



1,2-Dihydroksybenzen

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

1,2-Dihydroxybenzene

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

MAŁGORZATA KUCHARSKA

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

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

ANNA KILANOWICZ

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

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Medical University of Lodz, Łódź, Poland

NDS	10 mg/m ³ (2,2 ppm)
NDSch	20 mg/m ³ (4,4 ppm)
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Carc. 1B	działanie rakotwórcze kategorii 1B

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6-8.07.2022 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 16.03.2023 r.

Streszczenie

1,2-Dihydroksybenzen (pirokatechol) jest pochodną fenolu, która w temperaturze pokojowej występuje w postaci białego krystalicznego ciała stałego, ciemniejącego pod wpływem światła i powietrza. 1,2-Dihydroksybenzen to polifenol naturalnie występujący w wielu roślinach. Obecnie jest wykorzystywany jako przeciwutleniacz przy produkcji gumy i olejów smarowych, inhibitor polimeryzacji, a także w przemyśle chemicznym, farbiarskim i naftowym oraz w fotografii jako wywoływacz. W warunkach narażenia zawodowego kontakt z 1,2-dihydroksybenzenem może nastąpić przez układ oddechowy i kontakt dermalny podczas produkcji, pakowania lub użytkowania produktów końcowych. Działanie ogólnoustrojowe 1,2-dihydroksybenzeny jest podobne do działania fenolu. Substancja ta powoduje podrażnienie oczu, skóry, układu oddechowego, łzawienie, drgawki, podwyższone ciśnienie krwi. Bezpośredni kontakt może powodować uczulenie i stany zapalne skóry. 1,2-Dihydroksybenzen łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego, przez nienaruszoną skórę

¹ Wartości NDS i NDSch zostały w dniu 16.03.2023 r. przyjęte na 104. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie zostały przedłożone ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 120) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr II.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

i drogi oddechowe. Substancja jest w organizmie częściowo utleniana do benzochinonu, który łatwo wiąże się z białkami, a częściowo sprzęga się z kwasami: glukuronowym, siarkowym i innymi. Po narażeniu inhalacyjnym 1,2-dihydroksybenzen nie kumuluje się w organizmie, tylko szybko jest wydalany z moczem w postaci pochodnych, takich jak: glukuronid 1,2-dihydroksybenzenu, siarczan 1,2-dihydroksybenzenu i siarczan ometoksyfenyłu. Za skutek krytyczny działania 1,2-dihydroksybenzenu można uznać działanie układowe objawiające się przerostem podśluzówki żołądka gruczołowego szczura, a także znaczącym zwiększeniem poziomu gastryny we krwi. Na podstawie tych założeń wyliczona wartość NDS wynosi 10 mg/m^3 , zaś ze względu na działanie drażniące na skórę i oczy wartość NDSCh przyjęto na poziomie 20 mg/m^3 . Ze względu na działanie rakotwórcze oraz wchłanianie przez skórę zaproponowano oznakowanie związku jako „Carc. 1B” i „skóra”. Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: 1,2-dihydroksybenzen, pirokatechol, rakotwórczość, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

1,2-Dihydroxybenzene (pyrocatechol) is a phenol derivative, which at room temperature occurs in the form of a white crystalline solid, darkening under the influence of light and air. 1,2-Dihydroxybenzene is a polyphenol naturally found in many plants. At present, it is used as an antioxidant in the production of rubber and lubricating oils, a polymerization inhibitor, as well as in the chemical, dyeing and petroleum industries, or in photography as a developer. In case of occupational exposure, contact with 1,2-dihydroxybenzene may occur during production, packaging or use of final products through respiratory and dermal contact. The systemic effect of 1,2-dihydroxybenzene is similar to that of phenol, and so it causes irritation of the eyes, skin, respiratory system, lacrimation, convulsions, increased blood pressure. Direct contact may cause sensitization and inflammation of the skin. 1,2-Dihydroxybenzene is readily absorbed from the digestive tract as well as through intact skin and respiratory tract. The substance in the body is partially oxidized to benzoquinone, which is easily bound to proteins, and part is conjugated with glucuronic, sulfuric and other acids. After inhalation exposure, 1,2-dihydroxybenzene does not accumulate in the body, but is quickly excreted in the urine in the form of derivatives such as: 1,2-dihydroxybenzene glucuronide, 1,2-dihydroxybenzene sulfate and methoxyphenyl sulfate. For the critical effect of the action 1,2-dihydroxybenzene can be considered systemic, manifested by hypertrophy of the submucosa of the glandular stomach of the rat, as well as a significant increase in the level of gastrin in the blood. Based on such assumptions, the calculated MAC value is 10 mg/m^3 , and due to the irritating effect on the skin and eyes, the MAC-STEL value was set at 20 mg/m^3 . Due to its carcinogenic effect and absorption through the skin, it was proposed to label the compound as “Carc. 1B” and “skin”. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: 1,2-dihydroxybenzene, pyrocatechol, carcinogenicity, toxicity, occupational exposure, MAC, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

