

dr hab. JOLANTA GROMADZIŃSKA
prof. dr hab. WOJCIECH WĄSOWICZ
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

1,2-Dichloropropan

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 50 mg/m³
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 8.10.2004

Weryfikacja dokumentu: 2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 17.03.2006

Słowa kluczowe: 1,2-dichloropropan, dichlorek propylenu, narażenie na stanowisku pracy, normatywy higieniczne.

Key words: 1,2-dichloropropane, propylene dichloride, occupational exposure, occupational exposure limits.

1,2-Dichloropropan (1,2-DCP) jest bezbarwną cieczą o słodkawym zapachu podobnym do chloroformu, stosowaną jako rozpuszczalnik żywic, smarów, tłuszczów, smół i asfaltów. Związek znajduje zastosowanie w wielu procesach technologicznych, w tym do impregnacji, oczyszczania i odtłuszczenia powierzchni metali w procesach galwanizacyjnych, do usuwania farb, w pralniach do czyszczenia na sucho i do usuwania ołowiu z benzyny. Występuje jako składnik fumigantów oraz insektycydów. Stosowany jest w syntezie tetrachloroetyleny i tetrachloru węgla.

Według danych służb sanitarno-epidemiologicznych w 2000 r. w Polsce na 1,2-dichloropropan było narażonych kilkadziesiąt osób. Nie zgłaszano narażenia na związek o stężeniach ponadnormatywnych, czyli > 50 mg/m³.

1,2-Dichloropropan jest hepatotoksyczny dla zwierząt laboratoryjnych, ponieważ narażenie na tę substancję powoduje uszkodzenie wątroby i nerek oraz wielokrotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych w osoczu. Istnieją dowody, że związek może powodować depresję ośrodkowego układu nerwowego. Zatrucie mieszaniną rozpuszczalników czyszczących zawierających 1,2-dichloropropan u ludzi powodowało śpiączkę, utratę świadomości, niewydolność serca, nieodwracalny szok i w rezultacie śmierć.

Wykazano słabe działanie genotoksyczne 1,2-dichloropropanu w limfocytach ludzkich w hodowli w warunkach in vitro.

* Wartość NDS 1,2-dichloropropanu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metodę oznaczania stężenia 1,2-dichloropropanu w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 1997, z. 17.

Nie wykazano działania teratogennego 1,2-dichloropropanu, a dostępne dane dostarczają ograniczonych dowodów działania toksycznego związku na ciężarne samice i płody.

Wchłanianie związku w miejscu pracy następuje drogą inhalacyjną. Opisano zapalenie skóry u pracowników narażonych na 1,2-dichloropropan.

Podczas wyznaczania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) wykorzystano wyniki 13-tygodniowych badań inhalacyjnych na szczurach obu płci narażonych na 1,2-dichloropropan o stężeniach: 70; 230 lub 700 mg/m³. Za efekt krytyczny przyjęto statystycznie znamienne zmniejszenie masy ciała (o 10%). Zmiany degeneracyjne nabłonka węchowego w głowowej części jamy nosowej obserwowano u wszystkich zwierząt narażonych na związek o stężeniach 230 lub 700 mg/m³. Stan zapalny krtani opisano u szczurów narażonych na 1,2-dichloropropan o stężeniu 700 mg/m³. Stężenie 230 mg/m³ 1,2-dichloropropanu przyjęto za wartość najniższego obserwowanego poziomu działania szkodliwego (LOAEL) związku.

Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności ustalono, że wartość NDS 1,2-dichloropropanu wynosi 50 mg/m³, czyli tyle, ile wynosi obowiązująca wartość NDS tego związku.

1,2-Dichloropropan nie został zaklasyfikowany jako substancja drażniąca w wykazie substancji niebezpiecznych, nie znaleziono również danych na temat jego działania drażniącego na drogi oddechowe ludzi, dlatego nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) dla tego związku. Nie ma także podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1,2-dichloropropanu.

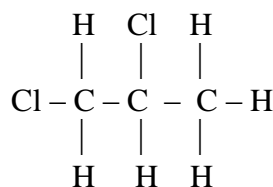
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1,2-dichloropropanu (ACGIH 2005; HSDB 2005; IARC 1999; RTECS 2005):

- nazwa chemiczna
- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny

1,2-dichloropropan
C₃H₆Cl₂



- nazwa CAS 1,2-dichloropropane, propylene dichloride (ACGIH 2005)
- numer CAS 78-87-5
- numer EINECS 201-152-2
- synonimy: dichlorek propylenu, chlorek propylenu 1,2-DCP i ENT 15 406.

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem 1,2-dichloropropan został zaklasyfikowany jako produkt niebezpieczny: F – produkt wysoce łatwo palny; R11 – produkt wysoce łatwo palny; Xn – szkodliwy; R20/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe i po połknięciu.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 1,2-dichloropropanu:

– postać i wygląd	bezbarwna ciecz o słodkawym zapachu podobnym do chloroformu
– masa cząsteczkowa	112,99
– temperatura topnienia	-100,4 °C
– temperatura wrzenia	96,4 °C
– gęstość względna	1,159 w temp. 25 °C (gęstość wody = 1)
– gęstość względna par	3,9 (powietrze = 1)
– ciśnienie pary nasyconej	52,7 hPa w temp. 20 °C
– współczynnik podziału oktanol-woda	log Kow = 1,98
– rozpuszczalność w wodzie	słabo rozpuszczalny, 2800 mg/l (w temp. 25 °C)
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach	rozpuszcza się w alkoholach, eterach, benzenie i chloroformie
– temperatura zapłonu	16 °C (metoda tygła zamkniętego) i 21 °C (metoda tygła otwartego)
– próg zapachowy	1,15 mg/m ³ (0,25 ppm)
– granice wybuchowości z powietrzem	3,4% (dolna) i 14,5 % (górna)
– reaktywność	reaguje z niektórymi wyrobami plastikowymi, gumą i farbami
– współczynniki przeliczeniowe (w warunkach normalnych)	1 mg/m ³ = 0,216 ppm i 1 ppm ≈ 4,62 mg/m ³ .

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

1,2-Dichloropropan (1,2-DCP) nie występuje naturalnie w środowisku. Oznaczalne ilości związku stwierdzono w powietrzu i w wodach powierzchniowych niektórych dużych ośrodków przemysłowych w USA oraz w osadach dennych niektórych rzek (Niagara) i jezior (Ontario i Pontchartrain), (IARC 1986).

1,2-Dichloropropan jest stosowany jako rozpuszczalnik żywic, olejów, smarów, tłuszczów oraz wosków, smół i asfaltów. Związek znajduje zastosowanie w wielu procesach technologicznych, w tym do impregnacji, oczyszczania i odtłuszczenia powierzchni metali w procesach galwanizacyjnych, do usuwania farb, w pralniach do czyszczenia na sucho i do usuwania ołowiu z benzyny. Występuje również jako składnik fumigantów D-D i Telone II oraz insektycydów niszczących, np.: owady drzew brzoskwiniowych i traw oraz pasożyty bydła domowego. Jest stosowany również w syntezie tetrachloroetyleny i tetrachloru węgla (IARC 1986).

W 1980 r. produkcja 1,2-dichloropropanu w USA wynosiła 77 mln t.

Według danych służb sanitarno-epidemiologicznych w 2000 r. w Polsce na 1,2-dichloropropan było narażonych kilkadziesiąt osób. Nie zgłaszano narażenia na związek o stężeniach ponadnormatywnych, czyli > 50 mg/m³ (Dawydzik i in. 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Do szpitala został przyjęty 28-letni mężczyzna po przypadkowym połknięciu środka do usuwania farb (Trielina), w którego skład wchodził m.in. 1,2-dichloropropan. Wykonane natychmiast badania laboratoryjne funkcji wątroby, nerek, testy koagulologiczne oraz morfologia krwi (hematokryt, stężenie hemoglobiny) były w normie. Dwa dni później wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na niewydolność nerek oraz uszkodzenie wątroby. Stwierdzono także niewielkie rozsiane wykrzepianie śródnacyniowe (stężenie fibrynogenu w osoczu 196 mg/100 ml stężenie produktów degradacji fibrynogenu $10 \div 40 \mu\text{g/ml}$). Wymuszona diureza spowodowała poprawę wskaźników funkcji nerek, natomiast markery funkcji wątroby wskazywały na trwałe uszkodzenie narządu. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 1. Czwartego dnia po zatruciu stwierdzono także wzrost aktywności izoenzymów dehydrogenazy mleczanowej (LDH) pochodzących z wątroby oraz niedokrwistość (hematokryt 34,6%, bilirubina niezwiązana 90,63 $\mu\text{mol/l}$). Pacjent zmarł siódmego dnia po incydencie (Pozzi i in. 1985).

