

prof. dr hab. JADWIGA A. SZYMAŃSKA
dr BARBARA FRYDRYCH
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

2-Toliloamina

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 3 mg/m³
NDSCh: -
NDSP: -
DSB: 2% MetHb
Sk: substancja wchłaniająca się przez skórę
I - substancja o działaniu drażniącym
Rakotw. Kat. 2

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 8.10.2004
Weryfikacja dokumentacji: 13.04.2005
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 23.06.2006

Słowa kluczowe: 2-toliloamina, narażenie zawodowe, działanie rakotwórcze, NDS, DSB.

Key words: 2-toliloamine, occupational exposure, carcinogenicity, OEL, BEI.

2-Toliloamina (*o*-toluidyna, CAS: 95-53-4) jest bezbarwną lub bladożółtą oleistą cieczą przypominającą zapachem anilinę i otrzymywaną przez redukcję nitrotoluenu. 2-Toliloaminę stosuje się m.in. do wytwarzania barwników, chemikaliów, farmaceutyków i pestycydów. Narażenie zawodowe może być związane z jej produkcją i wykorzystaniem.

Skutkiem ostrego zatrucia 2-toliloaminą są: methemoglobinemia, hematuria, podrażnienie nerek i pęcherza moczowego oraz zatrzymanie moczu. Według danych z piśmiennictwa 30-minutowe narażenie na 2-toliloaminę o stężeniu 176 mg/m³ jest przyczyną wystąpienia objawów ostrego zatrucia, natomiast narażenie na 2-toliloaminę o stężeniu 44 mg/m³ było przyczyną wystąpienia objawów zatrucia określanych jako łagodne. Zatruciom przewlekłym towarzyszy: wzrost stężenia methemoglobiny we krwi, hematuria oraz zmiany w pęcherzu moczowym prowadzące do powstania raka tego narządu.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych, w których zawodowe narażenie dotyczyłoby wyłącznie 2-toliloaminy.

Toksyczność ostra 2-toliloaminy dla zwierząt jest mała. Wartość DL₅₀ tej substancji mieści się w granicach 150 ÷ 840 mg/kg masy ciała. Jednorazowe narażenie zwierząt na 2-toliloaminę w

* Wartość NDS 2-toliloaminy jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia 2-toliloaminy w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2007, nr 4(54).

dużych dawkach powoduje: wzrost poziomu methemoglobiny, sinicę, anemię i zmiany w śledzionie. Wielokrotne narażenie szczurów na 2-toliloaminę podawaną drogą dożołądkową powodowało: zahamowanie przyrostu masy ciała zwierząt, zmiany w błonie śluzowej pęcherza moczowego (proliferacja, wakuolizacja, mataplazja), tworzenie depozytów barwnika w śledzionie, wątrobie i nerkach oraz zwiększoną liczbę padłych zwierząt. Objawom tym towarzyszyły: methemoglobinemia, sinica, erytopenia i retikulocytoza.

Na podstawie wyników badań mutagenności 2-toliloaminy z użyciem testów bakteryjnych wykazano, że związek ten wykazuje działanie mutagenne jedynie w obecności frakcji S9. Wyniki badań nad genotoksycznością dowodzą, że 2-toliloamina jest związkiem genotoksycznym powodującym m.in. mutacje genowe, aberracje chromosomowe, wymianę chromatyd siostrzanych i pękanie nici DNA.

2-Toliloamina indukuje powstawanie takich nowotworów u zwierząt, jak: naczyniaki, mięsaki, włókniakomięsaki, włókniakogruczolak i brodawczaki różnych narządów. Na podstawie wyników badań nad rakotwórczym działaniem 2-toliloaminy związek ten został zaklasyfikowany w Unii Europejskiej do kategorii 2. W Polsce 2-toliloamina jest zaliczana do 2. kategorii rakotwórczości.

2-Toliloamina wchłania się przez skórę i płuca. Metabolizowana jest na drodze hydroksylacji i *N*-acetylacji. Powstałe metabolity (głównie 4-amino-*m*-krezol i *N*-acetylo-amino-*m*-krezol) ulegają sprzężaniu z kwasem siarkowym oraz glukuronowym i w tej postaci są wydalane z moczem.

Mechanizm działania toksycznego 2-toliloaminy jest związany z zahamowaniem aktywności monoooksygenaz i zaburzeniem procesu detoksykacji. Powstałe w wyniku metabolizmu hydroksylowe pochodne wykazują działanie methemoglobino-twórcze.

Narażenie zawodowe na 2-toliloaminę w połączeniu z innymi aminami aromatycznymi powoduje raka pęcherza moczowego.

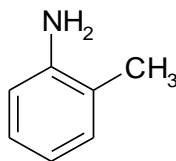
Zaproponowano przyjęcie stężenia 3 mg/m³ 2-toliloaminy za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) związku. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDSCh) 2-toliloaminy. Za wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) przyjęto poziom methemoglobiny (MetHb) wynoszący 2%. Proponuje się oznakowanie związku literami: „Sk”, „I” oraz Rakotw. Kat. 2.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-toliloaminy (Poradnik... 1974; IPCS 1998; Sax's... 2000; Patty's... 2001; ACGIH 2005; HSDB 2005):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa zwyczajowa
- nazwa chemiczna CAS

o-toluidyna
2-aminotoluen

– numer CAS	95-53-4
– numer RTECS	XU295000
– synonimy:	1-amino-2-metylobenzen; 2-amino-1-metylobenzen; 2-aminotoluen; <i>o</i> -aminotoluen; 1-metylo-2-aminobenzen; 2-metylo-1-aminobenzen; 2-metyloanilina; <i>o</i> -metyloanilina; 2-metylobenzamina; <i>o</i> -metylobenzamina; 2-toluidyna; 2-toliloamina; 2-metylobenzamina; metylo-2-aminobenzen; <i>o</i> -toluenoamina.

Klasyfikacja 2-toliloaminy jest zgodna z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674): Rakotw. Kat. 2; R45; T; R23/25; Xi; R36; N; R50, co oznacza: Rakotw. Kat. 2; R45 – substancja rakotwórcza (kategoria 2), substancje, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka; R45 – może powodować raka; T – substancja toksyczna; R23/25 – działa toksycznie przez drogi oddechowe i po połknięciu; Xi – substancja drażniąca; R36 – działa drażniąco na oczy; N – substancja niebezpieczna dla środowiska; R50 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 2-toliloaminy (Poradnik... 1974; *Welzbacher* 1998; Sax's... 2000; Paty's... 2001; The Marc... 2001; ACGIH 2005; HSDB 2005):

– wygląd	bezbarwna lub bladożółta oleista ciecz, która pod wpływem światła i powietrza zabarwia się na kolor ciemnobrązowy
– zapach	podobny do zapachu aniliny
– masa cząsteczkowa	107,17
– temperatura wrzenia	200,2 °C (ciśn. 760 mmHg; 1013 hPa)
– temperatura topnienia	(-24,4) °C, wskutek dimorfizmu może również wynosić (-16,3) °C
– temperatura zapłonu	85 °C (metoda tygła zamkniętego)
– temperatura samozapłonu	480 °C
– gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20}	0,9984 ÷ 1,004 g/cm ³ (woda = 1, w temp. 20 °C)
– gęstość par	3,69 (powietrze = 1)
– prężność par:	0,018 kPa (0,18 mbar) w temp. 20 °C, 0,043 kPa (0,43 mbar) w temp. 30 °C, 0,2 kPa (2,0 mbar) w temp. 50 °C
– współczynnik podziału oktanol/woda	Log P = 1,32
– współczynnik załamania światła n_D^{20}	1,5688 w temp. 20 °C
– rozpuszczalność w wodzie	15 g/l w temp. 20 °C
– rozpuszczalność w:	alkoholu, eterze i tetrachlorku węgla

- współczynniki przeliczeniowe
(w temp. 25 °C, ciśn. 101,3 kPa) $1 \text{ ppm} = 4,38 \text{ mg/m}^3$ i $1 \text{ mg/m}^3 = 0,229 \text{ ppm}$
(ACGIH 2005).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (*Łazariew i in. 1954; Sellers i in. 1992; Welzbacher 1998; IPCS 1999; ACGIH 2005; HSDB 2005*)

2-Toliloamina została po raz pierwszy zsyntetyzowana w Niemczech w 1844 r. i była tam produkowana komercyjnie od 1880 do 1922 r. Otrzymywana jest przez redukcję odpowiedniego nitrotoluenu.

2-Toliloamina znalazła zastosowanie:

- przy produkcji barwników jako półprodukt do wytwarzania ponad 93 barwników i pigmentów
- przy produkcji akceleratorów
- przy produkcji farb przeciwkorozyjnych
- przy wulkanizacji ogumienia
- w przemyśle farmaceutycznym do produkcji środków uspakajających i miejscowo znieczulających
- przy produkcji pestycydów
- w laboratoriach medycznych jako odczynnik chemiczny do oznaczania poziomu glukozy i hemoglobiny.