1,2-Dihydroksybenzen (pirokatechol) występuje w postaci białego krystalicznego ciała stałego, które brązowieje pod wpływem działania światła i powietrza. Ma słaby, charakterystyczny zapach fenolu i słodko-gorzki smak (Kirk-Othmer Encyclopedia... 1981; Patty's Toxicology 2001; The Merck Index... 2013). Jest to związek organiczny, w którym dwie grupy hydroksylowe są podstawione do pierścienia benzenowego w pozycji *orto*-. Inne izomery tego związku to: 1,3-dihydroksybenzen (*m*-dihydroksybenzen) – rezorcyna i 1,4-dihydroksybenzen (*p*-dihydroksybenzen) – hydrochinon.

Jest to naturalnie występujący polifenol, znajdujący się w wielu roślinach, w tym w tytoniu, cebuli, niektórych owocach i ziołach (Dr Duke's... 2022). 1,2-Dihydroksybenzen wchodzi też w skład ligniny, jednego z podstawowych składników drewna; występuje między innymi w twardej dąglezji, sosny, dębu i wierzby (Kirk-Othmer Encyclopedia... 1981). Występuje w dymie papierosowym oraz drzewnym (HSDB 2022). Z tego względu substancja ta może być regularnie spożywana i wdychana w niewielkich ilościach przez populację generalną (ChemicalBook 2022).

Zgodnie z załącznikiem VI rozporządzenia Komisji EU 2018/1480 z dnia 4 października 2018 r. zmieniającego, w celu dostosowania do postępu naukowo-technicznego, rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, oraz w sprawie sprostowania rozporządzenia Komisji EU 2017/776, 1,2-dihydroksybenzen ma zharmonizowaną klasyfikację przedstawioną poniżej (tab. 1, ryc. 1).

Informacje zawarte na stronie ECHA wskazują na uzupełnienie przez zgłaszających do obrotu klasyfikacji tej substancji oznaczeniem Skin Sens. 1/H317, co oznacza, że substancja może powodować reakcję alergiczną skóry (ECHA 2022).

Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy Komisji Europejskiej w 2021 r. wydał opinię w sprawie chemikaliów priorytetowych dla nowych lub zmienionych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego zgodnie

z unijnymi przepisami BHP. W dokumencie tym zwrócono uwagę na pilną potrzebę przygotowania opinii naukowych i/lub badań określających zakres OEL dla substancji priorytetowych, szczególnie tych, które zgodnie z nową klasyfikacją CLH (*Classification, labelling, harmonization*) zostały określone jako substancje rakotwórcze 1A/1B (EC 2021). Jedną z takich substancji jest 1,2-dihydroksybenzen, stosowany m.in. jako dodatek w mieszaninach gumowych. Jednak do chwili obecnej Unia Europejska nie opublikowała dokumentów zawierających opinie naukowe, nowe badania czy wskazówki służące ocenie narażenia na 1,2-dihydroksybenzen w środowisku pracy. W 2020 r. w UE zakazano wprowadzania do obrotu i powszechnej sprzedaży 1,2-dihydroksybenzeny ze względu na jego działanie rakotwórcze (kategoria 1B), (Rozporządzenie... 2020), a od wielu już lat substancja jest zakazana do stosowania w produktach kosmetycznych (Rozporządzenie... 2009).