Tabela 1.

Wartości oznaczanych parametrów w osoczu pacjenta po zatruciu środkiem do usuwania farb (Trielina – narażenie mieszane), którego głównym składnikiem jest 1,2-dichloropropan

Badany parametr	Dwa dni po zatruciu	Cztery dni po zatruciu
Kreatynina, $\mu\text{mol/l}$	380,12	155,28
Klirens kreatyninowy, ml/min	20	110
Azot mocznika, mmol/l	7,13	N.B. ^a
Bilirubina całkowita, $\mu\text{mol/l}$	63,27	280,44
Bilirubina związana, $\mu\text{mol/l}$	41,04	186,39
AST, U/l	1850	1510
ALT, U/l	2300	1880

^a N.B. – parametr nie był badany.

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Skutki narażenia przewlekłego na 1,2-dichloropropan dotyczą narażenia mieszanego. Podczas przeprowadzonych badań lekarskich wykazano, że czynnikiem działającym toksycznie był 1,2-dichloropropan.

Grzywa i Rudzki (1981) opisali 2 przypadki zapalenia skóry u pracowników w wyniku narażenia w miejscu pracy na aerozole zawierające 1,2-dichloropropan (7,4 \div 12,7% dichloropropan, 3,6 \div 8,5% olej metylosilikonowy, freon 11 i freon 12 (1:1)

83,6 ÷ 84,1%). W jednym przypadku u kobiety (niecierpiącej do tej pory na żaden rodzaj alergii) po kilku miesiącach pracy w narażeniu na ten aerozol wystąpiły na prawej ręce zmiany zapalne. Zmiany zapalne powtarzały się kilkakrotnie w trakcie 6-letniej pracy w zakładzie. Po zaprzestaniu pracy w narażeniu zmiany skórne nie ustąpiły, lecz pojawiły się na drugiej ręce oraz na stopie. Testami diagnostycznymi stwierdzono silną reakcję dodatnią na Siliform A-1 (zawiera 1,2-dichloropropan) i na 1,2-dichloropropan. Zmiany alergiczne nie występowały u żadnego z pozostałych 21 pracowników pracujących na tym wydziale. Nie było w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących wielkości narażenia na 1,2-dichloropropan. Drugi opisany przypadek dotyczył także kobiety, u której po 4 latach pracy zmiany zapalne wystąpiły na stopach i utrzymywały się przez cały czas pracy w narażeniu na mieszaninę. Zmiany nasilały się w okresie letnim i sporadycznie pojawiały się na szyi. Po 13 latach pracy pojawiły się zmiany skórne na rękach i to spowodowało podjęcie decyzji o zmianie pracy. Testami diagnostycznymi badano alergię na wszystkie składniki mieszaniny, na którą była narażona kobieta. Wykazano silną alergię na 1,2-dichloropropan. Alergia na 1,2-dichloropropan wystąpiła u 1 spośród 39 pracowników wydziału. Nie podano w piśmiennictwie żadnej informacji o wielkości narażenia.

Podobne objawy alergii skórnej opisali *Baruffini* i in. (1989) u malarzy i pracowników pracujących przy obróbce metali (łącznie 10 osób). Wszyscy pracownicy byli narażeni w miejscu pracy na mieszaniny rozpuszczalników organicznych, które zawierały 10 ÷ 40% 1,2-dichloropropanu. Testy diagnostyczne wykonane także na wszystkie składniki mieszaniny wykazały u 7 osób silną alergię już po narażeniu na 2-procentowy 1,2-dichloropropan. Również i w tym wypadku nie podano informacji o wysokości narażenia na 1,2-dichloropropan.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie oraz w bazach danych nie ma informacji dotyczących badań epidemiologicznych nad 1,2-dichloropropanem.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Wartość LD_{50} 1,2-dichloropropanu podawanego szczurom *per os* wynosi 2190 mg/kg (*Smyth* i in. 1969). Wyznaczone w różnych ośrodkach wartości LC_{50} dla szczurów znacznie różniły się i wynosiły 14 000 mg/m³ po 8 h narażenia (*Pozzani* i in. 1959), a dla szczurów rasy Sherman po 4 h narażenia – 9200 mg/m³ (2000 ppm), (*Carpenter* i in. 1949). Wartość LC_{50} 1,2-dichloropropanu dla myszy narażanych przez 10 h wynosiła 3325 mg/m³ (720 ppm), (*Torkelson, Rowie* 1981).

Niewiele jest danych o skutkach ostrej toksyczności 1,2-dichloropropanu u zwierząt laboratoryjnych. Objawami ostrego narażenia zwierząt laboratoryjnych na 1,2-dichloropropan były: apatia, podrażnienie oczu i dróg oddechowych. Inhalacyjne narażenie na 1,2-dichloropropan powodowało wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) w osoczu (*Torkelson, Rowie* 1981).

Powtarzane narażenie myszy, świnek morskich, królików, psów i szczurów na 1,2-dichloropropan o stężeniach: 4620; 6500 mg/m³ i 10 200 mg/m³ (1000; 1500 i

2200 ppm) 7 h dziennie przez okres do 7 tygodni powodowało istotne statystycznie zmiany u zwierząt. Po narażeniu na 1,2-dichloropropan o stężeniu 10 200 mg/m³ po 9 dniach stwierdzono: nieregularny oddech i całkowite zniesienie koordynacji ruchowej u szczurów, silne łzawienie u świnek morskich i padnięcie wszystkich myszy po pierwszym narażeniu. W badaniu histopatologicznym w wątrobach wszystkich badanych gatunków stwierdzono: martwicę, wakuolizację komórek, a ponadto hemosyderozę, stłuszczenie wątroby i nerek u świnek morskich (Heppel i in. 1946). Po narażeniu na 1,2-dichloropropan o stężeniu 6500 mg/m³ (1500 ppm) i stężenia mniejsze większość zwierząt przeżyła 35 narażeń. Na podstawie wyników badań histopatologicznych (tab. 2.) wykonanych po 12 narażeniach na 1,2-dichloropropan o stężeniach 4620 ÷ 10 000 mg/m³ (1000 ÷ 2200 ppm) wykazano: silne przekrwienie narządów wewnętrznych, stłuszczenie wątroby, nerek i znacznie rzadziej serca oraz zmiany martwicze w wątrobie spowodowane wykrzepianiem śródnaczyniowym (Heppel i in. 1946).

Tabela 2.

Skutki inhalacyjnego narażania zwierząt laboratoryjnych na 1,2-dichloropropan

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażania	Skutki	Piśmiennictwo
Toksyczność ostra i przedłużona				
Szczur, mysz	462 (100)	14 dni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień	niewielka degeneracja nabłonka węchowego w jamie nosowej	<i>Nitschke, Johnson</i> 1983
Szczur	10 000 (2200)	4 h/dzień, do 5 narażeń	stłuszczenie wątroby i nerki	<i>Highman</i> i in. 1951
Mysz	462 (100)	14 dni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień	niewielka degeneracja nabłonka węchowego wakuolizacja komórek wątroby, wzrost względnej masy wątroby	<i>Nitschke, Johnson</i> 1983
Mysz	2200 (480)	10 h	padły wszystkie zwierzęta	ATRDS 2003
Królik	4620 (1000)	6 h/dzień, 14 dni	niewielka degeneracja nabłonka węchowego w jamie nosowej	<i>Nitschke, Johnson</i> 1983
Mysz, szczur, świnka morska, królik	6500 (1500)	7 h/dzień, do 35 narażeń	padło 8/18 szczurów, 5/18 świnek morskich, ¼ królik oraz wszystkie myszy podczas pierwszych 4 h narażania; w badaniu histopatologicznym przekrwienie oraz martwica zrazików wątroby u świnek morskich i szczurów, hemosyderoza u szczurów	<i>Heppel</i> i in. 1946