Ilościowe dane na temat produkcji 2-toliloaminy pochodzą tylko z kilku państw. W USA w 1975 r. produkcja przekroczyła 900 t, a w Wielkiej Brytanii jest produkowane średnio 6000 t rocznie, z czego 90% jest eksportowane, natomiast Japonia w znacznych ilościach związek ten importuje – w 1992 r. 610 t, a w 1993 r. 545 t.

Nie ma danych dotyczących produkcji 2-toliloaminy w Polsce.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre u ludzi

Narażenie na 2-toliloaminę o stężeniu 176 mg/m^3 trwające 30 min powoduje wystąpienie u ludzi objawów ostrego zatrucia: sinicę (ust, języka, podpaźnokciową), zawroty głowy, zaburzenia oddychania, utratę przytomności i śmierć. Natomiast w wyniku narażenia na 2-toliloaminę o stężeniu 44 mg/m^3 zaobserwowano wystąpienie łagodniejszych objawów zatrucia (autorzy nie precyzują dokładnie obserwowanych objawów), (DFG 2001). Godzinne inhalacyjne narażenie na 2-toliloaminę o stężeniu 40 mg/m^3 (40 ppm) powoduje: osłabienie, nudności, kaszel, bóle i zawroty głowy, szum w uszach oraz uczucie pieczenia twarzy, oczu i gardła (ACGIH 2005; *Szymczyk i in. 2002*).

Wśród objawów klinicznych występujących u ludzi podczas zatrucia 2-toliloaminą jako najistotniejsze wymienia się: methemoglobinemię, hematurię, podrażnienie nerek i pęcherza moczowego (ACGIH 2005). Według *Łazariewa (1954)* ostre działanie toksyczne 2-toliloaminy charakteryzuje uczucie pieczenia twarzy i silny ból głowy, krew i methemoglobina w moczu, zatrzymanie moczu, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, a czasami zaburzenia układu sercowo-naczyniowego.

Przypadek ostrego zatrucia 2-toliloaminą został opisany przez *Starcka* (1892, cyt. za DFG 2001). Podczas przenoszenia 2-toliloaminy z jednego otwartego pojemnika do innego (narażenie inhalacyjne) pracownik wykonujący tę czynność stracił przytomność, a 2-toliloamina została rozlana. Pracownik przebywał nieprzytomny w tym pomieszczeniu przez kilka godzin. U zatrutego w wydychanym powietrzu stwierdzono wysoki poziom toluidyny. Jednym z pierwszych objawów zatrucia było bolesne oddawanie moczu utrzymujące się przez 5 dni. Natomiast obecność krwi w moczu stwierdzano jeszcze po 10 dniach od wypadku (DFG 2001).

Zatrucia przewlekłe u ludzi

Zatruciom przewlekłym 2-toliloaminą towarzyszą przede wszystkim: methemoglobinemia, hematuria i uszkodzenia pęcherza moczowego, których konsekwencją jest nowotwór tego narządu. W dostępnym piśmiennictwie nie podano informacji o czasie i wielkości narażenia (*Łazariew* 1954; IARC 1982).

Po długotrwałym narażeniu (brak danych o czasie narażenia) na 2-toliloaminę o stężeniu 22 mg/m³ osoby narażone odczuwały jedynie dyskomfort (niedyspozycję). Narażenie na 2-toliloaminę o stężeniu 44 mg/m³ powodowało objawy zatrucia, a o stężeniu 176 mg/m³ obserwowano objawy ciężkiego zatrucia. Autor pracy nie podał dokładniejszych informacji o skutkach działania 2-toliloaminy (*Goldblatt* 1955).

U pracownika zatrudnionego przy produkcji 2-toliloaminy stwierdzono oligurię i hematurię. Badania wykazały uszkodzenie nabłonka pęcherza moczowego, które zostało sklasyfikowane jako podśluzówkowe zapalenie pęcherza. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia wszystkie zmiany ustąpiły (DFG 2001).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych epidemiologicznych dotyczących zawodowego narażenia na 2-toliloaminę lub jej chlorowodorek.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

2-Toliloamina jest substancją o małej toksyczności ostrej. Miarą tej toksyczności jest wartość DL₅₀, która dla tej substancji mieści się w granicach 150 ÷ 840 mg/kg masy ciała po podaniu dożołądkowym (tab. 1.).

Objawy ostrego zatrucia 2-toliloaminą przypominają zatrucie aniliną. Jednorazowe narażenie zwierząt na 2-toliloaminę w dużych dawkach powoduje: wzrost poziomu methemoglobiny (MetHb), sinicę, niedokrwistość hemolityczną oraz zmiany w śledzionie.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach szczepu Sprague-Dawley stwierdzono, że 2-toliloamina podawana dożylnie w dawce 27 mg/kg m. c. spowodowała, obserwowany po 4 h od podania, wzrost poziomu MetHb sięgający 63%. Zmiana drogi podania na dożołądkową spowodowała, że obserwowany u szczurów szczepu Sprague-Dawley poziom MetHb w czwartej godzinie od podania 2-toliloaminy nie przekraczał 10% (DFG 2001).

Po jednorazowym dożylnym podaniu 2-toliloaminy kotom w dawce 27 mg/kg masy ciała zanotowano wzrost poziomu MetHb sięgający do 70% (ACGIH 2005).

Naniesienie 2-toliloaminy (nierozcieńczonej) na skórę brzucha królika wywołało nieznaczne podrażnienie obserwowane po 24 h, natomiast zakropienie oczu badanym związkim wywołało u królika silne podrażnienie oceniane na 8 w skali 1 ÷ 10 (DFG 2001).

Tabela 1.

Wartości dawek/stężeń śmiertelnych 2-toliloaminy dla różnych gatunków zwierząt

Gatunek zwierząt	Wartości DL ₅₀ /CL ₅₀ , mg/kg / mg/m ³	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne		
Szczur	3792,8	RTECS 2005
Narażenie drogą pokarmową		
Szczur	670	<i>Welzbacher</i> 1998; Sax's ... 2000; DFG 2001; HSDB 2005; RTECS 2005
	940	DFG 2001; RTECS 2005
	2951 ^a	DFG 2001
Mysz	520	<i>Welzbacher</i> 1998; Sax's... 2000; DFG 2001; RTECS 2005
Królik	840	Sax's... 2000; DFG 2001; RTECS 2005
	844	HSDB 2005
Kot	150	<i>Welzbacher</i> 1998; Sax's... 2000
	300	HSDB 2005
Żaba	151	<i>Welzbacher</i> 1998;
Nieokreślony gatunek ssaka	1700	RTECS 2005
Narażenie drogą dootrzewnową		
Mysz	150	<i>Welzbacher</i> 1998; Sax's ... 2000; RTECS 2005
Szczur	♂ 164*	DFG 2001
	♀ 246*	
Mysz	♀ 113*	DFG 2001
	♂ 179*	
Narażenie drogą podskórną		
Szczur	1115	DFG 2001
Narażenie drogą termalna		
Królik	3250	<i>Welzbacher</i> 1998; Sax's... 2000; DFG 2001; HSDB 2005; RTECS 2005

^a – 2-Toliloamina w postaci chlorowodoru.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach, którym 2-toliloaminę podawano wielokrotnie, zamieszczono w tabeli 2.

Tabela 2.

Objawy działania toksycznego 2-toliloaminy u zwierząt po wielokrotnym narażeniu

Gatunek zwierząt	Dawka	Czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Narażenie drogą pokarmową				
Szczur	35 mg/kg	2,5 miesiąca	methemoglobinemia, erytopenia, retikulocytoza	ACGIH 2005
Szczur	15 ÷ 24 mg/zwierzę 7,5 ÷ 12 mg/zwierzę	91 dni	zmiany w błonie śluzowej pęcherza moczowego, proliferacja nabłonka pęcherza moczowego	DFG 2001
Szczur	225 mg/kg	20 dni	zahamowanie przyrostu masy ciała, sinica przekrwienie śledziony rozrost szpiku kostnego zwiększona liczba padłych zwierząt	DFG 2001; ACGIH 2005
Szczur	2 g/zwierzę 1 g/zwierzę	64 dni 27 dni	rogowacenie nabłonka pęcherza moczowego, metaplasja, rzadkie przypadki brodawczaków	ACGIH 2005
Szczur	50 ÷ 2500 mg/kg/dzień	7 tygodni	zahamowanie przyrostu masy ciała, odkładanie barwnika w wątrobie, nerkach i śledzionie	ACGIH 2005
Mysz	155 ÷ 2500 mg/kg/dzień	7 tygodni	zahamowanie przyrostu masy ciała, depozyty barwnika w śledzionie	ACGIH 2005
Narażenie drogą dermalną				
Szczur	5-procentowy r-r	–	proliferaacja i wakuolizacja komórek nabłonka pęcherza, krwawienie z pęcherza moczowego	DFG 2001

Skutkiem 2,5-miesięcznego narażenia szczurów na 2-toliloaminę podawaną dożyłkowo w dawce 35 mg/kg m.c. było wystąpienie methemoglobinemii, której towarzyszyła erytopenia i retikulocytoza (ACGIH 2005).

