotworów wątroby. Podawanie popularnego przeciwutleniacza – witaminy A (0,02% w diecie oraz jednorazowo, domięśniowo w dawce 200 mg/kg mc., na 48 h przed podaniem *N*-nitrozodimetyloaminy) – chroniło wątrobę przed ostrym działaniem hepatotoksyczym związku (*Wade* i in. 1987).

U szczurów, u których stosowano dietę o niskiej zawartości cynku, oraz po narażeniu na *N*-nitrozodimetyloaminę (dożołądkowo, 2 razy w tygodniu, przez 8 tygodni) obserwowano zwiekszoną częstotliwość występowania nowotworów przedżołądka – zanotowano go u 63% zwierząt (*Ng* i in. 1984).

Mały poziom miedzi w diecie powodował wzrost liczby nowotworów nerek u szczurów (*Carlton, Price* 1973). Łączne podawanie *N*-nitrozodimetyloaminy (w wodzie do picia o stężeniu 25 ppm) i octanu miedzi (podawanego podskórnie, raz w tygodniu, przez 26 tygodni, w dawce 2 mg Cu/kg mc.) zmniejszało (o 40%) liczbę nowotworów u szczurów, w porównaniu ze zwierzętami otrzymującymi samą *N*-nitrozodimetyloaminę. Octan miedzi chronił wątrobę przed rakotwórczym działaniem *N*-nitrozodimetyloaminy poprzez zahamowanie tworzenia O^6-metyloguaniny i 7-metyloguaniny), (*Yamane* i in. 1984).

Po 15-dniowym łącznym narażeniu szczurów (samic Wistar) na *N*-nitrozodimetyloaminę (o stężeniu 0,5 lub 1,5 mg/l) oraz chrom(VI) w postaci dichromianu potasu (o stężeniu 5 lub 20 mg/l) w wodzie pitnej badano addukty z DNA (jako biomarker zastosowano pomiar poziomu O^6-metyloguaniny w wątrobie) oraz stężenie GSH. Zaobserwowany wzrost poziomu O^6-metyloguaniny świadczył o możliwości nasilenia ryzyka nowotworowego, zaś zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie – o ograniczeniu potencjalnego mechanizmu obronnego organizmu (*Ma* i in. 2015).

W doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach Wistar (samcach i samicach), którym *N*-nitrozodimetyloaminę podawano jednorazowo, dootrzewnowo w dawce 30 mg/kg mc., obserwowano, że jednoczesne podanie (dootrzewnowe, jednorazowe) etylometanosulfonianu (w dużych dawkach: 100; 200 lub 300 mg/kg mc.) spowodowało zwiększoną częstotliwość występowania nowotworów nerek (*Montesano* i in. 1974).

Po łącznym, jednorazowym, dootrzewnowym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy (w dawkach 30 lub 60 mg/kg mc.) oraz *N*-nitrozopyrolidyny (w dawkach 30 lub 100 mg/kg mc.) obserwowano nasilenie uszkodzeń wątroby i nosa (*Rangga-Tabbu, Sleight* 1992).

Nasilenie działania rakotwórczego *N*-nitrozodimetyloaminy (przy podaniu dożołądkowym w dawkach 20 lub 40 mg/kg mc.) zanotowano po wcześniejszym podaniu samcom szczurów Sprague-Dawley hepatotoksycznej dawki CCl_4 (2,5 ml/kg mc.). Po 12 miesiącach zwierzęta zabito i stwierdzono nasilenie zmian proliferacyjnych w wątrobie (u 70% szczurów po podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy i CCl_4 a u 30% po podaniu samej *N*-nitrozodimetyloaminy), oraz – zależny od podanej dawki *N*-nitrozodimetyloaminy – wzrost liczby nowotworów wątroby i nerek (*Pound* i in. 1973).

Szczury, które 2 dni przed podaniem *N*-nitrozodimetyloaminy otrzymywały dożołądkowo alkohol (etanol lub izopropanol), miały bardziej uszkodzoną wątrobę niż zwierzęta, które były narażone na sam alkohol (*Lorr* i in. 1984; *Maling* i in. 1975).

Hepatotoksyczne i rakotwórcze działanie *N*-nitrozodimetyloaminy jest zależne od indukcji enzymów wpływających na biotransformację, m.in. na proces *N*-demetylacji. Skutek taki zanotowano po narażeniu myszy na insektycydy chloroorganiczne (lindan, DDT, endrynę). Związki te nasilały toksyczność *N*-nitrozodimetyloaminy. Z drugiej strony syntetyczne pyretroidy, fenwalerat i flucytrynina oraz dimetoat (związek fosforoorganiczny) nie powodowały zmian w aktywności demetylaz (*Mostafa* i in. 1983).

W doświadczeniu przeprowadzonym na myszach (Swiss, CD-1) badano interakcje między polichlorowanymi bifenylami (PCB), (Aroclor 1254) oraz *N*-nitrozodimetyloaminą. Aroclor 1254 podano dootrzewnowo ciężarnym samicom (w dawce 500 mg/kg mc.) w 19. dniu ciąży. *N*-nitrozodimetyloaminę w dawce 5 mg/kg mc. podano dootrzewnowo młodym myszom w 4. lub 14. dniu życia. Potomstwo zabito w 28. tygodniu lub 18. miesiącu życia. Obserwowano wpływ podawania związków na występowanie nowotworów płuc i wątroby. U myszy, którym *N*-nitrozodimetyloaminę podano w 14. dniu życia zanotowano mniejszą liczbę nowotworów płuc (u obu płci po 18 miesiącach) oraz wątroby (u samców po 28 tygodniach). Jednak łączne podanie PCB i *N*-nitrozodimetyloaminy spowodowało zwiększenie odsetka myszy z rozległymi nowotworami wątroby (po 18 miesiącach). Skutek ten był bardziej widoczny, gdy *N*-nitrozodimetyloaminę podano w 4. dniu życia (*Anderson* i in. 1983).

Dożołądkowe podanie metylocholantrenu – znanego induktora enzymatycznego – spowodowało zwiększenie częstości występowania nowotworów i skrócenie czasu latencji po dootrzewnowym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy myszom (US EPA 1980).

Disulfiram zmniejszał toksyczność ostrą *N*-nitrozodimetyloaminy u myszy i szczurów oraz hamował N^7-metylację guaniny w DNA hepatocytów (IARC 1978).

Aminoacetonitryl podany podskórnie samicom szczurów (Wistar) w dawce 200 mg/kg mc. ograniczał metabolizm *N*-nitrozodimetyloaminy (podanej dootrzewnowo w dawce 30 mg/kg mc.), co powodowało zmniejszenie toksyczności i aktywności rakotwórczej *N*-nitrozodimetyloaminy (*Fiume* i in. 1970).

Podawanie dożołądkowe resweratrolu (obecnego w winogronach i czerwonym winie), (w dawce 20 mg/kg mc./dzień przez 4 tygodnie) znacznie ograniczało toksyczny wpływ *N*-nitrozodimetyloaminy (podawanej dootrzewnowo, w dawce 10 mg/kg mc./dzień, przez 3 kolejne dni, przez 4 tygodnie) na wątrobę szczurów (samców Sprague-Dawley). Resweratrol może być użyteczny w zapobieganiu rozwojowi zwłóknienia wątroby (*Lee* i in. 2010).

W przewlekłym doświadczeniu, w którym szczurom podawano: 0,2; 2 lub 20 mg/l *N*-nitrozodimetyloaminy oraz 100 lub 1 000 mg/l (10 lub 100 mg/kg mc.) kwasu askorbinowego, zanotowano zmniejsze-

nie częstości występowania nowotworów oraz wydłużenie czasu latencji (w porównaniu z narażeniem na samą *N*-nitrozodimetyloaminę), (*Benemanskii* i in. 1990).

Podawanie NAC (*N*-acetylocysteiny) w dawce 50 µmol/kg mc./dzień przez 2 tygodnie (podanie domięśniowe) chroniło wątrobę przed wystąpieniem stresu oksydacyjnego, którego skutkiem jest m.in. zwłóknienie wątroby spowodowane działaniem *N*-nitrozodimetyloaminy (podawanej szczurom dootrzewnowo w dawce 1 µl 1-procentowego roztworu, przez 3 kolejne dni, przez 2 tygodnie), (*Vendemiale* i in. 2001).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane na temat zależności skutku działania toksycznego *N*-nitrozodimetyloaminy od wielkości narażenia są ograniczone. Dotyczą tylko badań na zwierzętach i odnoszą się głównie do uszkodzeń wątroby i działania rakotwórczego.

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu *N*-nitrozodimetyloaminy szczurom w dawce 20 ÷ 50 mg/kg mc. obserwowano uszkodzenie wątroby (m.in. zmiany martwicze), (*Barnes, Magee* 1954). Po podaniu dootrzewnowym związku zanotowano dodatkowo występowanie nowotworów nerek. Ich częstość zależna była od podanej dawki i wynosiła odpowiednio: 14; 58 i 100% po podaniu związku w dawkach: 15; 40 lub 60 mg/kg mc. (*Mclean, Magee* 1970), (tab. 13.).

Po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu myszom *N*-nitrozodimetyloaminy w dawkach: 0,5; 1; 2; 4 lub 8 mg/kg mc. stwierdzono występowanie nowotworów płuc, odpowiednio u: 17; 29; 35; 39 i 67% zwierząt. Podobne wyniki zanotowano po jednorazowym, podskórnym podaniu związku (*Cardesa* i in. 1974; *Ii* i in. 1976). Oprócz nowotworów płuc u myszy obserwowano także zależne od dawki (5 ÷ 15 mg/kg mc.) skrócenie czasu życia (*Clapp* 1973), (tab. 15.).