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Świnka morska, szczur	6930 (1600)	7 h/dzień, 5 dni	zmniejszenie masy ciała u szczurów i u świnek morskich, padł 1 z 2 narażanych królików	<i>Heppel i in.</i> 1946
Szczur, mysz, świnka morska, królik	10 200 (2200)	9 dni, 7 h/dzień	szczury: nieregularny oddech, brak koordynacji ruchowej, padło 8/20 zwierząt; w badaniu histopatologicznym: atrofia i martwica komórek wątroby, hemosyderoza, zmiany w oskrzelach i płucach świnki morskie: silne łzawienie, padło 11/16 zwierząt; w badaniu histopatologicznym: stłuszczenie wątroby i nerki u 5 świnek, niewielkie zmiany nekrotyczne w wątrobie króliki: działanie drażniące na układ oddechowy, padły 2/4 zwierzęta myszy: padnięcia zwierząt w trakcie pierwszego narażenia; w badaniu histopatologicznym: wakuolizacja komórek wątroby, martwica wątroby, stłuszczenie nerki	<i>Heppel i in.</i> 1946
Toksyczność podprzewlekła i przewlekła				
Szczur	70 (15)	13 tygodni, 5 dni/tydzień, 6 h/dzień	lekki rozrost nabłonka jamy nosowej	<i>Nitschke i in.</i> 1988
Szczur	230 (50)	13 tygodni, 5 dni/tydzień, 6 h/dzień	znamiennie zmniejszenie masy ciała (o 10%) zmiany degeneracyjne w nabłonku węchowym	<i>Nitschke i in.</i> 1988
Szczur	700 (150)	13 tygodni, 5 dni/tydzień, 6 h/dzień	zmiany degeneracyjne w nabłonku oddechowym, po narażeniu na związek o stężeniu < 150 ppm nie obserwowano zmian hematologicznych i histopatologicznych w wątrobie, nerce, układzie nerwowym i rozrodczym, wartość NOAEL	<i>Nitschke i in.</i> 1988
Szczur, pies, świnka morska	1850 (400)	13 tygodni, 5 dni/tydzień, 6 h/dzień	nie obserwowano objawów chorobowych ani zmian w obrazie histopatologicznym narażanych zwierząt, jedynie u narażanych samic szczurów obserwowano wolniejszy przyrost masy ciała	<i>Heppel i in.</i> 1948

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Królik	4620 (1000)	13 tygodni	niedokrwistość, zmiany degeneracyjne w nabłonku węchowym	<i>Nitschke</i> i in. 1988
Szczur, pies, świnka morska, królik	4620 (1000)	5 h/dzień, 5 dni/tydzień do 128 eksperymentów	padło 9/27 szczurów rasy Wistar i 18/18 samców rasy Spraque-Dawley, wśród szczurów stwierdzono upośledzoną koordynację ruchową, 4 ÷ 5-krotnie wolniejszy przyrost masy ciała, zmniejszone spożycie paszy; padły 3/13 świnki morskie i 4/9 psy	<i>Heppel</i> i in. 1946; 1948

Nitschke i *Johnson* (1983) narażali szczury rasy F344 na 1,2-dichloropropan o stężeniach: 462; 1400 i 4620 mg/m³ (100; 300 i 1000 ppm) przez 2 tygodnie ($n = 5$ w każdej grupie 6 h dziennie przez 4 ÷ 5 dni w tygodniu, łącznie 9 narażeń). Lekką i umiarkowaną degenerację nabłonka węchowego obserwowano u wszystkich szczurów narażanych na 1,2-dichloropropan o stężeniach 462 lub 1400 mg/m³. Narażenie myszy w tym samym doświadczeniu na 1,2-dichloropropan o stężeniu 462 mg/m³ (100 ppm) powodowało niewielką degenerację śluzówki węchowej nosa. Po narażeniu na związek o stężeniu 1400 mg/m³ (300 ppm) stwierdzono wakuolizację hepatocytów prowadzącą do zwiększenia masy wątroby.

Samce szczurów rasy CD1 narażano na 1,2- dichloropropan o stężeniu 4620 mg/m³ (1000 ppm) przez 4 h. W osoczu bezpośrednio po zakończeniu narażenia oraz 24 i 48 h po jego zakończeniu oznaczano aktywność enzymów, markerów uszkodzenia wątroby: ALT, AST i transkarbamyłazy ornitynowej. Wykazano (tab. 3.) znamienne statystycznie wzrost aktywności ALT, AST oraz transkarbamyłazy ornitynowej po 24 i 48 h od zakończenia narażenia (*Drew* i in. 1978).

Tabela 3.

Aktywność wybranych enzymów w osoczu szczurów po jednorazowym 4-godzinnym narażeniu na 1,2-dichloropropan o stężeniu 4620 mg/m³ (1000 ppm) lub łącznie na 1,2-dichloropropan 4620 mg/m³ (1000 ppm) i 1,2,3-TCP, 1,2-dichloropropan o stężeniu 4620 mg/m³ (1000 ppm) oraz 1,2,3-trichloropropan o stężeniu 2500 mg/m³ (500 ppm), (*Drew* i in. 1978)

Narażenie na 1,2-dichloropropan				
aktywność enzymów	przed narażeniem	bezpośrednio po zakończeniu narażenia	24 h po zakończeniu narażenia	48 h po zakończeniu narażenia
ALT, U/l	31,2 ± 0,8	31,1 ± 1,7	44,0 ± 1,7 ^a	66,6 ± 2,2 ^a
AST, U/l	25,1 ± 0,8	27,3 ± 1,1	41,4 ± 1,0 ^a	60,6 ± 1,8 ^a
OCT ^a , U/l	194 ± 8	268 ± 16	544 ± 17 ^a	663 ± 11 ^a

cd. tab. 3.

Narażenie łączne na 1,2-dichloropropan i 1,2,3-TCP				
aktywność enzymów	przed narażeniem	bezpośrednio po zakończeniu narażenia	24 h po zakończeniu narażenia	48 h po zakończeniu narażenia
ALT, U/l	28,9 ± 1,0	31,2 ± 1,6	74,1 ± 3,3 ^a	69,1 ± 2,6 ^a
AST, U/l	23,4 ± 0,6	26,2 ± 0,9	60,5 ± 2,1 ^a	64,9 ± 1,9 ^a
OCT, U/l	211 ± 10	309 ± 9	723 ± 26 ^a	772 ± 21 ^a

^aOCT – transkarbamyłaza ornitynowa.

Przedstawione wyniki inhalacyjnej toksyczności 1,2-dichloropropanu wśród szczurów wykazały znaczne rozbieżności związane prawdopodobnie z różną wrażliwością badanych ras na działanie związku.

Toksyczność ostrą i przedłużoną badano u samców szczurów, którym dożołądkowo podawano 1,2-dichloropropan w dawkach: 100; 250; 500 lub 1000 mg/kg m.c./dzień w oleju kukurydzianym przez 10 kolejnych dni. Pojedyncze podanie szczurom 1,2-dichloropropanu w dawce 100 mg/kg m.c./dzień działało depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy przez około 1 h, po większej dawce substancji powyższe objawy trwały proporcjonalnie dłużej (Bruckner i in. 1989). Pojedyncze podanie 1,2-dichloropropanu nie powodowało zmian aktywności/stężeń markerów funkcji wątroby i nerki (dehydrogenaza sorbitolowa (SDH), ALT, transkarbamyłaza ornitynowa, azot moczownika, bilirubina). Nie obserwowano względnego przyrostu masy wątroby ani nerek. Tylko w obrazie histopatologicznym wątroby obserwowano niewielkie zagęszczenie cytoplazmy w hepatocytach leżących w centralnej części zrazików wątroby u szczurów, którym podawano 1,2-dichloropropan w dawkach 500 lub 1000 mg/kg m.c./dzień (tab. 4).

Tabela 4.