Narażenie szczurów na 2-toliloaminę podawaną z dietą, początkowo w dawkach 15 ÷ 24 mg/zwierzę, a następnie (ze względu na działanie toksyczne) w dawkach 7,5 ÷ 12 mg/zwierzę przez 91 dni trwania eksperymentu spowodowało zmiany w błonie ślu-

zowej pęcherza moczowego z metaplastją włącznie. U trzech z dziesięciu badanych zwierząt stwierdzono także proliferację nabłonka pęcherza (DFG 2001).

Szczury (samce szczepu F-344) otrzymywały 2-toliloaminę dozołdkowo w dawce 225 mg/kg m.c. przez 20 dni. 2-Toliloamina spowodowała: zahamowanie przyrostu masy ciała, sinicę, przekrwienie śledziony i zwiększenie jej masy, rozrost szpiku kostnego oraz zwiększoną liczbę padłych zwierząt (DFG 2001; ACGIH 2005).

Po 91-dniowym narażeniu szczurów na 2-toliloaminę stwierdzono: rogowacenie nabłonka pęcherza moczowego, jego metaplastję oraz sporadyczne przypadki powstawania brodawczaków. Badany związek był rozpuszczany w oleju arachidowym i podawany wraz z pożywieniem w dawce 2000 mg/szczura przez 64 dni, a po upływie tego czasu dawka została zmniejszona do 50%. Autorzy cytowanego doniesienia nie podali dokładniejszych informacji (ACGIH 2005).

Szczurom szczepu F-344 obu płci podawano przez 7 tygodni 2-toliloaminę (w postaci chlorowodoru) wraz z paszą w dawkach 50 ÷ 2500 mg/kg/dzień (1000 ÷ 50 000 ppm). Skutkiem takiego narażenia było zahamowanie przyrostu masy ciała zwierząt, zależne od wielkości dawki. Zmiany te były obserwowane we wszystkich grupach narażonych na co najmniej 6000 ppm 2-toliloaminy. Narażenie na związek w dawce 1250 mg/kg/dzień (12500 ppm) wywołało u obu płci odkładanie barwnika (hemosyderyna) w: wątrobie, nerkach i śledzionie. Autorzy podkreślają, że wszystkie zwierzęta, z wyjątkiem grupy narażonej na największą stosowaną w tym doświadczeniu dawkę (2500 mg/kg) 2-toliloaminy, przeżyły cały okres trwania eksperymentu (ACGIH 2005).

Podobne doświadczenie zostało przeprowadzone na myszach (obu płci), szczepu B6C3F1. 2-Toliloamina (w postaci chlorowodoru) była podawana wraz z paszą w dawkach 155 ÷ 2500 mg/kg/dzień (3100 ÷ 50 000 ppm) przez 7 tygodni. Narażenie to wywołało zahamowanie przyrostu masy ciała, którego wielkość zależała od podanej dawki. Skutkiem narażenia myszy na 2-toliloaminę w dawce 2500 mg/kg/dzień (50 000 ppm) była pigmentacja śledziony (ACGIH 2005).

Na podstawie wyników badania przeprowadzonego na szczurach, którym 2-toliloaminę rozpuszczoną w chloroformie (5-procentowy roztwór) nanoszono na skórę (brak danych o czasie trwania eksperymentu), wykazano, że związek ten powoduje proliferację komórek nabłonka. W zaawansowanym stadium zatrucia wystąpiło masywne krwawienie z pęcherza oraz wakuolizacja komórek pęcherza (DFG 2001).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Dane z piśmiennictwa na temat mutagennego działania 2-toliloaminy są bardzo obszerne (tab. 3.).

Aktywność mutagenną badano na szczepach testowych: *Salmonella typhimurium*: TA97, TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537 i TA 1538 i *Escherichia coli*: WP2, WP2uvrA, EMT-14, C3076 i D3052 oraz *Bacillus subtilis* H17rec⁻ i M45rec⁻.

Tabela 3.

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności 2-toliloaminy

Rodzaj testu	Gatunek/szczep/typ	Stężenie, µg/ml	Wynik	Piśmiennictwo
Mutacje powrotne	<i>Salmonella typhimurium</i> TA			<i>Danford</i> 1991; <i>Szymczyk</i> i in. 2002
	98; 100; 1537	500	- (-S9)	
	98	25	+ (+S9)	
	98; 100; 1537	100	- (-S9)	
	1538	20	+ (+S9)	
	98	150	+ (+S9)	
	98, 100	500	+ (+S9)	
	97; 98; 100; 1535	1000	+ (+S9)	
	98; 100; 1535; 1537; 1538	5000	- (-S9)	
	92; 98; 100; 1535; 1537; 1535	1000	- (-S9)	
		50	- (-S9)	
	98; 1538; 100	1000; 2500	- (-S9)	
	98; 100; 1537	1000	- (-S9)	
	97; 98; 100; 102			
	<i>Escherichia coli</i>	50	+ (+S9)	
	WP2 uvrA	1000	- (-S9)	
		20 000	- (+S9)	
		1000	- (-S9)	
	WP2, WP67 uvrA	2500	- (-S9)	
		1000	- (-S9)	
	WP2, WP67 uvrA ⁻			
	<i>Bacillus subtilis</i>	20 000	+ (+S9)	
	H17 ⁺ rec ⁺ , M45 rec ⁻			
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>			
	D5	8000	+ (+S9)	
	D7-144	378	+ (+S9)	
		1512	- (-S9)	
	D6	50	+ (+S9)	
		600	- (+S9)	
	D61-M	50	- (+S9)	
		600	- (+S9)	
	D7	500	+ (-S9)	
		2500	- (-S9)	
PV-1, PV-2	1000	+ (-S9)		
PG-154,155,166,148	1000	+ (-S9)		
D3	8000	-		
<i>Drosophila melanogaster</i>	5 mg/ml/6h	+		
	0,1 mg/ml/ 48 ÷ 72 h	+		
Aberracje chromoso- mowe	CHO	500	+ (+S9)	
		900	- (-S9)	
		2142	-	
	CHL	1000	+ (+S9)	
	RL ₄	700	+	

cd. tab. 3

Rodzaj testu	Gatunek/szczep/typ	Stężenie, µg/ml	Wynik	Piśmiennictwo	
Wymiana chromatyd siostrzanych	CHO	50	+ (+S9)		
		300	+ (-S9)		
		500	+ (-S9)		
		2142	-		
		2142	-		
Poliploidy	RL ₄	21,8	+		
	V79	268	+		
Transformacja komórek	RL ₄	700	-		
	CHL	1000	+ (-S9)		
Mutacje genowe	SHE	1	+		
		100	+		
		250	+ (+S9)		
		500	-		
Nieplanowana synteza DNA	Balb/c-3T3	150	+		
		TK6	450	+ (+S9)	
		TK6	750	- (-S9)	
		L5178Y	300	+	
		L5178Y	1072	-	
Pęknięcie pojedynczej nici DNA	HeLA S3	1300	-		
		25	+ (+S9)		
		100	- (-S9)		
		250	- (-S9)		
		1000	- (-S9)		
		hepatocyty szczurze	10	-	
		hepatocyty szczurze	54	-	
Pęknięcie pojedynczej nici DNA	CHO	107	+		
		2143	+ (+S9)		
		4280	+ (+ i -S9)		
		5358	- (-S9)		
		hepatocyty szczurze	319	+	

+ wynik dodatni; - wynik ujemny; (+S9) aktywacja (dodanie frakcji S9); (-S9) brak aktywacji.

Doświadczenia nad aktywnością mutageną 2-toliloaminy prowadzono z dodatkiem aktywatora i bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura lub chomika chińskiego. Testy bakteryjne wykazały, że związek ten w znacznej większości przypadków nie wykazuje działania mutagennego. Spośród wszystkich przeprowadzonych badań pozytywny wynik uzyskano jedynie w około 1/3 doświadczeń przeprowadzonych w obecności układu aktywującego. W doświadczeniach tych stosowane stężenia 2-toliloaminy mieściły się w granicach 25 ÷ 1000 µg/ml. 2-Toliloamina nawet o dużych stężeniach (1000 ÷ 5000 µg/ml, ale bez stosowania frakcji S9) nie wywołała mutacji w stosowanych układach bakteryjnych (Danford 1991). Według Bridgesa i in. (1981) 2-toliloamina wykazuje właściwości mutagenne jedynie w obecności frakcji S9, która jest niezbędnym czynnikiem do uzyskania pozytywnego wyniku.

W znacznej większości przypadków negatywne wyniki uzyskano również w testach z użyciem drożdży *Saccharomyces cerevisiae*, lecz w przeciwieństwie do badań z użyciem bakterii pozytywne wyniki mutagennego działania 2-toliloaminy uzyskano bez stosowania frakcji S9 (Danford 1991).

Testy z użyciem *Drosophila melanogaster* wykazały, że 2-toliloamina stosowana w dawkach 5 mg/ml/6 h (toksyczność ostra) i 0,1 mg/ml/48 h lub 72 h (toksyczność przewlekła) powoduje mutacje oraz mitotyczne rekombinacje (Würgler i in. 1985, cyt. za Danford 1991).