W doświadczeniach krótkoterminowych, w których *N*-nitrozodimetyloaminę podawano dożołądkowo różnym gatunkom zwierząt w dawce 1 mg/kg mc. przez 30 dni lub w dawce 5 mg/kg mc. przez 5 ÷ 11 dni, zanotowano objawy uszkodzenia wątroby (*Maduagwu*, *Bassir* 1980). Martwicę wątroby stwierdzono także po 9 dawkach *N*-nitrozodimetyloaminy (każda po 10 mg/kg mc.) podawanych dootrzewnowo szczurom (*George* i in. 2001; *George* 2006; *George, Chandrakason* 2000), (tab. 8.).

Po 30-tygodniowym narażeniu szczurów na *N*-nitrozodimetyloaminę w wodzie do picia, w dawkach 0,14 ÷ 0,82 mg/kg mc./dzień, obserwowano występowanie nowotworów wątroby (z częstością 70 ÷ 100%) i płuc – z częstością od 5% (u szczurów otrzymujących dawkę 0,14 mg/kg mc./dzień) do 85% (po 0,82 mg/kg mc./dzień) i 100% (po 0,32 ÷ 0,38 mg/kg mc./dzień), (*Lijinsky, Rauber* 1981; 1984; *Lijinsky* 1987), (tab. 14.).

Narażenie szczurów na *N*-nitrozodimetyloaminę w wodzie do picia, w dawkach 0,144 ÷ 3,6 mg/kg mc./dzień, przez 52 tygodnie, wywołało zależne od dawki nasilenie występowania przypadków nowotworów wątroby (2,7 ÷ 83% zwierząt), (tab. 14.). Notowano wtedy także skrócenie czasu życia szczurów (tab. 10.), (*Terracini* i in. 1967).

Po 45 tygodniach podawania szczurom *N*-nitrozodimetyloaminy sondą, w dawce 0,33 mg/kg mc./dzień, obserwowano występowanie nowotworów: wątroby, nerek (u 50% zwierząt) i płuc (u 80%), (*Lijinsky* 1987), (tab. 14.).

Zwiększenie liczby przypadków nowotworów wątroby i nerek zanotowano także po podskórnym podawaniu *N*-nitrozodimetyloaminy chomikom. Po iniekcjach wykonywanych raz w tygodniu, przez całe życie, w dawkach: 1,4; 2,2 lub 8,6 mg/kg mc. stwierdzono występowanie odpowiednio (zależnie od dawki): 10; 50 i 80% zwierząt z nowotworami wątroby oraz 20; 10 i 50% – z nowotworami nerek (*Mohr* i in. 1974) (tab. 17.).

Zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby obserwowano również w podobnym doświadczeniu (podanie podskórne, raz w tygodniu, przez całe życie), w którym chomiki narażane były na *N*-nitrozodimetyloaminę w dawkach 1,5 ÷ 6 mg/kg mc. Po podaniu związku w najmniejszej dawce (1,5 mg/kg mc.) nowotwory wątroby zanotowano u 7 ÷ 10% zwierząt (samice-samce), a po 6 mg/kg mc. – u 13 ÷ 25% (*Haas* i in. 1973), (tab. 17.).

Zależność skutku od poziomu narażenia inhalacyjnego na *N*-nitrozodimetyloaminę jest trudniejsza do interpretacji. Z badań wykonanych przez *Moiseeva* i *Benemansky'ego* (1975) wynika bowiem, że zastosowane poziomy narażenia były zbyt zróżnicowane – mniejsze stężenie wynosiło 0,005 mg/m^3 i nie spowodowało żadnych zmian. Stężenie 40-krotnie większe (0,2 mg/m^3) – wywoływało nowotwory płuc (u 15%), wątroby (u 20%) i nerek (u 52%) u szczurów narażanych przez 25 miesiące (tab. 14.). U myszy narażanych przez 17 miesięcy nowotwory płuc wystąpiły u 19%, wątroby – u 6%, a nerek – u 4% zwierząt (tab. 16.).

W innym doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach, które narażano inhalacyjnie przez 207 dni na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniach: 120; 600 lub 3 000 μg/m^3, obserwowano – zależne od stężenia – zwiększenie śmiertelności zwierząt oraz występowanie nowotworów nosa u odpowiednio: 36; 86 i 53% zwierząt (*Klein* i in. 1991), (tab. 14.).

U szczurów narażonych na duże stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w powietrzu (150 lub 300 mg/m^3) notowane przypadki nowotworów nosa występowały na podobnym poziomie (u 2/3 zwierząt), niezależnie od poziomu narażenia (*Druckey* i in. 1967).

Najwięcej informacji na temat zależności skutku działania toksycznego od poziomu narażenia pochodzi z doświadczenia przeprowadzonego na szczurach, którym *N*-nitrozodimetyloaminę podawano przewlekle w wodzie do picia w dawkach 0,001 ÷ 0,697 mg/kg mc./dzień (samce) lub 0,002 ÷ 1,244 mg/kg mc./dzień (samice). W eksperymencie wykazano, że dla dawek do 0,2 mg/kg mc./dzień ryzyko występowania nowotworów wątroby rośnie (w zależności od podanej dawki), a samice są na te zmiany bardziej wrażliwe niż samce (*Peto* i in. 1991), (tab. 19.).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W tabeli 24. przedstawiono wartości normatywów higienicznych dla *N*-nitrozodimetyloaminy w powietrzu środowiska pracy w różnych państwach. Tylko w niektórych z nich (Austrii, Holandii i Słowenii) przyjęto wartości normatywne (odpowiedniki NDS) na bardzo zróżnicowanym poziomie (0,2 ÷ 2,5 μg/m^3). W Austrii i Słowenii normatyw ten wynosi 2,5 μg/m^3 (0,0025 mg/m^3).

W Niemczech – zgodnie z TRGS (ang. *Technical Rules for Hazardous Substances*) – zaproponowano wartość stężenia tolerowanego na poziomie 0,75 μg/m^3 (0,00075 mg/m^3) oraz wartość stężenia akceptowanego na poziomie 0,075 μg/m^3 (0,000075 mg/m^3), (TRGS 910 2014).

Tabela 24.
Odpowiedniki wartości NDS i NDSCh (MAC – ang. *maximum acceptable concentration* i STEL – a*ng. short-term exposure limit*) dla *N*-nitrozodimetyloaminy w różnych państwach (ACGIH 2015; GESTIS 2012; IFA 2017; RTECS 2017; TRGS 910 2014)

Państwo	MAC, mg/m^3	STEL, mg/m^3	Uwagi
Austria	0,0025	0,01	–
Holandia	0,0002	–	–
Niemcy (2016)	0,00075 (1) 0,000075 (2)	0,006 (1)	carc. 2 (substancje, które są rozważane jako rakotwórcze dla ludzi, ponieważ na podstawie wystarczających danych z długoterminowych badań na zwierzętach wykazano ich znaczny wpływ na ryzyko wystąpienia raka)
Słowenia	0,0025	–	wulkanizacja, prace wykończeniowe, w tym przechowywanie gumowych produktów technicznych, pneumatycznych, opon, magazyny zbudowane przed 1992 r.; produkcja poliakrylonitrylu (procedura na sucho) z użyciem dimetyloformaldehydu – napełnianie kontenerów i reaktorów z aminami
	0,001	–	inne miejsca narażenia

cd. tab. 24.

Państwo	MAC, mg/m^3	STEL, mg/m^3	Uwagi
USA: ACGIH (2018)	–	–	skin, A3 (kancerogen dla zwierząt, nieznany skutek dla ludzi); narażenie wszystkimi drogami powinno być utrzymane na jak najmniejszym możliwym do osiągnięcia poziomie

Objaśnienia:
(1) – stężenie tolerowane (0,00075 mg/m^3, czyli 0,75 µg/m^3) w miejscu pracy dla ryzyka wystąpienia nowotworu na poziomie 4:1 000 ($4 \cdot 10^{-4}$), (ang. *proposed tolerable cancer risk*), (TRGS 910 2014).
(2) – stężenie akceptowane (0,000075 mg/m^3, czyli 0,075 µg/m^3) w miejscu pracy dla ryzyka wystąpienia nowotworu na poziomie 4:10 000 (od 2018 r. ryzyko to będzie wynosiło 4:100 000, czyli $4 \cdot 10^{-6}$), (ang. *proposed preliminary acceptable cancer risk*), (TRGS 910 2014).

Podstawy proponowanych wartości NDS i NDSCh

Podstawą wyznaczenia wartości NDS dla *N*-nitrozodimetyloaminy były wyniki eksperymentu przeprowadzonego przez *Peto* i in. (1991), w którym szczury narażano przewlekle na związek w wodzie do picia. Wyniki te posłużyły także wcześniej do oszacowania ryzyka zawodowego związanego z narażeniem ludzi na *N*-nitrozodimetyloaminę i zostały przedstawione w dokumentacji *Szymczyk* i in. (1996). W dokumentacji tej oszacowano, że ryzyko wystąpienia dodatkowego nowotworu wątroby u ludzi narażonych przez 4 lata na *N*-nitrozodimetyloaminę o stężeniu 0,3 µg/m^3 w środowisku pracy (drogą inhalacyjną) wynosi $7{,}38 \cdot 10^{-6}$. Oznacza to, że u około siedmiu osób na milion pracujących w tych warunkach może rozwinąć się nowotwór wątroby.