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie 1,2-dihydroksybenzeny zgodnie z rozporządzeniem Komisji (UE) 2018/1480 z dnia 4 października 2018 r. (Dz. Urz. UE L 251/1)

Table 1. Harmonized classification and labeling of 1,2-dihydroxybenzene in accordance with Commission Regulation (EU) 2018/1480 of October 4th, 2018 (OJ L 251/1)

Numer indeksowy	Nazwa chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie			Specyficzne stężenia graniczne, współczynniki M oraz ATE	Uwagi
		klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
604-016-00-4	1,2-dihydroksybenzen; pirokatechol	Carc. 1B Muta. 2 Acute Tox. 3 Acute Tox. 3 Skin Irrit. 2 Eye Irrit. 2	H350 H341 H311 H301 H315 H319	GHS08 GHS06 Dgr	H350 H341 H311 H301 H315 H319		drogą pokarmową: ATE = 300 mg/ kg mc. przez skórę: ATE = 600 mg/ kg mc.	

Objaśnienia:

Carc. 1B – Rakotwórczość, kategoria 1B.

Muta. 2 – Działanie mutagenne, kategoria 2.

Acute Tox. 3 – Toksyczność ostra, kategoria 3.

Eye Irrit. 2 – Działanie drażniące na oczy, kategoria 2.

Skin Irrit. 2 – Działanie drażniące na skórę, kategoria 2.

H350 – Może powodować raka.

H341 – Podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne.

H301 + H311 – Działa toksycznie po połknięciu lub w kontakcie ze skórą.

H315 – Działa drażniąco na skórę.

H319 – Działa drażniąco na oczy.



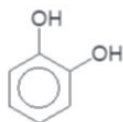
Rycina 1. Kody haseł ostrzegawczych: GHS08, GHS05, GHS06. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Figure 1. Signal codes: GHS08, GHS05, GHS06. The pictograms specified in EC Regulation No 1272/2008 (CLP) have a black symbol on a white background with a red border wide enough to be clearly visible

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1,2-dihydroksybenzenu (GESTIS 2022; HSDB 2022):

- nazwa chemiczna 1,2-dihydroksybenzen
- wzór sumaryczny $C_6H_6O_2$
- wzór strukturalny



- nazwa w rejestrze CAS 1,2-benzenediol
- numer w rejestrze CAS 120-80-9
- numer w rejestrze WE 204-427-5
- numer indeksowy (EC) 604-016-00-4
- synonimy: o-dihydroksybenzene, catechine, pyrocatechine, catechol, pyrocatechol

- współczynniki przeliczeniowe:
 - 1 ppm = 4,50 mg/m³ (temp. 25°C; 1013 hPa)
 - 1 ppm = 4,58 mg/m³ (temp. 20°C; 1013 hPa)
 - 1 mg/m³ = 0,233 ppm (temp. 25°C; 1013 hPa)
 - 1 mg/m³ = 0,218 ppm (temp. 20°C; 1013 hPa).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 1,2-dihydroksybenzenu:

- masa cząsteczkowa 110,11 g/mol
- temperatura wrzenia 245,5°C
- temperatura topnienia 105°C
- gęstość 1,344 g/cm³
- gęstość względna (woda = 1) 0,8
- prężność par w temp. 25°C 0,488 Pa (0,00366 mm Hg)
- gęstość względna par (powietrze = 1) 3,79

- temperatura zapłonu 127,2°C
- temperatura samozapłonu 510°C
- granice stężeń wybuchowych 1,97% (v)
- współczynnik podziału n-oktanol/woda 0,84 ÷ 1,03
- rozpuszczalność w wodzie 235 ÷ 584 g/l w temp. 20 ÷ 25°C
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: dobrze rozpuszczalny w acetonie, etanolu, eterze dietylowym, pirydynie; słabo rozpuszczalny w chloroformie, benzenie, disiarczku węgla.

1,2-Dihydroksybenzen może reagować z chlorokami kwasowymi, bezwodnikami kwasowymi, zasadami i środkami utleniającymi, działa także jako środek redukujący. W kontakcie ze stężonym kwasem azotowym gwałtownie reaguje, a podczas podgrzewania mogą tworzyć się trujące gazy (Canada 2008; ChemicalBook 2022; ECHA 2016a; PubChem 2022; The Merck Index... 2013).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe**Otrzymywanie**