Wzrost częstości mutacji genowych stwierdzono w badaniach w warunkach in vitro z użyciem komórek L5178Y chłoniaka myszy i komórek ludzkich TK 6 (Danford 1991). W badaniach w warunkach in vitro z użyciem linii komórkowych CHO, CHL, RL₄ i V79 stwierdzono, że 2-toliloamina indukuje: wymianę chromatyd siostrzanych, aberracje chromosomowe, aneuploidy i poliploidy (Danford 1991; Szymczyk i in. 2002). 2-Toliloamina powodowała nieplanowaną syntezę DNA w komórkach Hela, a także w hepatocytach szczura i chomika. Natomiast niejednoznaczne wyniki uzyskano w testach oceniających pęknięcia nici DNA (Danford 1991; ACGIH 2005).

Wyniki szeregu doświadczeń wskazują, że 2-toliloamina powoduje transformację komórek. Wyniki pozytywne uzyskano w badaniach in vitro z użyciem komórek: SHE, BHK, Balb/c 3T3 i CH3/10T1/2 (Danford 1991). Negatywne wyniki uzyskano w badaniach w warunkach in vivo przeprowadzonych na myszach różnych szczepów. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że 2-toliloamina nie zwiększa częstości aberracji chromosomowych oraz mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy (Salamone i in. 1981; Tsuchimoto, Matter 1981, cyt. za Danford 1991).

Podanie 2-toliloaminy dootrzewnowo samcom myszy w dawce 100 mg/kg m.c. spowodowało pęknięcie nici DNA w komórkach wątroby i nerek narażonych zwierząt (ACGIH 2005; Cesarone i in. 1982). Po dożołądkowym podaniu 2-toliloaminy w dawce 200 mg/kg m.c. u samców myszy zaobserwowano zahamowanie syntezy DNA (Seiler 1977, cyt. za ACGIH 2005). Natomiast po dootrzewnowym podaniu 2-toliloaminy (w dawkach śmiertelnych) zahamowano syntezę nerkowego DNA u osesków myszy (Am-lacher, Rudolph 1981, cyt. za ACGIH 2005). Przytoczone wyniki badań dowodzą genotoksycznego działania 2-toliloaminy. Ponieważ jednak w wielu stosowanych testach wyniki były niejednoznaczne, 2-toliloamina nie została uznana za kancerogen genotoksyczny (Szymczyk i in. 2002).

Działanie rakotwórcze

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach nad kancerogennym działaniem 2-toliloaminy wykazały, że powoduje ona powstawanie wielu różnych nowotworów (tab. 4).

Tabela 4.

Ocena działania rakotwórczego 2-toliloaminy na zwierzęta (IARC 1982; Sellers, Markowitz 1992)

Gatunek zwierząt	Dawka 2-toliloaminy	Warunki narażenia	Skutki
Królik (n = 15)	2-procentowy r-r (w oleju z oliwek)	1 ml r-ru podskórnie 6 dni/tydzień 16 miesięcy	brodawczak pęcherza u zwierząt, które przeżyły ponad 100 dni
Świnka morska		0,5 ml r-ru podskórnie 6 dni/tydzień 16 miesięcy	nie zanotowano wystąpienia nowotworu

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Dawka 2-toliloaminy	Warunki narażenia	Skutki
Szczur, królik, świnka morska	r-r o nieznanym stężeniu w oleju lub alkoholu	podanie podskórne	1/2 4/5 brodawczak pęcherza 5/8
Mysz (CC57)	5 mg	podanie podskórne 1 dzień/tydzień 23 tygodnie	częstość wystąpienia nowotworu: grupa badana grupa kontrolna 7/39 19/140
Szczur (n = 50)	30 mg	podanie podskórne 1 dzień/tydzień 85 tygodni	częstość wystąpienia nowotworu: grupa badana grupa kontrolna 12/30 10/48
Szczur (Sprague-Dawley, obu płci) (n = 30)	75; 25; 0 mg/kg (w oleju)	podanie podskórne 24 miesiące	częstość wystąpienia nowotworu złośliwego w miejscu iniekcji: 75 25 0 mg/kg ♂ 6/30 7/30 14/30 ♀ 1/30 2/30 4/30
Szczur (-)	20 mg/kg m.c. (w oleju słonecz.)	podanie podskórne 13 miesięcy	nowotwory w miejscu podania; 60% populacji – nowotwory gruczołów mlecznych i łojowych
Chomik (obu płci) (n = 15)	1,9 mmol/kg (203 mg/kg)	podanie podskórne 1 dzień/tydzień 53 tygodnie	brak zmian nowotworowych
2-Toliloamina · HCL			
Mysz (obu płci) (n = 25)	32 000 mg/kg paszy 16 000 mg/kg; 0 mg/kg 16 000 mg/kg paszy 8000 mg/kg 0 mg/kg	3 miesiące 5 miesięcy	częstość wystąpienia nowotworów naczyniowych (naczyniaki, mięsakonaczyniaki narządów brzusznych): 32 000/16000 16000/800 0 mg/kg ♂ 9/11 5/14 0/14 ♀ 9/21 5/18 0/15
Mysz (obu płci) (n = 50)	3000 mg/kg paszy 1000 mg/kg 0 mg/kg	103 tygodnie (102 tygodnie, 3000 mg/kg, ♂)	częstość wystąpienia nowotworów: 3000 1000 0 mg/kg mięsaki naczyniowe o różnym umiejscowieniu ♂ 10/50 1/50 1/19 gruczolaki lub raki z komórek wątroby ♀ 13/50 4/49 0/20
Szczur (F-344, obu płci) (n = 50)	6000 mg/kg paszy 1000 mg/kg 0 mg/kg	104 tygodnie (101 tygodni 6000 mg/kg, ♂)	częstość wystąpienia nowotworów : 6 000 3 000 0 mg/kg mięsaki, włókniakomięsaki, mięsaki naczyniowe o różnym umiejscowieniu ♂ 37/49 15/50 0/20 ♀ 21/49 3/50 0/20

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Dawka 2-toliloaminy	Warunki narażenia	Skutki
			mięsaki śledziony, kostniakomięsaki, mięsaki naczyńniowe ♀ 13/49 9/49 0/20 podskórne powłokowe mięsaki ♂ 27/49 28/50 0/20 włókniakogruczolak, gruczolak sutka ♀ 35/49 20/50 6/20 międzybłoniaki różnych narządów ♂ 9/49 17/50 0/20
Szczur (Sprague-Dawley, obu płci) (n = 25)	16 000 mg/kg diety 8000 mg/kg 0 mg/kg	3 miesiące	częstość wystąpienia nowotworów: 16 000/8 000 8000/4 000 0 mg/kg podskórne włókniaki i włókniakomięsaki ♀ 21/24 18/23 0/16
	8000 mg/kg diety 4000 mg/kg 0 mg/kg	15 miesięcy	raki z komórek przejściowych pęcherza ♂ 4/21 3/23 0/16 nowotwory różne ♂ 8/24 6/23 3/16
Szczur (F-344, obu płci) (n = 30)	4000 mg/kg diety 0 mg/kg	73 tygodnie	częstość wystąpienia nowotworów: 4000 0 mg/kg nowotwory pęcharza moczowego 4/30 0/30 nowotwory wątroby 3/30 0/30 nowotwory sutka 13/30 0/30 nowotwory otrzewnej 14/30 2/30 włókniaki skóry 25/30 1/30 włókniaki śledziony 10/30 0/30

2-Toliloamina podawana podskórnie królikom, szczurom i świnkom morskim była przyczyną powstania brodawczaków pęcherza (tab. 4. pkt 1).

W 23-tygodniowym eksperymencie (myszy) i w 85-tygodniowym eksperymencie (szczury), którym 2-toliloaminę podawano podskórnie, stwierdzono wzrost częstości występowania nowotworów (brak informacji o rodzaju nowotworu) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (tab. 4. pkt. 2 i 3).

Zwiększoną częstość w porównaniu z grupą kontrolną występowania nowotworu w miejscu iniekcji zaobserwowano również w doświadczeniach, w których 2-toliloamina była podawana podskórnie szczurom przez 13 miesięcy i 24 miesiące (tab. 4. pkt. 4).

Podskórne podawanie chomikom 2-toliloaminy w dawce 1,9 mmol/kg m.c. (203 mg/kg) przez 53 tygodnie nie wywołało zmian nowotworowych (tab. 4. pkt. 5).

Dokładniejsze informacje na temat rakotwórczego działania na zwierzęta dotyczą chlorowodorku 2-toliloaminy.

U myszy obu płci, którym badany związek podawano dożołądkowo z paszą w dawkach 32 000 lub 16 000 mg/kg paszy przez 3 miesiące, a następnie w dawkach o połowę mniejszych (16 000 lub 8000 mg/kg paszy) przez 5 miesięcy zaobserwowano wzrost liczby naczyńniaków i mięsakonaczyńniaków narządów brzusznych w obu grupach badanych w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (tab. 4. pkt. 6).

Po 103 tygodniach podawania chlorowodorku 2-toliloaminy dożołądkowo z paszą myszom obu płci w dawkach 3000 lub 1000 mg/kg paszy stwierdzono w grupie

samic gruczolaki lub raki z komórek wątroby, natomiast w grupie samców dominowały mięsaki naczyniowe (tab. 4. pkt. 7).