W zakresie stężeń 0 ÷ 50 µg/m^3 stwierdzono liniową zależność dawka-odpowiedź, dlatego też można przyjąć, że wydłużenie okresu narażenia z 4 do 40 lat zwiększy ryzyko do $7{,}38 \cdot 10^{-5}$ (tab. 25.).

Na podstawie dopuszczalnych norm narażenia na *N*-nitrozodimetyloaminę w powietrzu, obowiązujących w niektórych krajach Unii Europejskiej (Austrii, Słowenii), i analiz stężeń występujących najczęściej w warunkach przemysłowych (tab. 2.), zaproponowano za wartość NDS przyjąć stężenie 0,0025 mg/m^3 (2,5 µg/m^3). Wartość ta byłaby także zgodna z przyjętym w Polsce zakresem ryzyka dla substancji o działaniu rakotwórczym. Przy wartości NDS równej 0,0025 mg/m^3 ryzyko wystąpienia nowotworu wątroby wynosiłoby $6{,}15 \cdot 10^{-4}$ (obliczone na podstawie dokumentacji szacowania ryzyka autorstwa *Szymczyk* i in. 1996), (tab. 25.).

Tabela 25.
Zależność stężenia *N*-nitrozodimetyloaminy w środowisku pracy od przyjętego ryzyka wystąpienia dodatkowego raka wątroby

Ryzyko	Stężenie *N*-nitrozodimetyloaminy		Czas narażenia, lata	Piśmiennictwo
	µg/m^3	mg/m^3		
$7{,}38 \cdot 10^{-6}$	0,3	0,0003	4	*Szymczyk* i in. 1996
$7{,}38 \cdot 10^{-5}$	0,3	0,0003	40	
$6{,}15 \cdot 10^{-4}$	2,5	0,0025	40	obliczenie wykonane w niniejszej dokumentacji

Brak jest podstaw do wyznaczenia wartości chwilowej (NDSCh) i dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB). Zaproponowano oznakować związek jako: „Carc. 1B" (substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B) i „skóra" („wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową").

Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

ACGIH	(ang. *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*)
AlAT	aminotransferaza alaninowa
AP	alkaliczna fosfataza
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
bd.	brak danych
CCl_4	tetrachlorek węgla
dc.	dawka całkowita
DDT	dichlorodifenylotrichloroetan
DNA	kwas dezoksyrybonukleinowy
GGTP	gamma-glutamylotransferaza
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*)
IgM	immunoglobuliny M
IUPAC	Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (ang. *International Union of Pure and Applied Chemistry*)
LC_{50}	mediana stężenia smiertelnego (dla 50% osobników)
LD_{50}	mediana dawki śmiertelnej (dla 50% osobników)
LOAEL	najniższy poziom, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe (ang. *lowest observed adverse effect level*)
mc.	masa ciała
MDA	dialdehyd malonowy
NAC	*N*-acetylocysteina
n.d.	niewykryte (ang. *not dotected*)
NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie
NDSCh	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe
NIOSH	(ang. *National Institute for Occupational Safety and Health*)
NOAEL	najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się skutków szkodliwych (ang. *no observed adverse effect level*)
NPYR	*N*-nitrozopyrolidyna
PCB	polichlorowane bifenyle
ppb	części na miliard (ang. *part per bilion*)
ppm	części na milion (ang. *part per milion*)

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001). *N*-Nitrosodimethylamine. TLV documentation. Cincinnati, OH, ACGIH.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2015). Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. CD-ROM 2015-TLVs and BEI with 7th Edition Documentation. Cincinnati, OH, ACGIH.

Alexandrov V.A. (1968). Blastomogenic effect of dimethylnitrosamine on pregnant rats and their offspring. Nature 281, 218–280 [cyt. za: *Anderson* i in. 1989; KZŚ 1986].

Alexandrov V.A. (1974). Embryotoxic and transplacental oncogenic action of symmetrical dialkylnitrosamines on the progeny of rats. Byull. Eksp. Biol. Med. 11; 89–92 [cyt za: *Anderson* i in. 1989].

Althoff J., Pour P., Grandjean C., Marsh S. (1977). Transplacental effects of nitrosamines in Syrian hamsters. III. Dimethyl and dipropylnitrosamine. Z. Krebsforsch. 90, 79–86 [cyt. za: *Anderson* i in. 1989; Toxicological Profile 1989].

Althoff J., Grandjean C. (1979). *In vivo* studies with Syrian golden hamsters, a transplacental bioassay of ten nitrosamines. Natl. Cancer Inst. Monogr. 51, 251–255 (cyt. za: *Anderson* i in. 1989).

Anderson L.M., Giner-Sorolla A., Ebeling D. (1978). Effects of imipramine, nitrite, and dimethylnitrosamine on reproduction in mice. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 19(2), 311–327 [cyt. za: Public Health Goal… 2006].

Anderson L.M., Hagiwara A., Kovatch R.M., Rehm S., Rice J.M. (1989). Transplacental initiation of liver, lung neurogenic and connective tissue tumors by *N*-nitroso compounds in mice. Fundam. Appl. Toxicol. 12(3), 604–620.

Anderson L.M., van Havere K., Budinger J.M. (1983). Effects of polychlorinated biphenyls on lung and liver tumors initiated in suckling mice by N-nitrosodimethylamine. J. Natl. Cancer Inst. 71(1), 157–163 [cyt. za: HSDB 2017].

Anderson T.M., Harrington G.W. Pylypiw H.M., Hagiwara A., Magee P.N. (1986). Tissue levels and biological effects of *N*-nitrosodimethylamine in mice during chronic low or hiht dose exposure with or without ethanol. Drug Metab. Dispos. 14(6), 733-739 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Arai M., Aoki Y., Nakanishi K., Miyata Y., Mori T., Ito N. (1979). Long-term experiment of maximal non-carcinogenic dose of dimethylnitrosamine for carcimogenesis In rats. Gann 70(4), 749–758 [cyt. za: Public Health Goal… 2006; Toxicological Profile 1989].

Asakura S., Daimon H., Sawada S., Sagami F. (1998). A short--term assessment of tumor-promotion activity in the livers of rats treated with two genotoxic methylating agents: dimethylnitrosamine nad methylnitrosourea. Toxicol. Lett. 98, 155–167.

Barnes J.M., Magee P.N. (1954). Some toxic properties of dimethylnitrosamine. Br. J. Ind. Med. 11, 167–174.

Belinsky S.A., *Devereux T.R.*, *Anderson M.W.* (1990). Role of DNA methylation in the activation of proto-oncogenes and the induction of pulmonary neoplasia by nitrosamines. Mutat. Res. 233, 105–116 (cyt. za: *Jabłoński* 2001).

Benemanskii V.V., Katul'skiĭ I.N., Levina V. (1990). Modifying effects of ascorbic acid on nitrosodimethylamine-induced carcinogenesis. Vopr. Oncol. 36(3), 327–331 [cyt. za: HSDB 2017], [publication in Russian].

Brams A., Buchet J.P., Crutzen-Fayt MC., de Meester C., Lauwerys R., Leonard A. (1987). A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the Salmonella assay and the SOS Chromotest (kit procedure). Toxicol. Lett. 38(1-2), 123–133 [cyt. za: CCRIS 2010].

Brendler S.Y., Tompa A., Hutter K.F., Preussmann R., Pool--Zobel B.L. (1992). *In vivo* and *in vitro* genotoxicity of several *N*-nitrosamines in extrahepatic tissues of tha rat. Carcinogenesis 13, 2435–2441 [cyt. za: *Jabłoński* 2001].

Brooks A.L., Cregger V. (1973). Production of chromosome type aberrations in the liver cells of the Chinese hamster by dimethylnitrosamine (DMN), (Abstract No. 8). Mutat. Res. 21, 214 [cyt. za: IARC 1978].

Brunnemann K.D., Hoffmann D. (1978). Analysis of volatile nitrosoamines in tabacco smoke and polluted indoor environments. Chemical studies on tobacco smoke LIX. IARC Sci. Publ. 19, 343–356 [cyt. za: CICAD 2002; *van Bruggen* i in. 2007].

Brusick D.J., Simmon V.F., Rosenkranz H.S., Ray V.A., Stafford R.S. (1980). An evaluation of the *Escherichia coli* WP2 and WP2uvra reverse mutation assay. Mutat. Res. 76, 169–190.

Campbell J.W., Wiberg G.S., Grice H.C., Lou P. (1974). Stromal nephromas and renal cell tumors in suckling and weaned rats. Cancer Res. 34, 2399–2404 [cyt. za: IARC 1978; MAK 1987; DECOS 1999; Public Health Goal… 2006].

Cardesa A., Pour P., Althoff J., Mohr U. (1973). Vascular tumors in female Swiss mice after intrape-ritoneal injection of dimethylnitrosamine. J. Nat. Cancer Inst. 51, 201–208 [cyt. za: IARC 1978; MAK 1987].

Cardesa A., Pour P., Althoff J., Mohr U. (1974). Comparative studies of neoplastic response to a single dose of nitroso compounds. IV. The effect of dimethyl and diethyl nitrosamine in Swiss mice. Z. Krebsforsch. 81, 229–233 [cyt. za: ECETOC 1990; IARC 1978; KZŚ 1986].

Carlton W.W., Price P.S. (1973). Dietary copper and the induction of neoplasms in the rat by acettlaminofluorene and dimethylnitrosamine. Food Cosmet. Toxicol. 11(5), 827–840 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Carter R.L., Percival W.H., Roe F.J.C. (1968). Exceptional sensitivity of mink to the hepatotoxic effects of dimethylnitrosamine. J. Path. 97, 79–88.