Dawniej 1,2-dihydroksybenzen był wytwarzany przez niskotemperaturową karbonizację węgla, ale obecnie metoda ta jest rzadko wykorzystywana. Jeszcze w latach 70. XX w. 1,2-dihydroksybenzen przemysłowo produkowano przez hydrolizę 2-chlorofenolu wodnym roztworem wodorotlenku baru lub sodu w obecności katalizatora w podwyższonej temperaturze (190°C), a po zobojętnieniu surowy 1,2-dihydroksybenzen był ekstrahowany (ChemicalBook 2022). Obecnie najczęściej 1,2- i 1,4-dihydroksybenzen powstają przez bezpośrednią hydroksylację fenolu nadtlenkami w obecności katalizatorów. Mieszanina poreakcyjna jest następnie rozdzielana przez destylację, a frakcję katecholu przekształca się w produkt płatkowany (Fiege

i in. 2000). W latach 90. XX wieku opatentowano metodę polegającą na odwodornieniu 1,2-cykloheksanodiolu w obecności katalizatora Pd/Te w temperaturze 300°C, pozwalającą uzyskać 90-procentową wydajność reakcji. Kolejne metody otrzymywania 1,2-dihydroksybenzenu to: 1) alkaliczna fuzja kwasu 2-fenolosulfonowego i kwasu fenolo-2,4-disulfonowego; 2) utlenianie aldehydu salicylowego nadtlaniem wodoru w wodnym roztworze alkalicznym; 3) demetylacja gwajakolu kwasem bromowodorowym lub chlorkiem glinu oraz 4) hydroliza 2-aminofenolu z użyciem halogenowodoru (Patty's Toxicology 2001).

Zastosowanie

1,2-Dihydroksybenzenu używano w przeszłości jako środka utleniającego w farbach do włosów oraz jako przeciwutleniacza w perfumach i olejkach eterycznych (Canada 2008; Handbook of cosmetic... 2002), jednak obecnie jego stosowanie w kosmetykach jest zakazane (Rozporządzenie... 2009). 1,2-Dihydroksybenzen to naturalnie występujący polifenol roślinny używany w syntezie produktów farmaceutycznych i środków owadobójczych (IARC 1999). 1,2-Dihydroksybenzen stosowany jako środek antyseptyczny ma silniejsze działanie w porównaniu z czystym fenolem, jego współczynnik fenolowy (stosunek 1,2-dihydroksybenzenu do fenolu wymaganego do zabicia określonego szczepu danego organizmu) wynosi 0,87 dla *Salmonella Typhi* oraz 0,58 dla *Staphylococcus aureus* (Final report... 1986). Jest też wykorzystywany jako przeciwutleniacz przy produkcji gumy i olejów smarowych lub inhibitor polimeryzacji. Znalazł także zastosowanie w przemyśle chemicznym, farbiarskim i naftowym, używa się go również jako wywoływacza w fotografii (HSDB 2022; US EPA 2006).

Narażenie zawodowe

Układ oddechowy i kontakt dermalny stanowią najbardziej prawdopodobne drogi narażenia

zawodowego na 1,2-dihydroksybenzen, co może mieć miejsce podczas produkcji, pakowania lub użytkowania produktów końcowych. W warunkach normalnych 1,2-dihydroksybenzen jest substancją stałą, występującą pod postacią beżowobrązowych płatków o wymiarach 1000 ÷ 5000 µm. Tylko niewielka ilość płatków (<1,05%) może mieć wymiary poniżej 100 µm (ECHA 2022). W latach 80. XX wieku NIOSH oszacował, że w USA potencjalnie narażonych na działanie tej substancji było 13 516 pracowników (z czego 7799 stanowiły kobiety), zatrudnionych przy produkcji chemikaliów i produktów powiązanych, przy wytwarzaniu urządzeń elektrycznych i elektronicznych oraz w opiece medycznej (NIOSH 2017). W kolejnych latach (2006 r.) wg TSCA Inventory Update Reporting liczba osób, które mogły być narażone na przemysłową produkcję, przetwarzanie i stosowanie 1,2-dihydroksybenzenu została oszacowana na ponad 1000 (choć dane te wg autorów raportu mogły być mocno niedoszacowane), (ECHA 2016a; NIOSH 2017; US EPA 2006).

W Unii Europejskiej substancja została zarejestrowana przez siedmiu producentów lub importerów w zakresie $\geq 1000 \div < 10\,000$ ton (ECHA 2022).