Dożołądkowe narażenie szczurów na chlorowodorek 2-toliloaminy podawany przez 104 tygodnie z paszą w dawkach 6000 lub 1000 mg/kg spowodowało wystąpienie różnego rodzaju nowotworów. Zarówno u samic, jak i samców wykryto, bez względu na wielkość dawki: mięsaki, włókniakomięsaki, mięsaki naczyniowe, mięsaki śledziony, kostniakomięsaki, włókniakogruczolaki, gruczolaki sutka i międzybłoniaki różnych narządów (tab. 4. pkt 8).

Chlorowodorek 2-toliloaminy podawany dożołądkowo z paszą szczurom obu płci przez 3 miesiące w dawkach 16000 lub 8000 mg/kg paszy, a następnie przez 15 miesięcy w dawkach 8000 lub 4000 mg/kg paszy spowodował zwiększoną częstość występowania nowotworów w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. W grupie narażonych samców dominowały raki z komórek przejściowych pęcherza, natomiast w grupie narażanych samic obserwowano podskórne włókniaki i włókniakomięsaki (tab. 4. pkt. 9).

Wzrost liczby nowotworów: pęcherza moczowego, wątroby, sutka, otrzewnej, włókniaków skóry i śledziony zanotowano również po 73 tygodniach dożołądkowego podawania chlorowodoru 2-toliloaminy szczurom w dawce 4000 mg/kg paszy (tab. 4. pkt. 10).

Szymczyk i in. (2002) ocenili, na podstawie wyników uzyskanych w doświadczeniach na zwierzętach laboratoryjnych, ryzyko powstawania raka pęcherza moczowego. Obliczono, że u $5 \div 6$ osób, spośród 100 000 zatrudnionych przez 7 lat w narażeniu na 2-toliloaminę o stężeniu 1 mg/m^3 , może rozwinąć się rak pęcherza moczowego będący skutkiem tego narażenia.

Na podstawie wyników badań działania rakotwórczego 2-toliloaminy u zwierząt, związek ten jest zaliczany do kategorii 2. (może powodować raka), ACGIH zalicza go do kategorii A3 (substancja kancerogenna dla zwierząt, dostępne dane epidemiologiczne nie wskazują na ryzyko powstania nowotworów u ludzi), NIOSH uznał 2-toliloaminę za kancerogen, NTP zalicza 2-toliloaminę do kategorii R (substancje, co do których istnieje uzasadnione przewidywanie, że są kancerogenami dla ludzi), IARC do grupy 2A (prawdopodobny kancerogen dla ludzi: ograniczone dowody działania rakotwórczego u ludzi, wystarczające dowody działania rakotwórczego u zwierząt), a Niemcy (MAK) do grupy 2. (substancje, które rozważane są za rakotwórcze dla ludzi na podstawie wystarczających danych uzyskanych w wyniku przewlekłych badań na zwierzętach). W Polsce 2-toliloamina znajduje się w wykazie substancji rakotwórczych lub mutagennych w rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagenym w środowisku pracy (DzU nr 280, poz. 2771).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

Malysheva i in. (1983) przeprowadzili doświadczenie, w którym podawali naskórnice szczurom (15 samic i 15 samców) 2-toliloaminę w dawkach 8 lub 80 mg/kg masy ciała przez zanurzenie 2/3 ogona szczurów w badanym roztworze. Narażenie to trwało 4 h dziennie przez 4 miesiące. W wyniku tak przeprowadzonego eksperymentu nie obserwowano różnic między zwierzętami z grupy badanej a z grupy kontrolnej w liczbie padłych zwierząt lub liczebności płodów. Zanotowano natomiast zmniejszenie masy ciała potomstwa matek narażonych na duże dawki 2-toliloaminy, jednakże zmiany te utrzymywały się nie dłużej niż miesiąc. U potomstwa szczurów narażonych na dużą

dawkę 2-toliloaminy (zarówno u samic, jak i samców) zanotowano wyraźne zmiany względnej masy nerek, serca, płuc i jajników (DFG 2001). Codzienne narażenie myszy na 2-toliloaminę podawaną dootrzewnowo w dawkach $0,05 \div 0,5$ mg/kg masy ciała przez 5 dni nie spowodowało uszkodzenia plemników (dawka 0,5 mg/kg była dawką śmiertelną), (Topham 1980).

Samicom myszy szczepu BALB/c podawano podskórnie 2 mg 2-toliloaminy rozpuszczonej w oleju słonecznikowym przez 4 ÷ 5 dni przed zapłodnieniem. Przed samym porodem pobierano do badań nerki płodów. Podczas gdy w nerkach u zwierząt z grupy kontrolnej wystąpiły martwica i nekrobioza, to w grupie zwierząt narażonych zaobserwowano hyperplazję, a w miejscu martwicy kłębuszków nerkowych rozwinęły się torbiele. Mikroskopowe badanie nabłonka uwidocznilo proliferację komórek i liczne mitozy (DFG 2001).

Przedstawione dane wskazują, że 2-toliloamina wykazuje nieznaczne działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz nie wpływa na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W warunkach narażenia zawodowego najbardziej prawdopodobną drogą wchłaniania 2-toliloaminy jest droga inhalacyjna i dermalna. Obliczona szybkość wchłaniania przez skórę wynosi $0,56$ mg/cm²/h (Fiserova-Bergerowa i in. 1990). Z badań na zwierzętach wynika, że związek ten może się wchłaniać również przez układ pokarmowy. W dostępnej literaturze jedyne dane ilościowe dotyczące wchłaniania pochodzą z eksperymentów na szczurach. Po podaniu dożołądkowym 2-toliloaminy wchłonięciu uległo 92% podanej dawki (IPCS 1998).

Rozmieszczenie

Badania szybkości zaniku 2-toliloaminy z krwi zostały przeprowadzone przez *Seńczuka* i *Rucińską* na szczurach, samicach szczepu Wistar po jednorazowym dożołądkowym podaniu 2-toliloaminy w dawce 40 mg. Stwierdzono, że największe (maksymalne) stężenie tego związku we krwi (około 100 µg/ml) wystąpiło po godzinie od podania. W ciągu 12 h stężenie to spadło do około 35 µg/ml, a po 24 h wynosiło około 15 µg/ml (*Seńczuk, Rucińska* 1984).

W badaniach przeprowadzonych na szczurach nad zależnością między wielkością dawki 2-toliloaminy a jej stężeniem we krwi wykazano dużą korelację (współczynnik korelacji 0,95) między tymi parametrami (*Seńczuk, Rucińska* 1984).

Brock i in. (1990), którzy przeprowadzili badanie rozmieszczenia 2-toliloaminy po jednorazowym dożołądkowym podaniu szczurom szczepu CrI:CD w dawce 500 mg/kg masy ciała, stwierdzili największe jej stężenie w surowicy (około 80 µg/ml) w 24 godzinie po podaniu. Pomiar radioaktywności w kolejnych punktach czasowych wykazał zmniejszenie stężenia 2-toliloaminy w surowicy szczurów – w 36 godzinie stężenie to wynosiło 30 µg/ml, a w 48 godzinie spadło do około 10 µg/ml.

Badania rozmieszczenia 2-toliloaminy znakowanej izotopem węgla ¹⁴C, podanej szczurom szczepu F344 w dawkach 50 lub 400 mg/kg, przeprowadzone przez *Sona* i in. (1980) wykazały, że największa ilość znacznika była obecna w wątrobie (0,12 i 0,34%

podanej dawki). W pozostałych badanych narządach ilości znacznika były znacznie mniejsze: nerki (0,015 i 0,06% podanej dawki), płuca (0,03 i 0,02% podanej dawki), śledziona (0,002 i 0,04% podanej dawki), okrężnica (-; 0,006% podanej dawki) oraz pęcherz moczowy (0,0003 i 0,002% podanej dawki).

W doświadczeniach przeprowadzonych przez *Brocka* i in. (1990) największe stężenia 2-toliloaminy stwierdzono w: śledzionie, nerkach i wątrobie. Stężenia były 3 ÷ 12 razy większe niż w pozostałych narządach (mózgu, płucach, sercu, pęcherzu moczowym, szpiku i mięśniach). W badaniach tych zaobserwowano również, że 2-toliloamina wiąże się kowalencyjnie z wątrobowym DNA i RNA (maks. 24 ÷ 48 h od podania). 2-Toliloamina tworzy u ludzi addukty z hemoglobina, u szczurów natomiast stwierdzono addukty 2-toliloaminy z hemoglobina i albumina (*Ward* i in. 1996; *DeBord* i in. 1992).

Metabolizm

W organizmie 2-toliloamina jest szybko metabolizowana i w tej postaci wydalana głównie z moczem. Natomiast jej wydalanie z powietrzem wydechowym i magazynowanie w narządach wewnętrznych jest minimalne (DFG 2001).