CCRIS (2010). Chemical Carcinogenisis Research Information System. *N*-Nitrosodimethylamine. CASRN: 62-75-9 – komputerowa baza danych [dostęp: 20.05.2017].

ChemIDplus (2017). A Toxnet database. Komputerowa baza danych toksykologicznych.

Chhabra S.K., Souliotis V.L., Horbaught J.W., Krasnow S.W., Jones A.B., Anderson L.M., Kyrtopoulos S.A. (1995). O^6-Methylguanine DNA adduct formation and modulation by etanol in placenta and fetal tissue after exposure of pregnant patas monkey to *N*-nitrosodimethylamine. Cancer Res. 55, 6017–6020.

CICAD (2002). Concise International Chemical Assessment Document 38. *N*-Nitrosodimethylamine. First draft prepared by Liteplo R.G. and Meek M.E. Health Canada, Ottawa, and Windle W., Environment Canada. Geneva, WHO.

Ciemniak A. (2006). Porównanie zawartości *N*-nitrozodimetyloaminy w wybranych produktach mięsnych. Roczn. PZH 57(4), 341–346.

Clapp N.K. (1973). Carcinogenicity of nitrosamines and methanesulphonate esters given intraperitoneally in RF mice. Int. J. Cancer 12, 728–733 [cyt. za: IARC 1978; MAK 1987; Public Health Goal… 2006].

Clapp N.K., Toya R.E. (1970). Effects of cumulated dose and dose rate on dimethylnitrosamine oncogenesis in RF mice. J. Nat. Cancer Inst. 45, 495–498 [cyt. za: ECETOC 1990; IARC 1978; KZŚ 1986].

Clapp R., Jacobs M., Lijinsky W. (2012). *N*-Nitroso compounds. [eds.] E. Bingham, b. Cohrssen. Patty's toxicology. 6th ed. Vol. 2, Chapter 33. Wiley & Sons, Inc., 401–432.

Cooper M.T., Porter T.D. (2000). Mutagenicity of nitrosamines in methyltransferase-deficient strains of *Salmonella typhimurium* coexpressing human cytochrome P4502E1 and reductase. Mutat. Res. 454(1-2), 45–52 [cyt. za: CCRIS 2010].

Cooper S.W., Kimbrough R.D. (1980). Acute dimethylnitrosamine poisoning outbreak. J. Forensic Sci. 25, 874–882 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Crampton R.F. (1980). Carcinogenic dose-related response to nitrosamines. Oncology 37(4), 251–254 [cyt. za: DECOS 1999; MAK 1987].

Czygan P., Greim H., Garro A.J., Hutter F., Schaffner F., Popper M., Rosenthal D., Cooper D.Y. (1973). Microsomal metabolism of dimethylnitrosamine and the cytochrome P-450 dependency of its activation to a mutagen. Cancer Res. 33, 2983–2986.

CzynRak (2018). Czynniki rakotwórcze – informacje z centralnego rejestru danych o narażeniu na substancje, mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym lub mutagennym. Łódź, Instytut Medycyny Pracy.

Dahl A.R. (1985). Mmutagenicity of some dialkylnitrosamines, cyclic nitrosamines and *N,N*-diethanol-nitrosamine in *Salmonella typhimurium* with rat and rabbit nasal, lung and liver S9 homogenates. Mutat. Res. 158(3), 141–147 [cyt. za: CCRIS 2010].

Daugherty J.P., Clapp N.K. (1976). Studies on nitrosamine metabolism: I. Subcellular distribution of radioactivity in tumor-susceptible tissues of RFM mice following administration of ^{14}C-dimethyl-nitrosamine. Life Sci. 19, 265–271 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

de Vocht F. (2005). Improved exposure and assessment in the rubber manufacturing industry. [In:] F. De Vocht, R. Vermeulan, I. Burstyn, U. Bergendorf, T. Sorahan, W. Sobala, M. Heise, H. Kromhout, namens het EU-EXASRUB consorcium. Utrecht Institute foe Risk Assessment Sciences. NvvA Symposium [cyt. za: *van Bruggen* i in. 2007].

DECOS (1999). *N*-Nitrosodimethylamine (N-NITROZODIMETYLOAMINA) – Health based calculated occupational cancer risk values. Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of the Netherlands to the Minister and State Secretary of Social Affairs and Employment. No. 1999/12OSH, The Hague, 20 December 1999.

den Engelse L., Bentvelzen P.A.J., Emmelot P (1969/70). Studies on lung tumours. I. Metylation of deoxyribonucleotic acid and tumour formation following administration of dimethylnitrosamine to mice. Chem.-Biol. Interact. 1, 394–406 [cyt. za: IARC 1978].

den Engelse L., Hollander C.F., Misdorp W (1974). A sex-dependent difference in the type of tumours induced by dimethylnitrosamine in the livers of C3Hf mice. Eur. J. Cancer 19, 129–135 [cyt. za: IARC 1978].

Diaz Gomez M.I., Swann P.F., Magee P.N. (1977). The absorption and metabolism in rats of small oral doses of dimethylnitrosamine. Biochem. J. 164, 497–500.

Druckey H., Preussman R., Ivankovic S., Schmahl D. (1967). Organotrope Carcinogene Wirkungen bei 65 verschidenen *N*-nitrosoverbindungen an BD-Ratten. [Organotropic carcinogenic effects of 65 various *N*-nitroso-compounds on BD rats]. Z. Krebsforsch. 69(2), 103–201 [cyt. za: DECOS 1999; ECETOC 1990; IARC 1978; *Klein* i in. 1991; Toxicolological Profile 1989].

Dunkel V.C., Zeiger E., Brusick D., Mccoy E., Mcgregor D., Mortelmans K., Rosenkranz H.S., Simmon V.F. (1984). Reproducibility of microbial mutagenicity assays: I. tests with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* using a standardized protocol. Environ. Mol. Mutagen. 6 (Suppl. 2), 1–254 [cyt. za: CCRIS 2010].

ECETOC (1990). Human exposure to *N*-nitrosamines, their effects and a risk assessment for *N*- nitroso-diethanolamine in personal care products. Technical Raport No 41. Belgium, Brussels.

Eisenbrand G., Jazowski C., Preussmann (1975). Gas chromatographic determination of *N*-nitrosamino acid by trimetylsilylation and single-ion mass fragmentography. J. Chromatogr. 115, 602–606 [cyt. za: KZŚ 1986].

EPA IRIS (2017). N-nitrosodimethylamine. CASRN 62-75-9. Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency. National Center for Environmental Assessment [dostęp: maj 2017; https://cfpub.epa.gov/ncea/Iris/Iris_documents/documents/subst/0045_summary.pdf].

Epstein S.S., Arnold E., Andrea J., Bass W., Bishop Y. (1972). Detection of dominant lethal mutations in the mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 288–325 [cyt. za: ECETOC 1990; IARC 1978].

Espinosa-Aguirre J.J., Rubio J., Cassani M., Nosti R., Caballero S., Gonzalez I., Martinez G. (1996). Induction of microsomal enzymes in liver of rats treated with cyclohexanol. Mutat. Res. 368(2), 103–107 [cyt. za: CCRIS 2010].

Fajen J.M. (1982). Summary report on *N*-nitrosamines in the factory environment. IARC Sci. Publ. No. 41, 223–229.

Farber E. (1980). Toxicological significance of liver hypertrophy produced by inducers of drug-metabolizing enzymes. CIBA Foundation Symposium, Environmental chemicals, enzyme function and human disease. Amsterdam, Excerpta Medica [cyt. za: *Jabłoński* 2001].

Fine D.H. (1978). An assessment of human exposure to *N*-nitroso compounds. IARC Sci. Publ. No. 19, 267–274.

Fine D.H. (1980). Exposure assessment to preformed environmental *N*-nitroso compounds from the point of view of our own studies. Oncology 37(4), 199–202 (streszczenie).

Fine D.H., Reisch J., Rounbehler D.P. (1980). Nitrosamines in new automobiles. IARC Sci. Publ. No. 31, 541–551.

Fiume L., Campadelli-Fiume G., Magee P.N., Holsman J. (1970). Cellular injury and carcinogenesis. Inhibition of metabolism od dimethylnitrosamine by aminoacetonitrile. Biochem. J. 120, 601–605.

Fong Y.Y., Chan W.C. (1973a). Dimethylnitrosamine in Chinese marine salt fish. Food Cosmet. Toxicol. 11, 841–845 [cyt. za: KZŚ 1986].

Fong Y.Y., Chan W.C. (1973b). Bacterial production of dimethylnitrosamine in salted fish. Nature 243, 421–422 [cyt. za: KZŚ 1986].

Frei J.V. (1970). Toxicity, tissue changes, and tumor induction in inbred Swiss mice by methylnitrosamine and amide compounds. Cancer Res. 30, 11–17.

Freund H.A. (1937). Clinical manifestations and studies in parenchymatous hepatitis. Ann. Int. Med. 10, 1144–1155 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Fujii K., Sato H. (1970). Response of adult mastomys to subcutaneous injection of N-nitrosodimethylamine. Gann 61, 425–434 [cyt. za: IARC 1978].

Fussgaenger R.P., Ditschuneit H. (1980). Lethal exitus of a patient with N-nitrosodimethylamine poisoning 2.5 years following the first ingestion and signs of intoxication. Oncology 37, 273–277 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

George J. (2006). Mineral metabolism in dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis. Clin. Biochem. 39, 984-991.

George J., Chandrakasan G. (2000). Biochemical abnormalities during the progression of hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine. Clin. Biochem. 33(7), 563–570.