Do 2019 r. nie było w Polsce obowiązku zgłaszania danych dotyczących narażenia na 1,2-dihydroksybenzen, gdyż substancja ta nie była klasyfikowana jako rakotwórcza. Od momentu zmiany klasyfikacji w Centralnym Rejestrze Danych o Narażeniu na Substancje, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutaogennym w Środowisku Pracy prowadzonym przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi w 2019 r. pojawiło się zgłoszenie o narażeniu na 1,2-dihydroksybenzen, które dotyczyło 1 osoby, zaś w 2021 r. już 220 osób (IMP 2022).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Dane dotyczące narażenia ludzi na działanie 1,2-dihydroksybenzenu są ograniczone i słabo udokumentowane. Potencjalne objawy nadmiernego narażenia to podrażnienie oczu, skóry, układu oddechowego, łzawienie, oparzenia oczu, drgawki, podwyższone ciśnienie krwi. Wdychanie powoduje pieczenie w gardle i płucach, a następnie

wyraźne zwiększenie szybkości oddychania. Bezpośredni kontakt może powodować uczulenie i stany zapalne skóry. Działanie ogólnoustrojowe 1,2-dihydroksybenzenu jest podobne do fenolu, jednak może on powodować silniejsze drgawki i nadciśnienie (HSDB 2022).

Kontakt ze skórą 1,2-dihydroksybenzenu powodował u ludzi wypryskowe zapalenie skóry i wywoływał objawy podobne do tych powodowanych przez fenol, z tym że drgawki były bardziej nasilone (Gosselin i in. 1984). Jednak z braku szczegółowych informacji trudno jest stwierdzić, czy opisywane wyżej skutki zdrowotne zaobserwowano po ostrym, czy przewlekłym narażeniu (Patty's Toxicology 2001; The Merck Index... 2013).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i podostra

Opisano przypadek 18-letniej kobiety, u której po zastosowaniu henny do rzęs i brwi rozwinęło się ostre kontaktowe zapalenie skóry okolicy oczu. Podczas testów płatkowych 1,2-dihydroksybenzen wywoływał silną dodatnią reakcję (Andersen, Carlsen 1988; Patty's Toxicology 2001).

Prawdopodobna doustna dawka śmiertelna 1,2-dihydroksybenzenu dla człowieka została oszacowana w zakresie $50 \div 500$ mg/kg mc. (Gosselin i in. 1984).

Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

W literaturze opisano kilka przypadków rozwoju ostrego zapalenia skóry i reakcji alergicznej na 1,2-dihydroksybenzen w wyniku narażenia zawodowego.

Morelli i in. (1989) opisali przypadek 33-letniej kobiety pracującej przez 10 lat jako radiolog, wykonującej zdjęcia rentgenowskie. Po 2 latach od rozpoczęcia pracy pojawiło się u niej zapalenie skóry rąk. Zmiany były hiperkeratocytarne, płaskonabłonkowe i powodujące silny świąd. Pacjentka została poddana testom płatkowym, które wykazały silną dodatnią reakcję na 1,2-dihydroksybenzen.

W innym badaniu opisano przypadek 55-letniego mężczyzny, który zgłosił się do lekarza z objawami egzemy (Tammaro i in. 2013). Jak wynikało z wywiadu, brak było istotnych czynników, które mogły spowodować wystąpienie powyższych dolegliwości, poza pracą przy układaniu parkietu, głównie z drewna brzoźowego, przez ostatnie 2 lata. Test płatkowy dał dodatnią odpowiedź dla mieszanki 12-procentowej smoły drzewnej, zaś kolejne szczegółowe badania potwierdziły dodatnią reakcję na 1,2-dihydroksybenzen.