Skutki narażania zwierząt laboratoryjnych na 1,2-dichloropropan *per os*

Gatunek zwierząt (płeć)	Dawka, droga podania, mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Szczur	1000	10 dni	zagęszczenie cytoplazmy hepatocytów, wzrost aktywności wątrobowych enzymów osocza, u jednego szczura stwierdzono degenerację spermatogonii, zmniejszoną ilość nasienia w najądrzach	Bruckner i in. 1989
Szczur	1000	14 dni	o 10 ÷ 14% mniejszy przyrost masy ciała	NTP 1986
Mysz	125; 250; 500	14 dni	przekrwienie rdzenia nadnerczy u 1 samicy (1/5) w każdej z narażanych grup zwierząt	NTP 1986
Mysz	500	14 dni	padły 3 samce (3/5), wszystkie samice przeżyły, wzrost przyrostu masy ciała o 12% u samców; w badaniu histopatologicznym: przekrwienie rdzenia nadnerczy u 3 samców (3/5)	NTP 1986

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt (pleć)	Dawka, droga podania, mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Mysz	1000	14 dni	padły wszystkie samce (5/5), zwiększenie przyrostu masy ciała samic o 11%; w badaniu histopatologicznym: przekrwienie rdzenia nadnerczy u 3 samic (3/5)	NTP 1986
Myszy (samice)	2000	14 dni	padły wszystkie samice; w badaniu histopatologicznym: przekrwienie rdzenia nadnerczy u wszystkich samic	NTP 1986
Toksyčność podprzewlekła i przewlekła				
Szczur	500	13 tygodni	zmniejszenie przyrostu masy ciała u samców o 16%, u samic o 8%, padło 5 samców (5/10)	NTP 1986
Szczur	500	13 tygodni	depresja centralnego układu nerwowego, 50% zwierząt padło w ciągu 9 tygodni narażenia	<i>Bruckner i in.</i> 1989
Szczur	750	13 tygodni	50% zwierząt padło w pierwszych 10 dniach narażenia; w badaniach histopatologicznych stwierdzono: zapalenie wątroby u 9 z 10 szczurów, hemosyderozę w śledzionie wszystkich zwierząt, wakuolizację komórek rdzenia nadnerczy oraz stłuszczenie komórek kory u 4 szczurów, liczne zdegenerowane spermatogonia i towarzyszącą im redukcję liczby plemników stwierdzono u większości zwierząt, u 2 szczurów obserwowano degenerację jąder	<i>Bruckner i in.</i> 1989
Szczur	1000	13 tygodni	wszystkie zwierzęta padły; w badaniach histopatologicznych wykazano przekrwienie zrazików wątroby u 5 samców (5/10) i 2 samic (2/10), stłuszczenie wątroby u 2 samic (2/10)	NTP 1986
Mysz	30; 60; 125; 250; 500	13 tygodni	nie obserwowano istotnych efektów toksycznych	NTP 1986
Szczur (samce)	62	2 lata	padło 16% zwierząt	NTP 1986
Szczur (samce)	125	2 lata	14% mniejszy przyrost masy ciała, padło 18% zwierząt	NTP 1986
Szczur, (samice)	125	2 lata	padło 14% zwierząt, hemosyderoza u 43%, hematopoeza u 15%	NTP 1986
Szczur (samice)	250	2 lata	24% mniejszy przyrost masy ciała, padło 68% zwierząt; w wątrobie zależny do dawki wzrost ognisk martwicy zrazików centralnych 24%	NTP 1986

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt (pleć)	Dawka, droga podania, mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Mysz	125	2 lata	w badaniu histopatologicznym wątroby: wzrost przypadków rozrostu hepatocytów (10% samców) oraz martwicy ogniskowej w centralnie położonych zrazikach (10% samców)	NTP 1986
Mysz	250	2 lata	znamiennie mniejsza przeżywalność samic niż samców (26/50; 52% vs.; 35/50; 70%; $p < 0,035$) w badaniu histopatologicznym wątroby: wzrost przypadków nadmiernego rozrostu hepatocytów (30% samców) oraz martwicy ogniskowej i w centralnie położonych zrazikach (20% samców), te uszkodzenia nie występowały u samic znamienny wzrost przypadków raków i gruczolakoraków wątroby proporcjonalny do dawki (test Fishera: $p = 0,002$ u samców i $p = 0,026$ u samic)	NTP 1986

Dziesięciodniowe dożołądkowe podawanie 1,2-dichloropropanu powodowało utratę masy ciała szczurów. Wykazano także znamienny wzrost aktywności SDH po 1 i 5 dniach podawania dawki 1000 mg/kg m.c./dzień 1,2-dichloropropanu. Nie obserwowano różnic w aktywności ALT, a jedynie u zwierząt, którym podawano 1,2-dichloropropan w dawce 1000 mg/kg m.c./dzień przez 5 dni wykazano wzrost aktywności enzymu powyżej wartości kontrolnych. Stężenie BUN było znamiennie większe po 5 i 10 dniach podawania 1,2-dichloropropanu w dawce 1000 mg/kg m.c./dzień. Stężenie bilirubiny było znamiennie większe po 5 i 10 dniach podawania związku w dawkach: 250; 500 lub 1000 mg/kg m.c./dzień. Mniejsze było stężenie białka i glukozy w moczu w każdej z narażanych grup zwierząt oraz mniejsza aktywność fosfatazy alkalicznej i kwaśnej oraz *N*-acetyloglukozaminidazy w grupach zwierząt, którym podawano 1,2-dichloropropan. Obserwowano zmniejszenie stężenia CYP450 po 5 i 10 dniach podawania we wszystkich narażanych grupach zwierząt. Wykazano także proporcjonalne do dawki 1,2-dichloropropanu zmniejszenie stężenia niebiałkowych grup -SH w wątrobie zwierząt narażanych przez 5 dni oraz wzrost stężenia w nerkach po 5 i 10 dniach narażenia. Zmiany morfologiczne w wątrobie, proporcjonalne do wielkości dawki 1,2-dichloropropanu i czasu narażenia, obejmowały zmiany nekrotyczne w hepatocytach centralnie położonych zrazików, infiltrację komórek zapalnych oraz wczesne etapy proliferacji fibroblastów. Zapalenie wątroby, w stopniu od niewielkiego do umiarkowanego występowało u wszystkich zwierząt otrzymujących 1,2-dichloropropan w dawce 1000 mg/kg m.c./dzień przez 5 dni. Minimalne zmiany zapalne obserwowano po mniejszych dawkach substancji. Zmiany morfologiczne wątroby po 10 dniach narażenia na działanie związku były mniej wyraźne niż po 5 dniach. Nie stwierdzono uszkodzenia nerek ani po 5, ani po 10 dniach podawania związku. Tylko w grupach narażanych na dawkę 500 lub 1000 mg/kg m.c./dzień

1,2-dichloropropanu przez 10 dni obserwowano hemosyderozę w komórkach kanalików nerkowych. Nie stwierdzono zmian morfologicznych w płucach, żołądku, mózgu, nadnerczach i jądrach. U jednego szczura narażanego na dawkę 500 mg/kg m.c./dzień 1,2-dichloropropanu i jednego narażanego na dawkę 1000 mg/kg m.c./dzień obserwowano degenerację spermatogonii i towarzyszącą im zredukowaną ilość nasienia w najądrach. U zwierząt obserwowano też niedokrwistość hemolityczną i towarzyszącą jej hyperbilirubinemię po 5 i 10 dniach narażania na 1,2-dichloropropan w dawkach: 250; 500 lub 1000 mg/kg m.c./dzień (*Bruckner i in.* 1989).

W badaniach NTP (1986) wykazano, że 1,2-dichloropropan w dawkach: 125; 250; 500 lub 1000 mg/kg m.c./dzień podawany dożołądkowo szczurom (5 samic i 5 samców) przez 14 dni powodował o 10 ÷ 14% mniejszy przyrost masy ciała u samców. U samic obserwowano mniejszy o 15% przyrost masy ciała tylko po dawce 1000 mg/kg m.c./dzień 1,2-dichloropropanu.

W tych samych badaniach wykonanych u myszy (5 samców, 5 samic), u samców myszy, którym podawano dożołądkowo 1,2-dichloropropan w dawce 500 mg/kg m.c./dzień stwierdzono o 12% większy przyrost masy ciała, a u samic – 10% większy przyrost. Wśród samic myszy, którym podawano 1,2-dichloropropan w dawkach: 125; 250 lub 500 mg/kg m.c./dzień, tylko u jednej samicy w każdej badanej grupie stwierdzono przekrwienie rdzenia nadnerczy. Dawka 500 mg/kg m.c./dzień 1,2-dichloropropanu powodowała padnięcie 60% samców (3/5). W badaniu histopatologicznym padłych zwierząt stwierdzono przekrwienie rdzenia nadnerczy u 3/5 samic. Dawki 1000 i 2000 mg/kg m.c./dzień 1,2-dichloropropanu radykalnie zwiększały liczbę padłych zwierząt wśród badanych grup – po mniejszej dawce padły wszystkie samce (5/5) oraz 80% samic (4/5), a po większej dawce związku nie przeżyło żadne zwierzę. W badaniu histopatologicznym stwierdzono przekrwienie rdzenia nadnerczy (NTP 1986).