George J., Rao K.R., Stern R., Chandrakasan G. (2001). Dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats: the early deposition of collagen. Toxicology 156, 129–138.

GESTIS (2012). International limit values for chemical agents Occupational Exposure Limits (OELs) [http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/limit_values/index.jsp]; Guide to Occupational Exposure Values 2012 [http://limitvalue.ifa.dguv.de/].

Gichner T., Velemisky J. (1986). Organic solvents inhibit the mutagenicity of promutagens dimethylnitrosamine and methylbutylnitrosamine in higer plant Arabidopsis thaliana. Mutagenesis 1, 107–109 [cyt. za: *Jabłoński* 2001].

Guttenplan J.B. (1989). An important role for cytosol in the microsomal metabolism of *N*-nitrosodimethylamine to a mutagen: evidence for two different mutagenic metabolites. Cancer Lett. 47(1-2), 63–67 [cyt. za: CCRIS 2010].

Guttenplan J.B. (1993). Effects of cytosol on mutagenesis induced by *N*-nitrosodimethylamine, *N*-nitroso-methylurea and alpha-acetoxy-N- nitrosodimethylamine in different strains of *Salmonella*: evidence for different ultimate mutagens from *N*-nitrosodimethylmine. Carcinogenesis 14(5), 1013–1019 [cyt. za: CCRIS 2010].

Haas H., Mohr U., Küger F.W. (1973). Comparative studies with different doses of *N*-nitrosomorpholine, *N*-nitrosopiperidine, *N*-nitrosomethylurea and dimethylnitrosamine in Syrian golden hamsters. J. Nat. Cancer Inst. 51, 1295–1301 [cyt. za: IARC 1978; MAK 1987].

Hadjiolov D., Markow D. (1973). Fine structure of heamangioendothelial sarcomas in the rat liver induced with *N*-nitrosodimethylamine. Arch. Geschwulstforsch. 42, 120–126 [cyt. za: ECETOC 1990; IARC 1978].

Haggerty H.G., Holsapple M.P. (1990). Role of metabolism in dimethylnitrosamine-induced immunosuppression: a review. Toxicology 63(1), 1–23.

Hamilton A., Hardy H.L. (1974). Industrial toxicology. 3rd ed. Publ. Science Group, Inc. Acron, MA, 311 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Hamilton C.M., Dabbs J.E., Cunningham G.D., Vernett L.A., Mirsalis J.C., Snyder R.R. (1997). Evaluation of positive controls for the *in vitro* unscheduled DNA synthesis assay using hepatocytes from induced (Aroclor 1254) and uninduced male cynomolgus monkey. Environ. Mol. Mutagen. 30(3), 354–358 [cyt. za: CCRIS 2010].

Hard G.C., Butler W.M. (1970). Toxicity of dimethylnitrosamine for the rat testis. J. Path. 102, 201–207.

Heath D.F. (1962). The decomposition and toxicity of dialkylnitrosamines in rats. Biochem. J. 85, 72–91.

Heath D.F., Magee P.N. (1962). Toxic properties of dialylnitrosamines and some related compounds. Br. J. Ind. Med. 19, 276–282.

Herrold K.M. (1967). Histogenesis of malignant liver tumors induced by dimethylnitrosamine. An experimental study in Syrian hamsters. J. Nat. Cancer Inst. 39(6), 1099–1111 [cyt. za: HSDB 2017; IARC 1978].

Hoch-Ligeti C., Argus M.F., Arcos J.C. (1968). Combined carcinogenic effects of dimethylnitrosamine and 3-methylcholanthrene in the rat. J. Nat. Cancer Inst. 40, 535–549 [cyt. za: IARC 1978].

Holsapple M.P., Bick P.H., Duke S.S. (1985). Effects of *N*-nitrosodimethylamine on cell-mediated immunity. J. Leukoc. Biol. 37(4), 367–381 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Holsapple M.P., Tucker A.N., McNermey P.J., White K.L. (1984). Effects of *N*-nitrosodimethylamine on humoral immunity. J. Pharmacol. Exper. Ther. 229(2), 493–500.

Homburger F., Handler A.M., Soto E., Hsuch S.S., Van Dongen C.G., Russfield A.B. (1976). Adenocarcinoma of the glandular stomach following 3-methylcholanthrene, *N*-nitrosodiethylamine feeding in carcinogen-susceptible inbred Syrian hamsters. J. Nat. Cancer Inst. 57, 141–144 [cyt. za: IARC 1978].

HSDB (2017). Hazardous Substances Data Bank – komputerowa baza danych. *N*-nitrosodimethylamine. National Library of Medicine. Bethseda, Maryland [dostęp: 25.07.2017].

IARC (1978). Monographs on the evaluation on the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some *N*-nitroso compounds 17, 125–175.

IARC (2015). List of classifications (Klasyfikacja czynników rakotwórczych).

IARC (1981). Monographs on the Evaluation on the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Wood, Leather and some associated industries 25.

IFA (2017). GESTIS International Limit Values. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. GESTIS International Limit Value [pdf]. [http://limit-value.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste.aspx; dostęp: maj 2017].

Ii J., Cardesa A. Patil K., Althoff J., Pour P. (1976). Comparative studies of neoplastic response to a single dose of nitroso compounds. Z. Krebsforsch. 86, 165–170 [cyt. za: IARC 1978; MAK 1987].

Ito N. (1973). Experimental studies on tumours of the urinary system of rats induced by chemical carcinogens. Acta Path. Jap. 23, 87-105 [cyt. za: IARC 1978].

Jabłoński J. (2001). N-Nitrozodimetyloamina – znaczenie toksykologiczne [N-Nitrosodimethylamine--toxicologic significance]. Post. Hig. Med. Dośw. [Advances in Hygiene and Experimental Medicine] 55(2), 319–337.

Jabłoński J., Moniuszko-Jakoniuk J., Sieńko D. (1995). Nitrozoaminy [Nitrosamines]. Med. Pr. 46(1), 67–74.

Jacobson K.H., Wheelwright M.J., Clem J.H., Shannon R.N. (1955). Studies on the toxicology of N-nitroso-dimethylamine vapor. Arch. Ind. Health 12, 612–622 [cyt. za: ECETOC 1990]

Johansson E.B., Tjälve H. (1978). The distribution of 14C-dimethylnitrosamine in mice. Autoradiographic studies in mice with inhibited and noninhibited dimethylnitrosamine metabolism and a comparison with the distribution of 14C-formaldehyde. Toxicol. Appl. Pharmacol. 45, 565–575 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Jönsson L.S., Lindh C.H., Bergendorf U., Axmon A., Littorin M., Jönsson B.A.G. (2009). N-Nitrosamines in the southern Swedish rubber industries – exposure, health effects, and immunologic markers. Scand. J. Work. Environ. Health 35(3), 203–211.

Kawanishi T., Ohno Y., Takahashi A., Takanaka A., Kasuya Y., Omori Y. (1984). Nature of N-nitroso-dimethylamine demethylase in hepatic microsomes of rats. Arch. Toxicol. 56, 7–11 [cyt. za: *Jabłoński* 2001].

Keefer L.K., Anjo T., Heur Y.H. (1987). Potential for metabolic deactivation of carcinogenetic N-nitroso-dimethyalmine in vivo. IARC Sci. Publ. No. 84, 113–116 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Keefer L.K., Lijinsky W., Garcia H. (1973). Deuterium isotope effect on the carcinogenicity of dimethylnitrosamine in rat liver. J. Nat. Cancer Inst. 51(1), 299–302 [cyt. za: DECOS 1999; MAK 1987].

Kim K.R., Lee S.J., Seo J.K., Shon M.Y., Sung N.J. (2002). The formation of N-nitrosamine in soy sauce, soybean paste and beer under simulated gastric digestion. J. Korean Soc. Food Sci. Nutr. 31, 378–383 [cyt. za: *Park* i in. 2015].

Kim S.H., Park K.Y., Suh M.J. (1991). Mutagenicity of N-nitrosodimethylamine in Salmonella/microsome assay and the effect of Vitamin C on the formation of N-nitrosodimethylamine. Han'guk Yongyang Siklyong Hakhoechi 20(3), 260–265 [cyt. za: CCRIS 2010].

Klein R.G., Janowsky I., Pool-Zobel B.L., Schmezer P., Hermann R., Amelung F, Spiegelhalder B., Zeller W.J. (1991). Effects of long term inhalation of N-nitrosodimethylamine in rats. IARC Sci. Publ. No. 105, 322–328.

Klein R.G., Janowsky I., Schmezer P., Hermann R., Spiegelhalder B., Zeller W.J. Pool B.L. (1989). Effect of long-term inhalation of N-nitroso-dimethylamine (NDMA) and SO2/NOx in rats. Exp. Pathol. 37, 273–280.

Klein R.G., Schmezer P. (1984). Quantitative measurement of the exhalation rate of volatile N-nitrosamine in inhalation experiments with anesthetized Sprague-Dawley rats. IARC Sci. Publ. No. 57, 513–517 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Koehl W., Eisenbrands G. (1999). N-Nitroso compounds [In:] H. Marquardt, S.G. Schäfer, R. McClellan, F. Welsch. Toxicology. Chapter 31. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto, Academic Press, 743–754.

Koppang N., Rimeslatten H. (1976). Toxic and carcinogenic effects of nitrosodimethylamine in mink. IARC Sci. Publ. No. 14, 443–452 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Kowalewski K., Todd E.F. (1971). Carcinoma of the gallbladder induced in hamsters by insertion of cholesterol pellets and feeding dimethylnitrosamine. Proc. Soc. Exp. Biol. 136, 482–486 [cyt. za: IARC 1978].