Hirosawa i in. (1976) opisali narażenie na 1,2-dihydroksybenzen i fenol w japońskiej fabryce produkującej fenol. Wykonano pomiary narażenia zawodowego (w powietrzu na stanowiskach pracy i w moczu 13 pracowników pracujących w tej fabryce przez 2 lata), a także badania ankietowe i medyczne. Uzyskane dane porównano z grupą kontrolną, którą stanowili pracownicy biurowi z tej samej fabryki. Średnie stężenie 1,2-dihydroksybenzenu w powietrzu na stanowiskach pracy wynosiło 18 ppb (około $82 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ze sporadycznymi stężeniami chwilowymi do 70 ppb (ok. $320 \mu\text{g}/\text{m}^3$), zaś dla fenolu wartości te wynosiły odpowiednio 55,6 ppb (ok. $255 \mu\text{g}/\text{m}^3$) i 260 ppb (ok. $1190 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Większość narażonych pracowników skarżyła się na kaszel połączony z uciążliwą wydzieliną, okazjonalnie ból gardła i podrażnienie oczu. Badanie fizykalne wykazało przewlekłe zapalenie górnych dróg oddechowych w stopniu lekkim lub umiarkowanym, które mogło wynikać z połączonego działania 1,2-dihydroksybenzenu i fenolu. Objawy te pojawiały się statystycznie częściej w grupie narażonej niż w grupie kontrolnej. Ciśnienie krwi i temperatura ciała pozostawały prawidłowe, nie zaobserwowano także objawów dysfunkcji wątroby ani nerek (Hirosawa i in. 1976).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień na temat badań epidemiologicznych dotyczących narażenia tylko na 1,2-dihydroksybenzen. Jednak substancja ta przez wiele lat była wykorzystywana w wielu produktach kosmetycznych, między innymi w farbach do włosów (Pang 1997). Biorąc pod uwagę powszechne stosowanie tego typu produktów przez wiele kobiet na świecie, Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) Światowej Organizacji Zdrowia w 1993 r. powołała Grupę ds. Oceny Zagrożeń Rakotwórczych dla Ludzi w celu dokonania przeglądu dostępnych danych opisujących związek między nowotworami a wykonywaniem zawodu fryzjera lub między nowotworami a samodzielnym stosowaniem farb do włosów (IARC 1993). Dane te przedstawiono w rozdziale „Działanie łączne”.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyčność ostra i przedłużona

Droga pokarmowa i dootrzewnowa

Najlepiej udokumentowanym badaniem toksyczności ostrej dla 1,2-dihydroksybenzenu są badania *Flickingera* (1976). Grupie samców szczurów albinosów podano jednorazowo 1,2-dihydroksybenzen dożołądkowo w różnych dawkach (0,158; 0,316; 0,630 i 1,26 mg/kg mc.), (tab. 2). Podczas autopsji u szczurów, które padły w okresie obserwacji, ujawniono przekrwienie żołądka i jelit. Wszystkie szczury, które przeżyły, z wyjątkiem jednego, wykazywały znaczące przyrosty masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną. U żadnego ze szczurów uśmierconych po 14 dniach od narażenia nie wykazano poważnych zmian w badaniu patomorfologicznym. Na tej podstawie oszacowano doustną dawkę LD₅₀ 1,2-dihydroksybenzenu na 300 mg/kg mc.

W badaniu opisanym przez *Lewisa* (1996) ustalono wartość LD₅₀ na poziomie 358 mg/kg mc., jednak brak jest bliższych informacji o liczbie zwierząt, płci, dawce itp. (tab. 2). Najstarsze badania toksyczności ostrej dla 1,2-dihydroksybenzenu pochodzą z lat 50. XX wieku (*Lehman* i in. 1951). W eksperymencie użyto różnych gatunków zwierząt, a oszacowane wartości median dawek

śmiertelnych wahały się 210 ÷ 260 mg/kg mc. Wartość LD₅₀ ustalona dla myszy, którym 1,2-dihydroksybenzen podano dootrzewnowo, była mniejsza i wyniosła 190 mg/kg mc. (tab. 2), (ECHA 2016a).

Droga inhalacyjna

Trzem grupom po sześć samic szczurów albinosów rasy Harlan-Wistar podawano do komory przez 8 h aerozol katecholowo-wodny składający się z kropel o średnicy nie większej niż 1 µm. Zwierzęta narażano jednorazowo na stężenia: 1500, 2000 lub 2800 mg/m³ 1,2-dihydroksybenzenu w powietrzu. W żadnej z badanych grup nie stwierdzono padnięć. Wszystkie zwierzęta miały prawidłowe 14-dniowe przyrosty masy ciała i podczas autopsji nie zaobserwowano żadnych zmian, które można by przypisać wdychaniu aerozolu (*Flickinger* 1976).