Aplikacja 1,2-dichloropropanu do worka spojówkowego lub na skórę królików powodowała silne podrażnienie i w skrajnych wypadkach prowadziła nawet do padnięcia zwierząt. Wartość LD₅₀ po jednorazowej aplikacji związku na skórę królików wynosi 8,75 ml/kg m.c. (ATSDR 2003).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Badania toksyczności inhalacyjnej 1,2-dichloropropanu wykonano na myszach, szczurach, świnkach morskich i psach (*Heppel i in.* 1948). Zwierzęta narażano na 1,2-dichloropropan o stężeniu 1850 mg/m³ (400 ppm) przez 7 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Z 80 poddanych doświadczeniu myszy (37 narażeń na działanie związku i następujący po nich 7-miesięczny okres obserwacji) przeżyły 3 myszy. U zwierząt, które przeżyły, obserwowano zmiany nowotworowe w wątrobie. Pozostałe gatunki zwierząt były mniej wrażliwe na działanie 1,2-dichloropropanu. Nie stwierdzono u nich tak znacznych zmian histopatologicznych ani takiej śmiertelności, jaką obserwowano u myszy (*Heppel i in.* 1948).

Nitschke i in. (1988) przez 13 tygodni narażali inhalacyjnie szczury obu płci ($n = 10$) na 1,2-dichloropropan o stężeniach: 70; 230 lub 700 mg/m³ (15; 50; 150 ppm) przez 5 dni w tygodniu 6 h dziennie. Stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie masy ciała (o 10%) u zwierząt narażanych na 1,2-dichloropropan o stężeniu 230 mg/m³. Nie stwierdzono zmian hematologicznych w analizie biochemicznej krwi oraz w moczu między wynikami zwierząt w poszczególnych grupach. Stwierdzono niewielki rozrost

nabłonka wyściełającego jamę nosową we wszystkich grupach narażanych zwierząt (2/9, 5/10, 9/10 u samców i 3/10, 7/10, 9/10 u samic narażanych odpowiednio na: 70; 230 lub 700 mg/m³). Rozrost nabłonka następował najpierw w przedniej części jamy nosowej. Niewielkie zmiany degeneracyjne nabłonka węchowego w głowowej części jamy nosowej obserwowano u wszystkich zwierząt narażanych na 1,2-dichloropropan o stężeniach 230 lub 700 mg/m³. Nie przeprowadzono analizy statystycznej omawianych badań. Stan zapalny krtani opisano u szczurów narażanych na 1,2-dichloropropan o stężeniu 700 mg/m³. Po narażeniu na związek o wszystkich zastosowanych stężeniach nie obserwowano zmian hematologicznych i histopatologicznych w: wątrobie, nerkach, układzie nerwowym i rozrodczym szczurów (*Nitschke* i in. 1988).

Narażanie królików na 1,2-dichloropropan o stężeniach: 700; 2300 lub 4620 mg/m³ (150; 500 lub 1000 ppm) pozwoliło na stwierdzenie degeneracji nabłonka węchowego jamy nosowej po narażeniu na związek o stężeniu 4620 mg/m³. Po narażeniu na związek o tym stężeniu stwierdzono u zwierząt także niedokrwistość (*Nitschke* i in. 1988).

Toksyczność podprzewlekłą (13 tygodni) badano u samców szczurów, którym podawano dożołądkowo dawki: 100; 250; 500 lub 750 mg/kg m.c./dzień 1,2-dichloropropanu zawieszzonego w oleju kukurydzianym (*Bruckner* i in. 1989). Zwierzęta otrzymujące związek w dawkach 500 lub 750 mg/kg m.c./dzień wykazywały postępującą apatię objawiającą się m.in. mniejszym spożyciem wody i paszy. Ponad połowa zwierząt otrzymujących dawkę 750 mg 1,2-dichloropropanu/kg m.c./dzień padła w ciągu pierwszych 10 dni eksperymentu. Pozostałe zwierzęta z tej grupy zabito 10. dnia eksperymentu. Na podstawie wyników badań histopatologicznych stwierdzono zapalenie wątroby u 9 z 10 szczurów. W śledzeniu wszystkich zwierząt wykazano hemosyderozę. Wakuolizację komórek rdzenia nadnerczy oraz stłuszczenie komórek kory nadnerczy stwierdzono u 4 szczurów. Liczne zdegenerowane spermatogonia i towarzyszącą im redukcję liczby plemników stwierdzono u większości zwierząt narażanych na tę dawkę, a u 2 szczurów obserwowano degenerację jąder.

Ponad 50% zwierząt otrzymujących 1,2-dichloropropan w dawce 500 mg/kg m.c./dzień padło w ciągu pierwszych 9 tygodni narażania. Uszkodzenia jąder i nadnerczy stwierdzono u wszystkich zwierząt z tej grupy. Degenerację jąder i zmniejszone wytwarzanie nasienia stwierdzono u 3 spośród 9 badanych szczurów. Stłuszczenie kory nadnerczy stwierdzono u 5 szczurów z tej grupy. Żadne z opisanych zmian nie były widoczne w grupach narażanych na mniejsze dawki substancji.

Utrata masy ciała związana z 13-tygodniowym narażaniem na 1,2-dichloropropan była proporcjonalna do zastosowanej dawki.

Działanie hepatotoksyczne związku było obserwowane tylko w niewielkim stopniu. Najbardziej czułym markerem narażenia na 1,2-dichloropropan były zmiany aktywności transkarbamyazy ornitynowej. W grupie otrzymującej 1,2-dichloropropan w dawce 250 lub 500 mg/kg m.c./dzień przez 4 tygodnie i dłużej stwierdzano znamienne wzrost aktywności transkarbamyazy ornitynowej.

Po narażaniu długoterminowym nie stwierdzano w wynikach badań biochemicznych i morfologicznych działania nefrotoksycznego 1,2-dichloropropanu. Obserwowano wzrost stężenia niebiałkowych grup -SH w komórkach nerek szczurów otrzymujących 1,2-dichloropropan w dawkach 250 lub 500 mg/kg m.c.

Po przewlekłym narażeniu zwierząt na 1,2-dichloropropan stwierdzano także jego działanie hemolityczne. Wzrost stężenia bilirubiny w osoczu krwi obserwowano u

szczurów, którym podawano 1,2-dichloropropan w dawkach 250 lub 500 mg/kg m.c./dzień, po 2 tygodniach narażenia (Bruckner i in. 1989).

W badaniach NTP (1986) wykazano, że trzynastotygodniowe dożołądkowe podawanie szczurom (10 samców i 10 samic) 1,2-dichloropropanu w oleju kukurydzianym w dawkach: 60; 125 lub 250 mg/kg m.c./dzień nie wpływa toksycznie na badane zwierzęta. Dawka 500 mg/kg m.c./dzień zwiększała o 50% liczbę padłych zwierząt wśród samców (5/10), natomiast po dawce 1000 mg/kg m.c. padły wszystkie badane zwierzęta.

W badaniach toksyczności przewlekłej podawano dożołądkowo 1,2-dichloropropan szczurom (50 samców i 50 samic) w dawkach: 62; 125 lub 250 mg/kg m.c./dzień w oleju kukurydzianym. Wśród szczurów, którym podawano 1,2-dichloropropan w dawce 62 lub 125 mg/kg m.c./dzień, padnięcia zwierząt wynosiły 16 ÷ 18%. Wśród samców szczurów, którym podawano 1,2-dichloropropan w dawce 125 mg/kg m.c./dzień, stwierdzono mniejszy o 14% przyrost masy ciała, u samic natomiast – hemosyderozę oraz hematopoezę. Podawanie szczurom 1,2-dichloropropanu w dawce 250 mg/kg m.c./dzień w badaniu toksyczności przewlekłej powodowało u samic znaczne zmniejszenie przeżywalności (32%, 16/50) i zmniejszenie przyrostu masy ciała o 24%. Na podstawie wyników badania histopatologicznego stwierdzono w wątrobie wzrost zmian martwiczych w zrazikach wątroby (o 24%).