Kuwahara A., Otsuka H., Nagamatsu A. (1972). Induction of hemanogiomatous lesions with dimethylnitrosamine: influence of route of administration and strain of mice. Gann 499–502 [cyt. za: IARC 1978; Public Health Goal… 2006].

Kyrtopoulos S.A., Anderson L.M., Chhabra S.K., Souliotis V.L., Pletsa V., Valavanis C., Georgiadis P. (1997). DNA adducts and the mechanism of carcinogenesis and cytotoxicity of methylating agents of environmental and clinical significance. Cancer Detect. Prev. 21, 391–405 [cyt. za: *Jabłoński* 2001].

KZŚ, Kryteria Zdrowotne Środowiska (1986). Azotany, azotyny i związki nitrozowe. Warszawa, PZWL.

Le Page R.N., Christie G.S. (1969a). Induction of liver tumours in the rabbit by feeding dimethyl-nitrosamine. Brit. J. Cancer 23, 125–131.

Le Page R.N., Christie G.S.M. (1969b). Induction of liver tumours in the guinea pig by feeding dimethylnitrosamine. Pathology 1, 49–56 [cyt. za: IARC 1978].

Lechevrel M., Wild C.P. (1997). Absence of a differential induction of cytochrome p-450 2E1 by different alcoholic beverages in rats: implications for the etiology of human oesophageal cancer. Arch. Toxicol. 71, 690–695 [cyt. za: *Jabłoński* 2001].

Lee E.S., Shin M.O., Yoon S., Moon J.O. (2010). Resveratrol inhibits dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. Arch. Pharm. Res. 33(6), 925–932.

Lee V.M., Cameron R.G., Archer M.C. (1998). Zonal location of compensatory hepatocyte proliferation following chemi-

cally induced hepatotoxicity in rats and humans. Toxicol. Pathol. 26, 621–627.

Lewis R.J. (2004). Sax's dangerous properties of industrial materials. 11th ed. Vol. 3. Willey Interscience, A John Wiley & Sons, Inc. Publication, 2709–2710.

Lijinsky W. (1987). Structure-activity relations in carcinogenesis by *N*-nitroso compounds. Cancer Metastis Rev. 6, 301–356 [cyt. za: ECETOC 1990].

Lijinsky W. (1992). Chemistry and biology of *N*-nitroso compounds. UK, Cambridge, Cambridge University Press, [cyt za: *Clapp* i in. 2012].

Lijinsky W. (1999). *N*-Nitroso compounds in the diet. Mutat. Res. 443, 129–138.

Lijinsky W., Kovatch R.M., Riggs C.W. (1987). Carcinogenesis by nitrosodialkylamines and azoxyalkanes given by gavage to rats and hamsters. Cancer Res. 47, 3968–3972.

Lijinsky W., Reuber M.D. (1981). Comparative carcinogenesis by some aliphatic nitrosamines in Fischer rats. Cancer Lett. 14, 297–302 [cyt. za: ECETOC 1990; Public Health Goal… 2006].

Lijinsky W., Reuber M.D. (1984). Carcinogenesis in rats by nitrosodimetyloamine and other nitrosomethylalkylamines at low doses. Cancer Lett. 22(1), 83-88 [cyt. za: ECETOC 1990; Public Health Goal… 2006].

Lilly L.J., Bahner B., Magee P.N. (1975). Chromosome aberrations induced in rat lymphocytes by *N*-nitroso compounds as a possible basis for carcinogen screening. Nature 258, 611–612 [cyt. za: IARC 1978].

Liu Y.X., Guttenplan J.B. (1992). Mutational specificities of *N*-nitrosamines in a host-mediated assay: comparison with direct-acting *N*-nitroso compounds in vitro and an approach to deducing the nature of ultimate mutagens *in vivo*. Mol. Carcinog. 6(4), 232–237 [cyt. za: CCRIS 2010].

Lorr N.A., Miller K.W., Chung H.R., Yang C.S. (1984). Potentiation of the hepatotoxicity of *N*-nitroso-dimethylamine by fasting, diabetes, acetone, and isopropanol. Toxicol. Appl. Pharmacol. 73(3), 423-431 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Lotlikar P.D., Baldy W.J., Dwyer E.N. (1975). Dimethylnitrosamine demethylation by reconstituted liver microsomal cytochrome P-450 enzyme system. Biochem. J. 152, 705–708 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Loveday K.S., Lugo M.H., Resnick M.A., Anderson B.E., Zeiger E. (1989). Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in chinese hamster ovary cells *in vitro*: II. Results with 20 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 13(1), 60–94 [cyt. za: CCRIS 2010].

Ma F., Zhang Z., Jiang J., Hu J. (2015). Chromium(VI) potentiates the DNA adducts (O^6-methylguanine) formation of *N*-nitrosodimethylamine in rat: implication on carcinogenic risk. Chemisphere 139, 256–259.

Maduagwu E.N., Bassir O. (1980). A comparative assessment of toxic effects of dimethylnitrosamine, six different species. Toxicol. Appl. Pharmacol. 53, 211–219.

Magee P.N. (1956). Toxic liver injury. The metabolism of dimethylnitrosamine. Biochem. J. 64, 676–682.

Magee P.N., Farber E. (1962). Toxic liver injury and carcinogenesis. Methylation of rat-liver nucleic acids by dimethylnitrosamine in vivo. Biochem. J. 83, 114–124.

Magee P.N., Hultin T. (1962). Toxic liver injury cad carcinogenesis. Methylation of protein of rat-liver slices by dimethylnitrosamine in vitro. Biochem. J. 83, 106–114.

Magge P.N., Barnes J.M. (1956). The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylnitrosamine. Br. J. Cancer 10, 114–122.

MAK (1987). *N*-Nitrosamines. Classification/MAK value. DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, Occupational Toxicants, Critical data evaluation of MAK values and classification of carcinogens, Vol. 1. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Federal Republic of German, 1991. *N*-Nitrosamines MAK Value Documentation.

MAK (2016). List of MAK and Bat values 2016. Permanent Senate Commission for the investigation of health hazard of chemical compounds in the work area. Report 52. https:// onlinelibrary.willey.com/doi/10.1002/9783527805983.ch2/pdf [list of substances, pdf], [dostęp: maj 2017].

Maling H.M., Stripp B., Sipes I.G., Highman B., Saul W., Williams M.A.. (1975). Enhanced hepatotoxicity of carbon tetrachloride, thioacetamide, and dimethylnitrosamine by preatment of rats with ethanol and some comparisons with potentiation by isopropanol. Toxicol. Appl. Pharmacol. 33(2), 291–308 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Matsushima T., Hayashi M., Matsuoka A., Ishidate M., Miura K.F., Shimizu H., Suzuki Y., Morimoto K.,. Ogura, Mure K., Koshi K., Sofuni T. (1999). Validation of the in vitro micronucleus test in a chinese hamster lung cell line (CHL/IU). Mutagenesis 14(6), 569–580 [cyt. za: CCRIS 2010].

McCracken, M.D., Bottoms G..D, Carlton W.W. (1973). Tumorigenesis of dimethylnitrosamine in the Pekin duck (Abstract No. 23). Toxicol. Appl. Pharmacol. 25, 447–448 [cyt. za: IARC 1978].

McLean A.E.M., Magge P.N. (1970). Increased renal carcinogenesis by dimethylnitrosamine in protein deficient rats. Br. J. Exp. Path. 51, 587–590 [cyt. za: IARC 1978].

McLean E., Bras G., McLean A.E.M. (1965). Vonous occlusions in the liver following dimethylnitrosamine. Br. J. Exp. Pathol. 46(3), 36–37.

Mirvish S.S. (1995). Role of *N*-nitroso compounds (NOC) and *N*-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposure to NOC. Cancer Lett. 93, 17–48.

Mitch W.A., Sharp J.O., Trussell R.R., Valentine R.L., Alvarez-Cohen L., Sedlak D.L. (2003). *N*-Nitroso-dimethylamine as a drinking water contaminant: a review. Environ. Eng. Sci. 20(5), 389-404 [cyt. za: Public Health Goal… 2006].

Mitchell A.D., Casciano D.A., Meltz M.L., Robinson D.E., San R.H.C., Williams G.M., von Halle E.S. (1983). Unscheduled DNA synthesis tests: a report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat. Res. 123, 363–410 [cyt. za: CCRIS 2010].

Miyazaki K., Lu M.D., Nakayama F. (1990). Unscheduled DNA synthesis after treatment with 20-methyl-cholanthrene and *N*-nitrosodimethylamine in primary culture of human gallbladder epithelial cells. Mutat. Res. 235(2), 81–84 [cyt. za: CCRIS 2010].

Mohr U., Haas H., Hlfrich J. (1974). The carcinogenic effects of dimethylnitrosamine and nitrosomethyl urea in European hamsters (*Cricetus cricetus L.*). Brit. J. Cancer 29, 359-364. [cyt. za: IARC 1989].

Moiseev G.E., Benemansky V.D. (1975). [The carcinogenic activity of low concentrations of nitrosodimethylamine in inhalation]. Vopr. Onkol. 21(6), 107–109 [cyt. za: DECOS 1999; ECETOC 1990; IARC 1978; *Klein* i in. 1991; MAK 1987; Toxicolological Profile 1989].

Monorca S., Feretti D., Zanardini A., Moretti M., Villarini M., Spiegelhalder B., Zerbini I., Gelatti U., Lebbolo E. (2001). Monitoring airborne genotoxicants in the rubber industry using genotoxicity tests and chemical analyses. Mutat. Res. 490(2), 159–169.