Kierunek metabolizmu 2-toliloaminy był zależny od gatunku zwierząt, które poddano narażeniu. Najwięcej doświadczeń zostało przeprowadzonych na szczurach. Metabolizm 2-toliloaminy zachodzi przez hydroksylację i *N*-acetylację. Głównymi metabolitami powstałymi na tej drodze są 4-amino-*m*-krezol i *N*-acetylo-4-amino-*m*-krezol. Są one następnie sprzęgane z kwasem siarkowym oraz glukuronowym i w tej postaci są wydalane z moczem (IPCS). Badania metabolitów obecnych w moczu szczurów narażanych na 2-toliloaminę wykazały, że około 66% metabolitów występowało w postaci połączeń z kwasem siarkowym, a tylko 11% metabolitów z kwasem glukuronowym (*Cheever* i in. 1980). Produkty utleniania grupy aminowej lub metylowej czy węgla C₆ (w pierścieniu) w moczu występują w niewielkich ilościach (DFG 2001).

Na rysunku 1. przedstawiono schemat metabolizmu 2-toliloaminy u szczurów wg *Sona* i in. (1980). Badanie to zostało przeprowadzone na szczurach szczepu F-344, którym chlorowodorek *o*-[¹⁴C]toluidyny podawano w dawkach 50 lub 400 mg/kg (50 μCi/szczura). W 24-godzinnej zbiorce moczu szczurów około 42% podanej dawki zostało wydalone jako *p*-hydroksylowe pochodne (IIIA), podczas gdy przemiany na drodze hydroksylacji w pozycji *orto* (IIIB) oraz utlenianie grupy metylowej (I) stanowiły jedynie 2%. Oksydacja grupy aminowej prowadzi do powstania *o*-nitrozotoluenu i azoxytoluenu. Oba te związki powstają przypuszczalnie z *N*-hydroksy-*o*-toluidyny (IV).

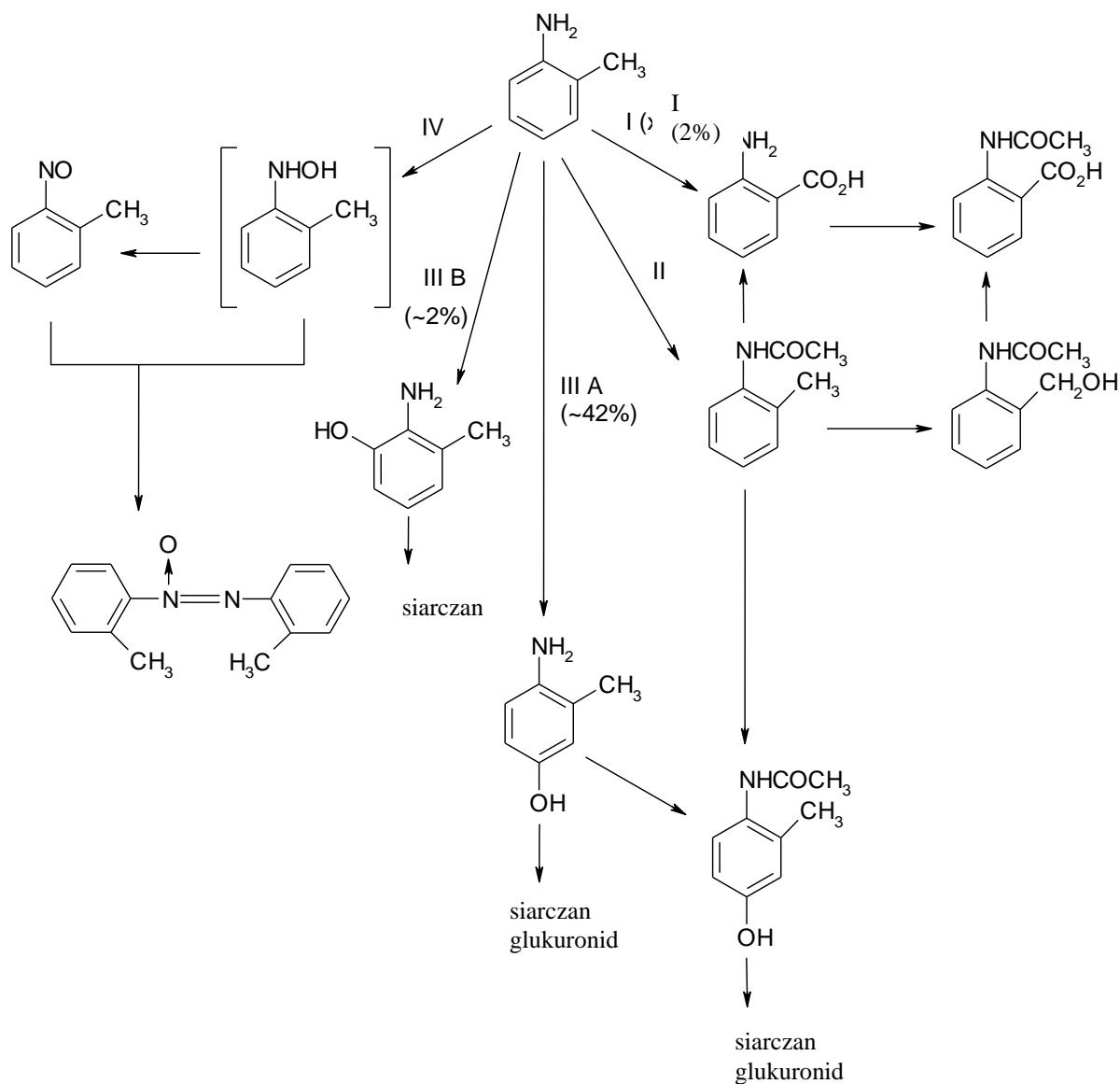
Badanie procentowego udziału zidentyfikowanych metabolitów w moczu wykazało, że 66% stanowiły metabolity w postaci siarczanów, 23% produkty acetylacji i 11,6% metabolity w postaci połączeń z kwasem glukuronowym.

W 24-godzinnej zbiorce moczu szczurów narażanych na 2-toliloaminę zidentyfikowano niezmienioną toluidynę (5,1% podanej dawki), a także metabolity skoniugowane i nieskoniugowane (około 2% podanej dawki).

Metabolity skoniugowane to:

– siarczan 4-amino- <i>m</i> -krezolu	27,8%
– siarczan <i>N</i> -acetylo-4-amino- <i>m</i> -krezolu	8,5%
– siarczan 2-amino- <i>m</i> -krezolu	2,1%
– glukuronid 4-amino- <i>m</i> -krezolu	2,6%
– glukuronid <i>N</i> -acetylo-4-amino- <i>m</i> -krezolu	2,8%

- glukuronid *N*-acetylo-*o*-aminobenzylu 1,3%
- koniugaty niezidentyfikowane 5,9%
- Razem 51,8%.



Rys.1. Schemat metabolizmu chlorowodorku *o*-(metyl-¹⁴C)-toluidyny u szczurów (Son i in. 1980)

Wydalenie

Pomiar radioaktywności po jednorazowym podaniu samcom szczurów szczepu F-344 *o*-(metyl-¹⁴C)-toluidyny w postaci chlorowodorku w dawce 400 mg/kg m. c. wykazał, że po 24 h od podania wydaliło się z moczem 56% radioaktywności, z kałem 2,3%, a 1% stwierdzono w powietrzu wydechowym jako ¹⁴CO₂. Po dwóch dobach ilości te wynosi-

ły odpowiednio: 83,9; 3,3 i 1,4%. Całkowita ilość znacznika w wątrobie, nerkach, płucach, śledzionie i pęcherzu moczowym nie przekraczała 0,5% (DFG 2001).

Podobne rezultaty uzyskał *Cheever* i in. (1980). Badał on metabolizm 2-toliloaminy na szczurach, samcach szczepu Sprague-Dawley, podając *o*-(metylo-¹⁴C)toluidynę dożołądkowo w postaci chlorowodoru w dawce 50 mg/kg. Pomiar radioaktywności węgla ¹⁴C wykazał, że po 72 h od podania zostało wydalone z moczem 94,7% podanej dawki – z czego 37,41% w postaci 2-toliloaminy, a 51,66% w postaci metabolitów (głównie 4-amino-*m*-krezolu), (*Cheever* i in. 1980).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

U podstaw działania toksycznego 2-toliloaminy leżą m.in.:

- indukcja szeregu enzymów
- powstawanie kowalencyjnie związanych adduktów jej metabolitów z kwasami nukleinowymi
- powstawanie methemoglobiny.

Badania przeprowadzone na szczurach, samcach szczepu Wistar, którym 2-toliloaminę w dawce 75 mg/kg m. c. podawano dootrzewnowo przez trzy kolejne dni. W wątrobie, nerkach i płucach oznaczono aktywność: cytochromu P-450, cytochromu b₅, reduktazy cytochromu b₅-NADPH, hydroksylazy węglowodorów aromatycznych (AHH), demetylasy aminopiryny, hydroksylazy epoksydowej i *S*-transferazy glutationowej. Stwierdzono wzrost aktywności cytochromu b₅ i reduktazy cytochromu b₅-NADPH w wątrobie oraz podwyższoną aktywność hydroksylazy węglowodorów aromatycznych we wszystkich badanych tkankach. Brak zmian w stężeniu sumy cytochromów P-450 sugeruje, że 2-toliloamina ma zdolności indukowania tych form cytochromu, które są odpowiedzialne za hydroksylację policyklicznych węglowodorów aromatycznych z jednoczesnym obniżeniem poziomu innych form.