W tym samym badaniu myszom (50 samic i 50 samców) podawano dożołądkowo 1,2-dichloropropan w dawkach 125 lub 250 mg/kg m.c./dzień. Po podawaniu mniejszej dawki nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciu badanych grup zwierząt w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. W badaniu histopatologicznym wykazano wzrost przypadków rozrostu hepatocytów u 10% samców oraz zwiększenie liczby ognisk martwicy w centralnie położonych zrazikach (u 10% samców). Dawka 250 mg/kg m.c./dzień 1,2-dichloropropanu spowodowała statystycznie znamienne zmniejszenie przeżywalności samic w stosunku do samców (26/50, 52% vs. 35/50, 70%, $p < 0,035$). W badaniu histopatologicznym wątroby obserwowano zwiększenie liczby przypadków rozrostu hepatocytów (u 30% samców) oraz wzrost zmian martwiczych w centralnie położonych zrazikach (u 20% samców). Wykazano także, proporcjonalny do wielkości dawki, znamienny wzrost przypadków raków i gruczolakoraków wątroby (test Fishera: $p = 0,002$ u samców, $p = 0,026$ u samic), (NTP 1986).

W tabelach 2., 3. i 4. zebrano dane o skutkach ostrego, przedłużonego, podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt laboratoryjnych na 1,2-dichloropropan.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Działanie genotoksyczne 1,2-dichloropropanu badano w warunkach *in vitro* w teście wymiany chromatyd siostrzanych hodowli komórek jajnika chomika chińskiego V79. Stopień wymiany chromatyd siostrzanych w układzie z 1,2-dichloropropanem i frakcją mikrosomalną S9 nie różnił się od obserwowanego w grupie kontrolnej (von der Hude i in. 1987). Wykazano słabe działanie genotoksyczne 1,2-dichloropropanu w limfocytach ludzkich w hodowli w warunkach *in vitro* – wychwyty tymidyny, test mikrojądrowy (Perocco i in. 1983; Bolognesi i in. 1993).

Nie wykazano działania mutagennego 1,2-dichloropropanu w teście Amesa ze szczepami: TA1535, TA1537, TA1538, TA98 i TA100 *Salmonella* po maksymalnej dawce 11 mg/płytkę, natomiast stwierdzono znamienne wzrost liczby zmutowanych komórek w tym samym teście ze szczepami: TA1535, TA1978 i TA 100 *Salmonella* po dawce 1,2-dichloropropanu: 10; 20 lub 50 mg /płytkę (NTP 1986).

Wykazano, że 1,2-dichloropropan w dawce do 1,1 mg/płytkę zwiększa oporność *Streptomyces coelicolor* na streptomycynę (NTP 1986).

1,2-Dichloropropan wykazywał słabe działanie mutagenne po narażeniu na związki o dużych stężeniach.

Działanie rakotwórcze

Przeprowadzono badanie działania kancerogennego 1,2-dichloropropanu u szczurów szczepu F344/N i myszy szczepu B6C3F1. Niewielki, ale znamienne statystycznie wzrost liczby gruczolakoraków w gruczolach mlecznych stwierdzono u samic szczurów, którym podawano dożołądkowo przez 2 lata dawkę 250 mg/kg m.c./dzień 1,2-dichloropropanu (NTP 1986). Nie wykazano działania kancerogennego związku na inne tkanki ani w innych badaniach wykonanych u samic i samców (IARC 1999).

Statystycznie nieznamienne wzrost częstości gruczolaków wątroby stwierdzono u samców i samic myszy, którym podawano dożołądkowo przez 2 lata dawki 125 lub 250 mg/kg m.c./dzień 1,2-dichloropropanu (u 34% samców po dawce 250 mg/kg m.c./dzień w stosunku do 10% samców z grupy kontrolnej oraz u 10% samic w stosunku do 2% zwierząt w grupie kontrolnej), (NTP 1986).

Dostępne dane dostarczają ograniczonych dowodów świadczących o kancerogennym działaniu 1,2-dichloropropanu na zwierzęta (IARC 1999). Brak jest danych epidemiologicznych w dostępnym piśmiennictwie wskazujących na kancerogenne działanie 1,2- dichloropropanu (IARC 1999).

Przyjęto następujące kategorie rakotwórczości 1,2-dichloropropanu:

- ACGIH grupa A4 – niezaklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi (ACGIH 2005)
- IARC grupa 3 – nie może być zaklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi (IARC 1999)
- MAK – 3B brak dostatecznych dowodów na podstawie wyników badań na zwierzętach w warunkach in vitro, aby zakwalifikować związek jako kancerogen (MAK 2005).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Kirk i in. (1995) badali teratogenne, embriotoksyczne i fetotoksyczne działanie 1,2-dichloropropanu u szczurów i królików. 1,2-Dichloropropan był podawany *per os* w dawkach: 0; 10; 30 lub 125 mg/kg m.c./dzień samicom szczurów między 6. i 15. dniem ciąży oraz samicom królików w dawkach: 0; 15; 50 lub 150 mg/kg m.c./dzień między 7. i 19. dniem ciąży. Płody szczurów badano 20. dnia ciąży, a płody królików – 28. dnia. Obserwowano zmniejszony przyrost masy ciała u obydwu badanych gatunków samic narażanych na związek o największym stężeniu 1,2-dichloropropanu. U samic królików stwierdzono znamienne statystyczne zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, stężenia hemoglobiny oraz wartości hematokrytu, a także wzrost liczby płytek i krwinek białych

w tej samej narażanej grupie. Pomimo wyraźnego toksycznego działania 1,2-dichloropropanu na ciężarne samice nie stwierdzono efektów toksycznego działania u rozwijających się płodów.

W dwupokoleniowym teście badano skutki podawania szczurom rasy Sprague-Dawley (samice i samce) 1,2-dichloropropanu w dawkach: 33,6; 140 lub 336 mg/kg m.c./dzień (0,024; 0,10 lub 0,24%) w wodzie pitnej. Dawka 336 mg/kg m.c./dzień 1,2-dichloropropanu powodowała znamienne statystycznie zmniejszenie masy ciała (o 50% zmniejszone spożycie paszy) i znamienne statystycznie zmniejszone spożycie wody, wolniejszy był także przyrost masy ciała ciężarnych i karmiących samic z pokolenia F0 oraz mniejsza masa urodzeniowa ich potomstwa w pokoleniu F1. Stwierdzono ponadto zmniejszoną liczbę erytrocytów, mniejszą wartość hematokrytu i mniejsze stężenie hemoglobiny u samic z pokolenia F0. Także zwierzęta pokolenia F1, którym podawano 1,2-dichloropropan w dawce 336 mg/kg m.c./dzień, miały mniejszy przyrost masy ciała i mniejsze spożycie wody. Wśród ich potomstwa (pokolenie F2) nie stwierdzono zwiększonej umieralności ani wad rozwojowych. Oceniono, że 1,2-dichloropropan działa raczej ogólnotoksycznie niż wpływa na rozrodczość u samic (IRIS 2003).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Na podstawie wyników badań *Timchalk* i in. (1989) stwierdzono, że 1,2-dichloropropan jest szybko wchłaniany przez płuca. Retencja wyniosła 60%, a współczynnik podziału krew/powietrze wynosił 10,7 (*Sate, Nakajima* 1979). Po inhalacyjnym narażeniu szczurów na znakowany C^{14} 1,2-dichloropropan o stężeniach: 23; 230 lub 460 mg/m³ (5; 50 i 100 ppm) przez 6 h, badany związek znajdowano w wątrobie, nerkach, płucach i we krwi (*Timchalk* i in. 1989). Podobne rozmieszczenie substancji stwierdzono po dożołądkowym podaniu związku.

Na podstawie wyników cytowanych uprzednio wyników badań wykazano, że 1,2-dichloropropan wchłania się także przez skórę (ATSDR 2003), ale nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych ilościowych dotyczących jego wchłaniania.

Metabolizm i wydalanie

W ciągu 24 h po inhalacyjnym narażeniu szczurów na 1,2-dichloropropan o stężeniach: 23; 230 lub 460 mg/m³ (5; 50 i 100 ppm) przez 6 h, 55 ÷ 65% związku było wydalone z moczem, a 16 ÷ 23% z wydychanym powietrzem (*Timchalk* i in. 1989).

Jones i *Gibson* (1980) podawali szczurom dootrzewnowo pojedynczą dawkę 1,2-dichloropropanu (100 mg/kg). W czasie 0 ÷ 3 h po podaniu przez płuca wydaliło się około 5% podanej dawki, a następnie w czasie 9 ÷ 18 h kolejne 5%. Wyniki tego badania wykazują, że 1,2-dichloropropan jest z krwią transportowany do płuc i przez płuca wydalany z organizmu.