Montesano R., Mohr U., Magee P.N., Hilfrich H., Haas H. (1974). Additive effect in the induction of kidney tumours in rats treated with dimethylnitrosamine and ethylmethanesulphonate. Br. J. Cancer 29, 50–58.

Mori Y., Imura K., Hirano K. (1993). *N*-Benzylimidazole a potent inducer of rat liver enzymes involved in mutagenic activation of various carcinogens. Mutat. Res. 302(2), 129–133 [cyt. za: CCRIS 2010].

Mostafa M.H., El-Bassiouni E.A., El-Sewedy S.M., Tawfic T., El-Sebae A.H. (1983). Influence of pretreatment with various insecticides on the N-demethylation of dimethylnitrosamine. Environ. Res. 32(1), 57–61 [cyt. za: HSDB 2017].

Movelle T., Bouchikhi B., Debry G. (1991). The occurrence of volatile *N*-nitrosamines in French foodstuffs. Food Chem. 42, 321–338 [cyt. za: *Park* i in. 2015].

Murphy G.P., Mirand E.A., Johnson G.S., Schmidt J.D., Scott W.W. (1966). Renal tumors induced by a single dose of dimethylnitrosamine: morphologic, functional, enzymatic, and hormonal characterization. Incest. Urol. 4, 39–56 [cyt. za IARC 1978].

Mwanza T., Miyamoto T., Okumura M., Kadosawa T., Fujinaga T. (1997). Ultrasonography, biochemical and hematological profiles In liver disease caused by intravenous administration of dimethylnitrosamine in dogs. Jpn. J. Vet. Res. 45(3), 153–161.

Natarajan A.T., Tates A.D., Van Buul P.P.W., Meijers M., De Vogel N. (1976). Cytogenetic effects of mutagens/carcinogens after activation in a microsomal system *in vitro*. I. Induction of chromosome aberration and sister chromatide exchanges by diethylnitrosamine (DEN) and dimethylnitrosamine (DMN) in CHO cells in the presence of rat-liver microsomes. Mutat. Res. 37, 83–90 [cyt. za: IARC 1978].

Ng W.L., Fong L.Y.Y., Newborne P.M. (1984). Forestomach aquamous papillomas in the rat: effect of dietary zinc deficiency on induction. Cancer Lett. 22, 329–332 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Noronha R.F.X., Goodall C.M. (1972). Nasal tumours in starved rats injected once with dimethylnitrosamine. N. Z. Med. J. 75, 374–375 [cyt. za: IARC 1978].

Noronha R.F.X., Goodall C.M. (1976). Enhancement of hepatic and renal tumorigenesis in thyroidectomized NZR/Gd rats treated with dimethylnitrosamine. J. Surg. Oncol. 8, 539–550 [cyt. za: IARC 1978].

Nowak A., Libudzisz Z. (2008). Kancerogeny w przewodzie pokarmowym człowieka. Żywność. Nauka. Technologia. Jakość 4(59), 9–25.

Oury B., Limasset J. Protois J. (1997). Assessment of exposure to carcinogenic *N*-nitrosamines in the rubber industry. Int. Arch. Occup. Environ. Health 70(4), 261–271.

Paolini M., Sapigni E., Hrelia P., Scotti M., Morotti M., Cantelli-Forti G. (1991). Wide spectrum detection of precarcinogens in short-term bioassays by simultaneous superinduction of multiple forms of cytochrome P450 isoenzymes. Carcinogenesis 12(5), 759–766 [cyt. za: CCRIS 2010].

Park J., Seo J., Lee J. Kwon H. (2015). Distribution of seven *N*-nitrosamines in food. Toxicol. Res. 31(3), 279–288.

Pedal I., Besserer K., Goerttler K., Heymar B., Mittmeyer H.J., Oehmichen M., Schmahl D. (1982). Fatal nitrosamine poisoning. Arch. Toxicol. 50(2), 101–112 [cyt. za: *Jabłoński* 2001].

Pegg A.E. (1980). Metabolism of *N*-nitrosodimethylamine. IARC Publ. Sci. No 27, 3–22.

Peto R., Gray R., Brantom P., Grasso P. (1991). Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of *N*-nitrozodiethylamine or *N*-nitrosodimethylamine. Cancer Res. 51, 6452–6469.

Phillips J.C., Lake B.G., Heading C.E., Gangolli S.D., Lloyd A.G. (1975). Studies on the metabolism of dimethylnitrosamine in the rat. I. Effect of dose, route of administration and sex. Food Cosmet. Toxicol. 13(2), 203–209 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Phillipson C.E., Ioannides C. (1984). A comparative study of the bioactivation of nitrosamines to mutagens by various animal species including man. Carcinogenesis 5(8), 1091–1094 [cyt. za: CCRIS 2010].

Pound A.W., Lawson T.A., Horn L. (1973). Increased carcinogenic action of dimethylnitrosamine after prior administration of carbon tetrachloride. Br. J. Cancer 27, 451–459.

Propping P., Röhrborn G., Buselmaier W. (1972). Comparative investigations on the chemical induction of point mutations and dominant lethal mutations in mice. Mol. Gen. Genet. 117, 197–209 [cyt. za: IARC 1978].

Public Health Goal for *N*-nitrosodimethylamine in drinking water (2006). Raport przygotowany przez Pesticide and Environmental Branch Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency [https://oehha.ca.gov/media/dowloads/water/chemicals/phg/122206N-Nitrozodimetyloaminaphg_0.pdf].

Raabe O.G. (1986). Inhalation uptake of selected chemical vapors at trace levels. Report to California State Air Resources Board, Sacramento. NTIS PB86-209863 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Ragga-Tabu C., Sleight D. (1992). Sequential study in rats of nasal and hepatic lesions induced by N-nitrosodimethylamine and N-nitrosopyrrolidine. Fundam. Appl. Toxicol. 19, 147–156.

Reh B., Fajen J. (1996). Worker exposures to nitrosamines in a rubber vehicle sealing plant. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 57(10), 918–923 [cyt. za: *van Bruggen* i in. 2007].

Reznik G. (1975). The carcinogenic effect of dimethylnitrosamine on the Chinese hamster (*Cricetulus griseus*). Cancer Lett. 1, 25–28 [cyt. za: IARC 1978].

Reznik G., Mohr U., Kmoch M. (1976). Carcinogenic effects of different nitroso-compounds in Chines hamster. I. Dimethylnitrosamine and *N*-diethylnitrosamie. Br. J. Cancer 33, 411–418.

Rogaczewska T., Wróblewska-Jakubowska J.K. (1996). Narażenie zawodowe na *N*-nitrozoaminy w przemysle opon samochodowych [Occupational exposure to *N*-nitrosamine in the production of automobile tires]. Med. Pr. 47(6), 569–575 [cyt. za: *van Bruggen* i in. 2007].

Roszczenko A., Jabłoński J., Moniuszko-Jakoniuk J. (1996). Wpływ *N*-nitrozodimetyloaminy na aktywność wybranych enzymów w surowicy krwi szczura. Med. Pr. 47(1), 49–53.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 (tzw. rozporządzenie CLP). Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm. [Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006].

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2017). *N*-Nitrosodimethylamine. National Institutes for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio.

Rumruen K., Pool B.L. (1984). Metabolic activation capabilities of S9 and hepatocytes from uninduced rats to convert carcinogenic *N*-nitrosamines to mutagens. Mutat. Res. 140(2-3), 147–153 [cyt. za: CCRIS 2010].

Sawada S., Asakura S., Daimon H., Furihata C. (1995). Comparison of autoradiography, liquid scintillation counting and immunoenzymatic staining of 5-bromo-2'-deoxyuridine for measurement of unscheduled DNA synthesis and replicative DNA synthesis in rat liver. Mutat. Res. 344(3,4), 109–116 [cyt. za: CCRIS 2010].

Selden J.R., Dolbeare F., Clair J.H., Miller J.E., McGettigan K., Dijohn J.A., Dysart G.R., Deluca J.G. (1994). Validation of a flow cytometric *in vitro* DNA repair (UDS) assay in rat hepatocytes. Mutat. Res. 315(2), 147–167 [cyt. za: CCRIS 2010].

Sen N.P. (1972). The evidence for the presence of dimethylnitrosamine in mest products. Food Cosmet. Toxicol. 10, 219–223 [cyt. za: KZŚ 1986].

Skaare J.U., Nafstad I. (1978). Interaction of vitamin E and selenium with the hepatotoxic agent dimethylnitrosamine. Acta Pharmacol. Toxicol. 43(2), 119–128 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Smetanin E.E. (1971). [On transplacental blastomogenic effect of dimethylnitrosamine and nitrosomethylurea]. Vopr. Onkol. 17, 75–81 [cyt. za: IARC 1978; Public Health Goal… 2006], [publication in Russian].

Souliotis V.L., Henneman J.R., Reed C.D., Chhabra S.K., Diwan B.A., Anderson L.M., Kyrtopoulos S.A. (2002). DNA adducts and liver DNA replication in rats during chronic exposure to N-nitrosodimethylamine (NDMA) and their relationships to the dose-dependence of NDMA hepatocarcinogenesis. Mutat. Res. 500, 75–87.

Souliotis V.L., van Delft J.H., Steenwinkel M.J., Baan R.A., Kyrtopoulos S.A. (1998). DNA adducts, mutant frequencies and mutation spectra in lambda lacZ transgenic mice treated with *N*-nitrosodimethylamine. Carcinogenesis 19, 731–739 [cyt. za: *Jabłoński* 2001].