Ważnym wskaźnikiem określającym efekt toksycznego działania substancji bądź jej metabolitu jest stosunek aktywności *S*-transferazy glutationowej do aktywności AHH. Narażenie na 2-toliloaminę spowodowało zmniejszenie tego wskaźnika obserwowane we wszystkich badanych tkankach, przy czym największe zmniejszenie tego parametru odnotowano w nerkach. Autorzy pracy sugerują, że właśnie dlatego nerki mogą być organem najbardziej wrażliwym na działanie 2-toliloaminy (*Gnojkowski* i in. 1984).

Podwyższone ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego u osób narażanych na działanie 2-toliloaminy sugeruje, że związek ten (lub jego metabolit) wiąże się kowalencyjnie z DNA oraz proteinami. Badania w warunkach *in vivo* wykazały, że 2-toliloamina wiąże się z hemoglobina gryzoni (*Birner, Neumann* 1988) oraz wątrobowym DNA, RNA i białkami szczurów narażonych na jednorazową dożołądkową dawkę [¹⁴C]-*o*-toluidyny (*Brock* i in. 1990).

Głównym skutkiem działania 2-toliloaminy (podobnie jak aniliny) jest tworzenie methemoglobiny. Za działanie to są najprawdopodobniej odpowiedzialne hydroksylowe pochodne powstałe w wyniku metabolizmu 2-toliloaminy (ACGIH 2005).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat łącznego działania 2-toliloaminy z innymi substancjami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Z danych tabeli 1. wynika, że medialne dawki letalne 2-toliloaminy wynoszą u różnych gatunków $150 \div 840$ mg/kg.

W wyniku podawania w dawce dziennej drogą pokarmową 35 mg/kg m.c. 2-toliloaminy przez 2,5 miesiąca u szczurów obserwowano: wystąpienie methemoglobinemii, erytropenii i retikocytozy. Wydłużenie czasu narażenia do 91 dni było przyczyną proliferacji nabłonka pęcherza moczowego u szczurów (tab. 2).

Po 20-dniowym podaniu 2-toliloaminy szczurom w dawce 225 mg/kg drogą pokarmową zaobserwowano: zahamowanie przyrostu masy ciała, sinicę, przekrwienie śledziony, rozrost szpiku kostnego oraz zwiększenie liczby padłych zwierząt. Zwiększenie poziomu dawkowania ($1000 \div 2000$ mg/zwierzę) oraz wydłużenie czasu narażenia wywołało u szczurów zmiany w nabłonku pęcherza moczowego – rogowacenie, metaplazję i proliferację (tab. 2).

Zahamowanie przyrostu masy ciała (od 50 mg/kg) oraz hiperpigmentację narządów wewnętrznych (625 mg/kg) wywołało 7-tygodniowe narażenie szczurów na 2-toliloaminę w dawkach $50 \div 2500$ mg/kg. W analogicznym doświadczeniu u myszy stosowano dawki $155 \div 2500$ mg/kg (tab. 2).

2-Toliloamina wykazuje w obecności układu aktywującego właściwości mutagenne. Substancja nie wykazuje właściwości embriotoksycznych i teratogennych. Zaobserwowano słabą mutagenność jedynie w obecności układu aktywującego. Wyniki badań na zwierzętach pozwoliły natomiast wykazać, że 2-toliloamina jest kancerogenem.

Długotrwałe narażenie ludzi na 2-toliloaminę o stężeniu 22 mg/m^3 było przyczyną wystąpienia objawów zatrucia określanych jako łagodne (niedyspozycja, dyskomfort), natomiast 30-minutowe narażenie na 2-toliloaminę o stężeniu 176 mg/m^3 powodowało wystąpienie objawów ostrego zatrucia (methemoglobinemia, hematuria, podrażnienie nerek i pęcherza moczowego oraz zatrzymanie moczu), (*Goldblatt 1957*).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 2-toliloaminy w powietrzu środowiska pracy wynosi 3 mg/m^3 , a wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) – 9 mg/m^3 . W tabeli 5. podano wartości NDS 2-toliloaminy obowiązujące w innych państwach (RTECS 2005).

Tabela 5.

Odpowiedniki wartości NDS i NDSCCh dla 2-toliloaminy przyjęte w różnych państwach (Rozporządzenie... 2002; Czynniki... 2003; ACGIH 2005; HSDB 2005; RTECS 2005)

Państwo/instytucja/ organizacja	Wartość NDS		Wartość NDSCCh		Oznakowanie
	mg/m ³	ppm	Mg/m ³	ppm	
Australia	9	2			Sk; carc;
Austria	–	–			Sk; carc;
Belgia	8,8	2			Sk; carc;
Dania	9	2			Sk;
Finlandia	22	5	44	10	Sk; carc;
Francja	9	2			carc C2;
Niemcy	–	–			carc;
Irlandia	8,8	2			Sk;
Japonia	4,4	1			Sk; carc 2B;
Holandia	9	2			Sk; carc;
Norwegia	4,5	1			
Filipiny	22	5			Sk;
Polska (1999)	3		9		Ft, I, Sk
Rosja	0,5		1		Sk; carc;
Szwecja	–				carc;
Szwajcaria	0,5	0,1			Sk; carc;
Turcja	22	5			Sk;
Wielka Brytania	–				carc;
USA:					
– (od 1980 r.) ACGIH	8,8	2			carc A3;
– OSHA	22	5			

Sk – wchłanianie przez skórę; carc – kancerogen; Ft – fetotoksyczny; I – działa drażniąco.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Podstawą do zaproponowania wartości NDS są wyniki badań przeprowadzonych na szczurach, którym 2-toliloaminę podawano dożołądkowo w dawce 35 mg/kg m. c. przez 2,5 miesiąca (LOAEL). Skutkiem tego narażenia obserwowano u zwierząt: methemoglobinemię, retikulocytozę i erytropenię (*Lunkin 1967*).

Dziennej dawce 2-toliloaminy u szczurów odpowiada dawka u człowieka:

$$35 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg} = 2450 \text{ mg},$$

a dzieląc przez objętość powietrza (10 m³), otrzymamy:

$$\frac{2450 \text{ mg}}{10 \text{ m}^3} = 245 \text{ mg/m}^3.$$

Do obliczenia wartości NDS 2-toliloaminy dla człowieka zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$ – różnice wrażliwości osobniczej u ludzi
- $B = 2$ – współczynnik uwzględniający różnice międzygatunkowe i drogę podania
- $C = 3$ – współczynnik uwzględniający przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych
- $D = 2$ – zastosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 3$ – współczynnik modyfikacyjny związany z faktem, że substancja powoduje nie w pełni poznane skutki odległe.

Obliczając wartość NDS 2-toliloaminy, otrzymujemy po podstawieniu współczynników niepewności:

$$\text{NDS} = \frac{245 \text{ mg/m}^3}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{245 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 3} = \frac{245 \text{ mg/m}^3}{72} = 3,4 \text{ mg/m}^3.$$

Do zaproponowania wartości NDS mogą służyć również obserwacje u ludzi przeprowadzone przez *Goldblatta* (1957), z których wynika, że po długotrwałym narażeniu na 2-toliloaminę o stężeniu 22 mg/m^3 osoby narażone odczuwały jedynie dyskomfort (niedyspozycję). Po narażeniu na związek o większych stężeniach obserwowano objawy ostrego zatrucia. Stężenie 22 mg/m^3 2-toliloaminy można więc uznać za wartość LOAEL związku.

Stąd:

$$\text{NDS} = \frac{22 \text{ mg/m}^3}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{22 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 2} = \frac{22 \text{ mg/m}^3}{8} = 2,8 \text{ mg/m}^3.$$

Do obliczenia wartości NDS 2-toliloaminy zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$ – różnice wrażliwości osobniczej u ludzi
- $B = 1$ – współczynnik uwzględniający drogę podania i przejście szczur-człowiek
- $C = 1$ – współczynnik uwzględniający przejście z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych
- $D = 2$ – zastosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 2$ – współczynnik modyfikacyjny związany z faktem, że substancja powoduje nie w pełni poznane skutki odległe.

Proponowane wartości DSB

W American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) przyjęto za wskaźnik narażenia na 2-toliloaminę poziom methemoglobiny we krwi. Przez analogię do aniliny i nitrobenzenu ACGIH proponuje przyjęcie stężenia 1,5% MetHb za wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Natomiast w Polsce przyjęto za wartość DSB dla związków methemoglobinoformujących stężenie 2% MetHb. Ze względu na brak w dostępnym piśmiennictwie informacji o zależności stężeń MetHb od stężenia 2-toliloaminy w powietrzu, proponujemy również przyjęcie 2% MetHb za wartość DSB w warunkach narażenia na *o*-toluidynę.