Pojedyncza dawka 1 mg 1,2-dichloropropanu [C^{14}] podana dożołądkowo szczurom rasy E została wydalona w ciągu 96 h głównie z moczem (50%), z wydychanym powietrzem (40%) i tylko 5% z kałem. Badanie wydychanego znacznika w powietrzu

pozwoili na stwierdzenie, że okolo 20% 1,2-dichloropropanu bylo metabolizowane do CO₂. Pozostala czesc byla wydalana w postaci niezidentyfikowanych metabolitow (NTP 1986).

Glowne metabolity 1,2-dichloropropanu w moczu to *N*-acetylo-*S*-(2-hydroksypropylo)-*L*-cysteina, *N*-acetylo-*S*-(2-epoksypropylo)-*L*-cysteina i *N*-acetylo-*S*-(1-karboksyetylo)-*L*-cysteina. Związki te stanowia 84% wydalanych metabolitow 1,2-dichloropropanu (Timchalk i in. 1989) i powstaja w wyniku utleniania 1,2-dichloropropanu, a nastepnie sprzegania z glutationem. Wykazano, ze 1,2-dichloropropan moze takze byc sprzegany z mleczanem i acetylo-CoA i w tej ostatniej formie jest włączany do cyklu Krebsa, a nastepnie usuwany w postaci CO₂.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Nie jest znany w dostępnym piśmiennictwie mechanizm toksycznego działania 1,2-dichloropropanu.

1,2-Dichloropropan jest metabolizowany do aktywnych pochodnych, które mogą być odpowiedzialne za toksyczne działanie związku. Jednorazowe podanie szczurom 1,2-dichloropropanu w dawkach 55 lub 110 mg /kg m.c. powodowało zmniejszenie stężenia glutationu w wątrobie do okolo 5% wartości wyjściowych. Po okolo 3 dniach od podania stwierdzono, że stężenie GSH w wątrobie wzrosło do okolo 50% wartości wyjściowych. Stan ten utrzymywał się przez cały okres monitorowania (6 dni). Spadkowi stężenie GSH towarzyszył wzrost stężenie związków reagujących z kwasem tiobarbiturowym (Di Nucci i in. 1988).

Czterotygodniowe narażenie szczurow na 1,2-dichloropropan w dawkach: 10; 25; 50; 100; 250 lub 500 mg/kg m.c. powodowało znamieny, proporcjonalny do wielkości dawki wzrost stężenia glutationu i aktywności *S*-transferazy glutationowej w wątrobie oraz proporcjonalne do dawki zmniejszenie aktywności CYP450 (Trevisan i in. 1989). Większa aktywność CYP450 w nerce samców niż samic jest głównym czynnikiem warunkującym większą wrażliwość samców na działanie 1,2-dichloropropanu (Odinecs i in. 1995).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Brak informacji w dostępnym piśmiennictwie na temat łącznego działania 1,2-dichloropropanu z innymi związkami u ludzi.

Badania doświadczalne

Inhalacyjne łączne narażenie na 1,2-dichloropropan o stężeniu 4620 mg/m³ (1000 ppm) oraz na 1,2,3-trichloropropan o stężeniu 2500 mg/m³ (500 ppm) powodowało znamieny statystycznie wzrost aktywności enzymów markerów uszkodzenia wątroby (ALT, AST i transkarbamylazy ornitynowej). Charakter i wielkość zmian (tab. 3.) były takie jak przy narażeniu wyłącznie na 1,2-dichloropropan (Drew i in. 1978).

Pozzani stwierdził, że łączne narażenie inhalacyjne lub *per os* szczurow na 1,2-dichloropropan i 1,1,2-trichloroetan wykazuje efekt addytywny (Pozzani i in. 1959).

Taki sam skutek był stwierdzony przez ekspertów Shell Oil Co (1982) podczas badania skutków narażenia *per os* szczurów na mieszaninę 65% 1,2-dichloropropanu i różnych dichloropropanów lub dichloropropenów.

Test Draize'a wykonywany po narażeniu na te same substancje wykazał silną martwicę skóry, przy czym skutek ten był silniejszy u samic niż u samców. U obu płci silne podrażnienie utrzymywało się przez około 21 dni.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia na 1,2-dichloropropan u zwierząt przedstawiono w tabelach 2 i 4.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych 1,2-dichloropropanu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 5.

Amerykańska Konferencja Higienistów Przemysłowych (ACGIH) na podstawie wyników badań *Heppela* i in. (1946; 1948) w 1996 r. ustaliła wartość TLV-TWA na poziomie 350 mg/m³ (75 ppm). W 2005 r. ACGIH umieściła 1,2-dichloropropan na liście proponowanych zmian i zaleciła zmniejszenie dopuszczalnej wielkości narażenia na ten związek do 46 mg/m³ na podstawie działania 1,2-dichloropropanu na górne drogi oddechowe. Nie opublikowano dotychczas uzasadnienia wartości TLV 1,2-dichloropropanu (ACGIH 2005).

W państwach Unii Europejskiej nie ustalono normatywu dla 1,2-dichloropropanu. W Polsce od 1978 r. wartość NDS 1,2-dichloropropanu wynosi 50 mg/m³, a wartość NDSCh – 400 mg/m³. Wartości te zostały jednak przyjęte bez opracowania dokumentacji uzasadniającej ich ustalenie.

Tabela 5.

Wartości normatywów higienicznych 1,2-dichloropropanu w poszczególnych państwach (ACGIH 2005; MAK 2005; RTECS 2005; Rozporządzenie... 2002)

Państwo/organizacja/institucja	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NSCh, mg/m ³ (ppm)
USA:		
– NIOSH	–	–
– ACGIH (1996), proponowana zmiana (2005)	350 (75) 46 (10)	508 (110), A4 –
– OSHA	350 (75)	–
Dania	350 (75)	–
Niemcy	–	–

cd. tab. 5.

Państwo/organizacja/instytucja	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NSCh, mg/m ³ (ppm)
Holandia	350 (75)	–
Polska	50	400
Szwecja	–	–
Wielka Brytania	–	–
Unia Europejska	–	–

A4 – substancja nieklasyfikowana jak rakotwórcza dla ludzi.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Narażenie na 1,2-dichloropropan powoduje podrażnienie oczu oraz górnych dróg oddechowych u zwierząt doświadczalnych (*Torkelson, Rowie* 1981). Istnieją także dowody, że związek może powodować uszkodzenia wątroby i nerek oraz depresję ośrodkowego układu nerwowego. 1,2-Dichloropropan był hepatotoksyczny dla zwierząt laboratoryjnych (*Heppel* i in. 1948; *Drew* i in. 1978). Narażenie na tę substancję powodowało nekrozę centralnej części zrazików wątroby i wielokrotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych w osoczu. Zatrucie mieszaniną rozpuszczalników czyszczących zawierających 1,2-dichloropropan u ludzi powoduje: śpiączkę, utratę świadomości, niewydolność serca, nieodwracalny szok i w rezultacie śmierć (*Larcan* i in. 1977).

Podczas wyznaczania wartości NDS 1,2-dichloropropanu wykorzystano wyniki 13-tygodniowych badań inhalacyjnych na szczurach obu płci narażanych na 1,2-dichloropropan o stężeniach: 70; 230 lub 700 mg/m³ (*Nitschke* i in. 1988). Za efekt krytyczny przyjęto statystycznie znamienne zmniejszenie masy ciała (o 10%). Zmiany degeneracyjne nabłonka węchowego w głowowej części jamy nosowej obserwowano u wszystkich zwierząt narażanych na 1,2-dichloropropan o stężeniu 230 lub 700 mg/m³. Stan zapalny krtani opisano u szczurów narażanych na 1,2-dichloropropan o stężeniu 700 mg/m³. Stężenie 230 mg/m³ 1,2-dichloropropanu przyjęto za wartość LOAEL związku.

Do obliczenia wartości NDS 1,2-dichloropropanu przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi
- $B = 1$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi (szczur jest gatunkiem bardziej wrażliwym od człowieka, ze względu na odmienny sposób oddychania, wyłącznie przez nos)
- $C = 1$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do długoterminowych
- $D = 2$, współczynnik związany z zastosowaniem wartości LOAEL
- $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny.