Spiegelhalder B. (1983). Carcinogens in the workroom air in the rubber industry. Scand. J. Work. Environ. Health 9 (Suppl. 2), 15–25.

Spiegelhalder B., Eisenbrand G., Preussmenn R. (1982). Urinary excretion of *N*-nitrosamines in rats and human. IARC Sci. Publ. No. 41, 443–449.

Spiegelhalder B., Preussman R. (1982). Nitrosamines and rubber. IARC, Sci. Publ. 41, 231–243.

Stenback F., Ferrero A., Montesano R., Shubik P. (1973). Synergistic effect of ferric oxide on dimethylnitrosamine carcinogenesis in the Syrian golden hamster. Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol. 79(1), 31–38.

Suzuki H., Ikeda N., Kobayashi K., Terashima Y., Shimada Y., Suzuki T., Hagiwara T., Hatakeyama S., Nagaoka K., Yoshida J., Saito Y., Tanaka J., Hayashi M. (2005). Evaluation of liver and peripheral blood micronucleus assays with 9 chemicals using young rats. Mutat. Res. 583(2), 133–145 [cyt. za: CCRIS 2010].

Swann P.F., Magee P.N. (1968). Nitrosamine – induced carcinogenesis. The alkylation of nucleic acids of the rat by *N*-methyl-*N*-nitrosourea, dimethylnitrosamine, dimethyl sulphate and methyl methanesulphonate. Biochem. J. 110, 39–47.

Szymczyk I., Starzyński Z., Szymczak W. (1996). *N*-Nitrozodimetyloamina. Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynników Rakotwórczych. Zeszyt 2. Łódź, IMP [publication in Polish].

Tates A.D., Neuteboom I., de Vogel N., den Engelse L. (1983). The induction of chromosomal damage in rat hepatocytes and lymphocytes. I. Time-dependent changes of the clastogenic effects of diethylnitrosamine, dimethylnitrosamine and ethyl methanesulfonate. Mutat. Res. 107(1), 131–151 [cyt. za: HSDB 2017].

Terracini B., Magee P.N., Barnes J.M. (1967). Hepatic pathology in rats on low dietary levels of dimethylnitrosamine. Brit. J. Cancer 21, 559–565.

Terracini B., Palestro G., Giglirdi R., Montesano R. (1966). Carcinogenicity of dimethylnitrosamine in Swiss mice. Brit. J. Cancer 20, 871–876.

Terracini B., Testa M.C., Carbral J.R., Day N. (1973). The effecys of long-term feeding of DDT to BALB'c mice. Int. J. Cancer 11(3), 747–764 [cyt. za: Public Health Goal… 2006].

The Merck Index – An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals (2001). [ed.] M.J. O'Neil. 13th ed. Whitehouse Station, NJ, Merck and Co., Inc., 1189.

Tinwell H., Lefevre P.A., Ashby J. (1994). Mutation studies with dimethylnitrosamine in young and old lac I transgenic mice. Mutat. Res. 307(2), 501–508 [cyt. za: CCRIS 2010].

Tomatis L., Cefis F. (1967). The effects of multiple and single administration of dimethyl-nitrosamine to hamsters. Tumori 53, 447–462 [cyt. za: HSDB 2017; IARC 1978].

Toth B., Magee P.N., Shubik P.H. (1964). Carcinogenesis study with dimethylnitrosamine administered orally to adult and subacutaneously to newborn BALB/c mice. Cancer Res. 24, 1712–1721.

Toth B., Shubik P. (1967). Carcinogenic in AKR mice injected at birth with benzo(a)pyrene and dimethylnitrosamine. Cancer Res. 27, 43–51.

Toxicological Profile (1989). Toxicological profile for *N*-nitrosodimethylamine. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). U.S. Public Health Service in collaboration with U.S. Environmental Protection Agency (EPA). December 1989.

TRGS 910 (2014). The Technical Rules for Hazardous Substances (TRGS). Annex 1: Substance-specific values for carcinogenic substances classified as category 1A or 1B according t CLP Regulation or TRGS 905. Table 1: List of substance--specific acceptable and tolerable concentrations [dostęp: 03.10.2017; www.baua.de].

Tricker A.R., Preussmann R. (1991). Carcinogenic *N*-nitrosamines in the diet: occurence, formation, mechanism and carcinogenic potential. Mut. Res. 259, 277–289 (cyt. za: *Nowak, Libudzisz* 2008).

US EPA (1980). Ambient water quality criteria doc: Nitrosamines, p.C-32. EPA-440/5-80-064 (cyt. za: HSDB 2017).

Valentin-Severin I., Thybaud V., Le Bon A.M., Lhuguenot J.C., Chagnon M.C. (2004). The autoradiographic test for unscheduled DNA synthesis: a sensitive assay for the detection of DNA repair in the HEPG2 cell line. Mutat. Res. 559(1-2), 211–217 [cyt. za: CCRIS 2010].

*van Bruggen M., van Putten E.M., Janssen P.C.J.M. (*2007). Nitrosamines released from rubber crumb. RIVM report 60930002/2007 [www.rivm.nl/Onderwerpen/R/Rubbergranulaat/Eerder_onderzoek_rubbergranulaat/RIVM_609300002_2007_ven_Bruggen.org].

Vendemiale G., Grattagliano I., Caruso M.L., Serviddio G. (2001). Increased oxidative stress in dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in the rat: effect of *N*-acetylcysteine and interferon-α. Toxicol. Appl. Pharmacol. 175, 130–139.

Vesselinovitch S.D. (1969). The sex dependent difference in the development of liver tumours in mice administered dimethylnitrosamine. Cancer Res. 29(5), 1024–1027.

Wade G.G., Mandel R., Ryser H.J.-P. (1987). Marked synergism of dimethylnitrosamine carcinogenesis in rats exposed to calcium. Cancer Res. 47, 6606–6613.

Watanabe S., Kamiguchi Y. (2001). Chromosome analysis of human spermatozoa following *in vitro* exposure to cyclophosphamide, benzo(a)pyrene and *N*-nitrosodimethylamine in the presence of rat liver S9. Mutat. Res. 491, 57–63.

Encyclopedia of Toxicology (1998). [ed.] P.O. Wexler. *N*--Nitrosodimethylamine. Vol. 2, F-P, Academic Press. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto, 429–430.

Wróblewska-Jakubowska K., Brzeźnicki S., Rogaczewska T. (1990). Ocena narażenia zawodowego na związki toksyczne w wybranym zakładzie produkcji opon samochodowych. Sprawozdanie z realizacji tematu CPBR 11.11.62 [dane niepublikowane], [cyt. za: *Szymczyk* i in. 1996], [upublished data in Polish].

Yamane Y., Sakai K., Umeda T., Murata N., Ishizeki S., Ogihara I., Takahashi A., Iwasaki I., Ide G. (1984). Suppressive effect of cupric acetate on DNA alkylation, DNA synthesis and tumorigenesis in the liver of dimethylnitrosamine-treated rats. Gann 75(12), 1062–1069 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Yamazaki H., Inui Y., Yun C.H., Guengerich F.P., Shinada T. (1992). Cytochrome p-450 2E1 and 2A6 enzymes as major catalysis for metabolic activation of *N*-nitrosodialkylamines and tobacco-related nitrosamines in human liver microsomes. Carcinogenesis 13, 1789–1794 [cyt. za: *Jabłoński* 2001].

Yoo J.H., Ning S.M., Patten C.J. Yang C.S. (1987). Metabolism and activation of *N*-nitrosodimethylamine by hamster and rat microsomes: comparative study with weanling and adult animals. Cancer Res. 47, 922–998 [cyt. za: *Jabłoński* 2001].

Yoo J.-S.H., Guengerich F.P., Yang C.S. (1988). Metabolism of *N*-nitrosodialkylamines by human liver microsomes. Cancer Res. 88, 1499–1505 [cyt. za: Toxicological Profile 1989].

Zak F.G., Holzer J.H., Singer E.J., Popper H. (1959). Renal and pulmonary tumors in rats fed dimethylnitrosamine. Cancer Res. 20, 96–99.

Zielenska M., Guttenplan J.B. (1987). Effects of UV repair, error-prone repair and critical site of mutation on mutagenesis induced by *N*-nitrosamines. Mutat. Res. 180(1), 11–20 [cyt. za: CCRIS 2010].

Adres do korespondencji/Contact details:
dr hab. ELŻBIETA BRUCHAJZER, adiunkt UM
e-mail: elzbieta.bruchajzer@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA *N*-NITROZODIMETYLOAMINĘ

dr hab. n. med. Marta Wiszniewska
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i skórę.
Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubina, poziom elektrolitów we krwi (jonogram) i czas protrombinowy (PT).

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i skórę.
Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubina, poziom elektrolitów we krwi (jonogram) i czas protrombinowy (PT).
Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i skórę.
Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubina, poziom elektrolitów we krwi (jonogram) i czas protrombinowy (PT)

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 dla prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Narządem krytycznym podczas pracy w narażeniu na *N*-nitrozodimetyloaminę jest wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na *N*-nitrozodimetyloaminę są:
- istotne zaburzenie funkcji wątroby,
- przewlekłe stany zapalne skóry.

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.
Ze względu na potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi w narażeniu na *N*-nitrozodimetyloaminę nie wolno zatrudniać: kobiet w ciąży, kobiet karmiących piersią i pracowników młodocianych.
Pracownicy powinni być informowani o potencjalnym działaniu rakotwórczym *N*-nitrozodimetyloaminy.