Autorzy dokumentacji proponują także pozostawienie dotychczasowej wartości NDS 2-toliloaminy na poziomie 3 mg/m^3 . Prawdopodobieństwo powstania nowotworu pęcherza moczowego po 40-letnim okresie narażenia na 2-toliloaminę o stężeniu 3 mg/m^3 oceniono na $9,3 \cdot 10^{-4}$ (Szymczyk i in. 2002).

Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) 2-toliloaminy, ponieważ działanie drażniące obserwowano wyłącznie po aplikacji substancji do oka zwierząt eksperymentalnych.

Za wartość DSB 2-toliloaminy autorzy dokumentacji proponują przyjęcie poziomu MetHb wynoszącego 2%.

Autorzy dokumentacji proponują także oznakowanie 2-toliloaminy literami:

- Sk – substancja wchłania się przez skórę, obliczony współczynnik wchłaniania przez skórę wynosi $0,56 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ (Fiserova-Bergerowa i in. 1990)
- I – substancja o działaniu drażniącym
- Rakotw. Kat. 2; R45 – substancja rakotwórcza (kategoria 2), substancje, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista 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 układ krwiotwórczy, moczowy i nerwowy, a także górne drogi oddechowe, spojówki, skórę oraz morfologia krwi, ekg., badanie ogólne moczu i kreatynina w surowicy.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ krwiotwórczy, moczowy i nerwowy oraz górne drogi oddechowe, spojówki i skórę, a także morfologia krwi, MetHb we krwi w zależności od wskazań oraz ekg., badanie ogólne moczu i kreatynina w surowicy.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układy krwiotwórczy, moczowy i nerwowy oraz górne drogi oddechowe, spojówki i skórę, a także morfologia krwi, MetHb we krwi, ekg., badanie ogólne moczu i kreatynina w moczu.

Narządy (układy) krytyczne

Ośrodkowy układ krwiotwórczy, moczowy i nerwowy oraz układ rozrodczy, górne drogi oddechowe, spojówki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby układu krwiotwórczego, przewlekłe choroby nerek z zaburzeniami funkcji, przewlekłe choroby pęcherza moczowego, migrena, przewlekłe zanikowe i przerostowe stany zapalne górnych dróg oddechowych oraz przewlekłe nieżyty spojówek i ciąży.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) Guide to occupational exposure values.

Amlacher E., Rudolph C. (1981) The thymidine incorporation inhibiting screening system to test carcinogenic substances (A nuclear DNA synthesis suppressive short-term test). *Arch. Geschwulstforsch* 51, 606–610.

Birner G., Neumann H.G. (1988) Biomonitoring of aromatic amines. II: Haemoglobin binding of some monocyclic aromatic amines. *Archives of Toxicology* 62, 110–115.

Brock W.J., Hundley S.G., Lieder P.H. (1990) Hepatic macromolecular binding and tissue distribution of ortho- and para-toluidyne in rats. *Toxicology Letters* 54, 317–325.

Cesarone C.F., Bolognesi C., Santi L. (1982) Evaluation of damage to DNA after in vivo exposure to different classes of chemicals. *Arch. Toxicol. Suppl.* 5, 355–359.

Cheever K., Richards D.E., Plotnick H.B. (1980) Metabolism of ortho-, meta-, and para-toluidine in the adult male rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56 (3), 361–369.

Czynniki szkodliwe w środowisku pracy. Wartości dopuszczalne (2003) Warszawa, CIOP.

Danford N. (1991) The genetic toxicology of ortho-toluidine. *Mutation Research* 258, 207–236.

DeBord D.G. i in. (1992) Binding characteristics of ortho-toluidine to rat hemoglobin and albumin. *Arch. Toxicol.* 66 (4), 231–236.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2001) Occupational toxicants.

Fiserova-Bergerova V. i in. (1984) Effect of toluidines on drug metabolizing enzymes in rat liver, kidney and lung. *Toxicology* 32, 335–342.

Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O. (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals. Criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17, 617–635.

Gnojkowski J. in. (1984) Effect of toluidines on drug metabolizing enzymes in rat liver, kidney and lung. *Toxicology* 32, 335–342.

Goldblatt M.W. (1955) Research in industrial health in the chemical industry. *Brit. J. Industr. Med.* 12, 1–20.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2005) Bethesda, National Library of Medicine.

IARC (1982) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some aromatic amines anthraquinones and nitroso compounds and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations 27, 155–175.

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1998) *o*-Toluidine. ICSC: 0341, Geneva WHO.

Lunkin V.N. (1967) In formation for the hygienic establishment of *para*- and *ortho*-toluidines in inland waters. *Ref. Zh. Otd. Vyp. Farmakol. Khimioter Sredstva. Toksikol.* 12.54.1096 [cyt. za ACGIH 2005].

Lazariew N.W. (1954) Szkodliwe substancje w przemyśle. Tom I. Związki organiczne. Warszawa, PWT 439–440.

Malysheva M.V., Zaitseva E.P., Iwanom InV. (1983) Possibility of late effects of *o*-toluidine after its absorption through the skin. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 9, 47–49.

Ortho-Toluidine and ortho-toluidine hydrochloride (1982) IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk. *Chem. Hum.* 27, 155–175.

Patty's Toxicology. Aromatic amino and nitro-amino compounds and their halogenated derivatives (2001) [Red.] E. Bingham, B. Cofrissen, C.H. Powell. 4. ed., vol. 3. Interscience Publication. New York, Wiley-Wiley & Sons, Inc. 969.

Poradnik fizykochemiczny (1974) Praca zbiorowa. 2. ed. Warszawa, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 199, poz. 1948.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances Cincinnati (2005) National Institutes for Occupational Safety and Health.

Salamone M.F., Heddle J.A., Katz M. (1981) Mutagenic activity of 41 compounds in the in vivo micronucleus assay. *Prog. Mutat. Res.* 1, 686–687.

Sax's dangerous properties of industrial materials. *o*-Toluidyna [Red.] R.J. Lewis. 10. ed. Wiley-Interscience Publication. New York, Wiley & Sons, Inc.

Seiler J.P. (1977) Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of novel short term test. *Mutation Research* 46, 305–310.

Sellers C., Markowitz S. (1992) Reevaluating the carcinogenicity of ortho-toluidine. A new conclusion and its implications. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 16, 301–317.

Seńczuk W., Rucińska H. (1984) Toksykodynamiczne właściwości toluidyn. *Bromat. Chem. Toksykol.* 17, 51–61.

Son O.S., Everett D.W., Fiala E.S. (1980) Metabolism of *o*-[methyl-¹⁴C]toluidyne in the F344 rat. *Xenobiotica* 10, 457–468.

Szymczyk I., Hanke W., Szymczak W. (2002) *o*-Toluidyna. Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynników Rakotwórczych. Łódź, IMP 14, 77–103.

The Merck Index. En encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals (2001) [Red.] S. Budavari. 13. ed. New York, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station.

Topham J.C. (1980) Do induced sperm head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat. Res.* 74, 379–387.

Tsuchimoto T., Matter B.E. (1981) Activity of coded compounds in the micronucleus test. *Prog. Mutat. Res.* 1, 705–711.

Ward E.M. i in. (1996) Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J. Natl. Cancer Inst.* 88, 1046–1052.

Welzbacher U. (1998) Niebezpieczne substancje – praktyczny poradnik. *o*-Toluidyna. Warszawa, Wyd. Informacji Zawodowej, ALFA-WEKA Sp. z o.o.

Würgler F.E., Tong C., vet Brat S. (1985) Somatic mutation and recombination test in wings of *Drosophila melanogaster*. *Prog. Mutat. Res.* 5, 325–340.

JADWIGA A. SZYMAŃSKA, BARBARA FRYDRYCH

2-Tolyloamine

A b s t r a c t

2-Tolyloamine (*o*-toluidine) is a light yellow liquid, slightly soluble in water and soluble in alcohol and ether. *o*-Toluidine and its hydrochloride have been mostly used as intermediates in manufacturing a variety of dyes, rubber chemicals, pharmaceuticals and pesticides.

o-Toluidine is been absorbed via the respiratory tract and skin. The body rapidly metabolizes *o*-toluidine and the metabolites are excreted largely in the urine. Oral LD₅₀ in animals is 150-840 mg/kg bw. In animal studies, short-term administration of *o*-toluidine results in cyanosis, reticulocytosis, anaemia, methaemoglobinaemia, bladder haemorrhage and vacuolization and proliferation of bladder epithelial cells. Chronic exposure results in incidences of vascular tumors (hemangiosarcomas and hemangiomas of the abdominal viscera and urinary bladder).

o-Toluidine (hydrochloride) is carcinogenic in mice and rats after oral administration, producing a variety of malignant tumors. *o*-Toluidine and its hydrochloride produces increased numbers of chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges and unscheduled DNA.

Human exposure to chemicals including *o*-toluidine in the dyestuffs industry and more recently in the rubber industry has been reported to be associated with an increased incidence of bladder cancer.

The European Union has classified *o*-toluidine as category 2, i.e., a substance considered as carcinogenic to humans. This classification is obligatory in Poland, too.

The Expert Group has recommended an OEL-TWA of 3 mg/m³ and a biological exposure index (BEI) of 2% methaemoglobinaemia.