Po podstawieniu wartości współczynników do wzoru otrzymujemy wartość NDS 1,2-dichloropropanu:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEL}}{U_f} = \frac{230 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = \frac{230 \text{ mg/m}^3}{4} = 57,5 \text{ mg/m}^3.$$

Autorzy dokumentacji proponują niezmienną obowiązującą w Polsce wartość NDS 1,2-dichloropropanu wynoszącą 50 mg/m³. 1,2-Dichloropropan nie został zaklasyfikowany jako substancja drażniąca w wykazie substancji niebezpiecznych, nie znaleziono również danych na temat działania drażniącego 1,2-dichloropropanu na drogi oddechowe u ludzi, dlatego nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) dla tego związku. Nie ma także podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1,2-dichloropropanu.

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
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 układ oddechowy, spojówki, układ krwiotwórczy, ośrodkowy układ nerwowy, wątrobę, nerki i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z oceną mikroskopową obrazu krwinek czerwonych, badania czynności wątroby (wskaźnik protrombinowy, aminotransferazy, bilirubina), badanie ogólne moczu i kreatynina w surowicy oraz zdjęcie rtg. klatki piersiowej.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki, układ krwiotwórczy, ośrodkowy układ nerwowy, wątrobę, nerki i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (wskaźnik protrombinowy, aminotransferazy, bilirubina), badanie ogólne moczu i kreatynina w surowicy oraz zdjęcie rtg. klatki piersiowej.

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 układ oddechowy, spojówki, układ krwiotwórczy, ośrodkowy układ nerwowy, wątrobę, nerki i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (wskaźnik protrombinowy, aminotransferazy, bilirubina), badanie ogólne moczu i kreatynina w surowicy oraz zdjęcie rtg. klatki piersiowej.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, skóra oraz aparat ochronny oka.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe nieżyty błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przewlekłe choroby wątroby z zaburzeniami funkcji komórki wątrobowej, przewlekłe choroby nerek z zaburzeniami funkcji, przewlekłe choroby ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłe stany zapalne skóry szczególnie na tle alergicznym, przewlekłe nieżyty spojówek oraz ciąża.

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

ACGGiH (2005) Documentation of threshold limit values.

ATRDS (2003) [komputerowa baza danych].

Baruffini A. i in. (1989) Allergic contact dermatitis from 1,2-dichloropropane. *Contact Derm.* 20, 379-380.

Bolognesi C. i in. (1993) Frequency of micronuclei in lymphocytes from a group of floriculturists exposed to pesticides. *J. Toxicol. Environ. Health* 40, 405-411.

Bruckner J.V. i in. (1989) Oral toxicity of 1,2-dichloropropane: acute, short-term and long-term studies in rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 12, 713-730.

Carpenter C., Smyth H., Pozzani U. (1949) The assay of acute vapour toxicity and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31, 343-346.

Dawydzik L. i in. (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez inspekcję sanitarną zakładach pracy w 2000 r. Sprawozdanie z realizacji umowy nr IMP-6/01. Łódź, IMP.

- Di Nucci A.* i in. (1988) 1,2-Dichloropropane induced liver toxicity. Clinical data and preliminary studies in rats. *Arch. Toxicol. (Suppl.)* 12, 370-374.
- Drew R.T., Patel J.M., Lin F.N.* (1978) Changes in serum enzymes in rats after inhalation of organic solvents singly and in combination. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 809-819.
- Grzywa Z., Rudzki E.* (1981) Dermatitis from dichloropropane. *Contact Dermatitis* 7, 151-152.
- Heppel L.A., Neal P.A., Porterfield V.T.* (1946) Toxicology of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride). I. Studies on effects of daily inhalations. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28, 1-8.
- Heppel L.A., Highman B., Peake E.G.* (1948) Toxicology of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride). IV. Effects of repeated exposures to a low concentration of the vapor. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 30, 189-191.
- Highman B., Heppel L.A., Lamprey R.J.* (1951) The toxicology of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride). V. Effect of protective agents on visceral fatty changes in exposed rats. *AMA Arch. Pathol.* 51, 346-356.
- HSDB, Hazardous Substance Data Banks (2005) [Komputerowa baza danych].
- IARC (1986) Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Lyon, International Agency for Research on Cancer, vol. 41.
- IARC (1999) Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Lyon, International Agency for Research on Cancer, vol. 71.
- IRIS (2003) [komputerowa baza danych].
- UCLID (2000) [komputerowa baza danych].
- Jones A.R., Gibson J.* (1980) 1,2-Dichloropropane: metabolism and fate in the rat. *Xenobiotica* 10, 835-846.
- Kirk H.D.* i in. (1995) Development toxicity of 1,2-dichloropropane (DCP) in rats and rabbits following oral gavage. *Fund. Appl. Toxicol.* 28, 18-26.
- Larcan A.* i in. (1977) Acute poisoning induced by dichloropropane. *Acta Pharmacol. Toxicol. (suppl.)* 41, 330-336
- NTP, National Toxicology Program (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichloropropane. Technical Report, No 263.
- Nitschke K.D.* i in. (1988) Propylene dichloride: a 13-week inhalation toxicity study with rats, mice and rabbits. Midland MI, Dow Chemical Company. Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory.
- Nitschke K.D., Johnson K.A.* (1983). Propylene dichloride: One day and two week inhalation toxicity study in rats, mice, and rabbits. Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical Company, Midland, MI.
- Odinecs A.* i in. (1995) Mechanism of sex-related differences in nephrotoxicity of 1,2-dichloropropane in rats. *Renal Fail.* 17, 517-524.
- Perocco P., Bolognesi S., Alberghini W.* (1983) Toxic activity of seventeen industrial solvents and halogenated compounds on human lymphocytes cultured in vitro. *Toxicol. Lett.* 16, 69-75.
- Pozzani U.C., Weil C.S., Carpenter C.P.* (1959) The toxicological basis of threshold limit values: V. The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 20, 364-369.

Pozzi C. i in. (1985) Toxicity in man due to stain removers containing 1,2-dichloropropane. Br. J. Ind. Med. 42, 770-772.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833; zm. DzU 2005, nr 212, poz. 1769.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2005) [komputerowa baza danych].

Sate A., Nakajima T. (1979) A structure-activity relationship of some chlorinated hydrocarbons. Arch. Environ. Health 34, 69-75.

Shell Oil Co. (1982) Toxicology of fine chemicals: the acute oral and percutaneous toxicity, skin and eye irritancy and skin sensitizing potential of 1,2-dichloropropane (light ends). Document # 878212009.

Smyth H. i in. (1969) Range-finding toxicity dat. List VII. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 30, 470-476.

Timchalk C. i in. (1989) Propylene dichloride: pharmacokinetics and metabolism in Fisher 344 rats following oral and inhalation exposure. Midland, MI, Dow Chemical Company.

Torkelson T.R., Rowie V.K. (1981) Halogenated hydrocarbons [W:] Patty's Industrial hygiene and toxicology. 3th. T. 2B, Toxicology. New York, Willey 3529-3532.

Threshold limit values (TLVs) and biological exposure indices (BEIs) booklet issues by American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2003) Cincinnati, OH, TLV/BEI.

Trevisan A., Troso O., Maso S. (1991) Recovery of biochemical changes induced by 1,2-dichloropropane in rat liver and kidney. Human. Exp. Toxicol. 10, 241-244.

Ustawa o substancjach i preparatach chemicznych. DzU 2001, nr 11, poz. 84 ze zm.

Von der Hude W. i in. (1987) Genotoxicity of three-carbon compounds evaluated in the SCE test in vitro. Environ. Mutagen. 9, 401-410.

JOLANTA GROMADZIŃSKA, WOJCIECH WĄSOWICZ

1,2-Dichloropropane

A b s t r a c t

1,2-Dichloropropane (1,2-DCP) is a colorless liquid, with a chloroform-like odour, used as an industrial solvent (resins, lubricants, bitumens, asphalts, paints) for specific technological processes or as a cleaning and soil fumigant.

In experiments on animals, exposure to high levels of 1,2-DCP caused injury of the liver, kidneys and the respiratory tract. Respiratory effects were reported in humans following oral and dermal exposure. A case of dermatitis resulting from dermal exposure to mixtures of solvents containing 1,2-DCP was reported.

On the basis of LOAEL for the irritation effect of the upper respiratory tract obtained from an animal study, the TLV value was calculated at 50 mg/m³.