Jednak w grupie, której podawano 1,2-dihydroksybenzen w największym stężeniu (2800 mg/m³), wszystkie sześć szczurów miało szerniałe łapy i ogony, przy czym u kilku z nich brakowało niektórych palców i końcówek ogonów (2 cm i mniej). Ponadto zaobserwowano drżenie kończyn, które pojawiło się w ciągu 6 ÷ 7 h od narażenia i utrzymywało się przez pierwszy dzień po narażeniu; objawy ustępowały w kolejnym dniu. Także w grupie zwierząt poddanej działaniu

Tabela 2. Wartości median dawek letalnych dla 1,2-dihydroksybenzenu – narażenie zwierząt doświadczalnych drogą pokarmową lub dootrzewnowo

Table 2. Values of median lethal doses for 1,2-dihydroxybenzene - exposure of experimental animals via oral or intraperitoneal route

Gatunek i liczba zwierząt, droga podania	Dawka, mg/kg mc.	Skutek	Wartość LD ₅₀ , mg/kg mc.	Piśmiennictwo
Szczur (albinos), 5 ♂/dawkę, doustnie przez zgłębnik	158	Śmiertelność: 0 2 – 1. dnia (1), 2. dnia (1) 5 – <1. dnia 5 – <1 h	300	<i>Flickinger</i> 1976
	316			
	630			
	1260			
Szczur, bd., inna metoda	bd.	bd.	358	<i>Lewis</i> 1996
Mysz, bd., doustnie	bd.	bd.	260	<i>Lehman</i> i in. 1951
Szczur, bd., doustnie	bd.	bd.	260	
Kawia domowa, bd., doustnie	bd.	bd.	210	
Myszy, bd., dootrzewnowo	bd.	bd.	190	

Objaśnienia:

♂ – samiec.

bd. – brak danych.

aerozolu o stężeniu 2000 mg/m³ pojawiły się takie same objawy, które również zaniknęły w drugiej dobie. Ponadto u dwóch z sześciu szczurów wystąpiła podobna utrata ogona. Utrata ogonów i palców była zależna od dawki i skłania do wniosku, że narażenie na wysokie stężenia 1,2-dihydroksybenzenu może prowadzić do martwicy i złuszczenia tkanek obwodowych. Żadnych zmian nie odnotowano w grupie narażonej na najniższe stężenie 1,2-dihydroksybenzenu (Flickinger 1976).

Działanie drażniące i uczulające na skórę

1,2-Dihydroksybenzen w dawkach: 250, 500, 1000 i 2000 mg/kg mc. podawano zarówno na skaryfikowaną, jak i nieuszkodzoną skórę czterech samców królików albinosów (w każdej grupie) przez 24 h. Króliki obserwowano przez dalsze 14 dni (tab. 3). Zgony odnotowano we wszystkich grupach poza narażoną na najniższą dawkę i ich liczby wynosiły odpowiednio: 1/4, 2/4 i 4/4 zgodnie z narastającą dawką. Na tej podstawie oszacowano wartość LD₅₀ drogą dermalną na poziomie 800 mg/kg mc. (Flickinger 1976). 1,2-Dihydroksybenzen powodował umiarkowany rumień i lekki obrzęk u wszystkich królików, które przeżyły. Natomiast w miejscu podania substancji na uszkodzoną skórę pojawiła się martwica. U królików, które przeżyły, utrzymywało się niewielkie łuszczenie naskórka, a pod koniec 14-dniowego okresu obserwacji następowało złuszczenie martwej tkanki. Przyrosty masy u zwierząt, które przeżyły, były mniejsze niż przyrosty w grupie kontrolnej. Podczas sekcji u tych zwierząt nie zaobserwowano żadnych zmian patologicznych. U zwierząt, które padły w czasie eksperymentu, obserwowano podskórne przekrwienia i obrzęki (Flickinger 1976).

Podsumowując, można stwierdzić, że kontakt z 1,2-dihydroksybenzenem przez nieuszkodzoną skórę powodował lekki do umiarkowanego rumień i niewielki obrzęk po 24 h, który po 72 h od obserwacji był prawie niewidoczny. Po 14 dniach od narażenia w miejscu podania substancji na nieuszkodzoną skórę nie obserwowano objawów podrażnienia. Natomiast w przypadku kontaktu z uszkodzoną skórą 1,2-dihydroksybenzen powodował martwicę po 24 h, zaś po 14 dniach obszary martwicze zaczęły się złuszczać.

W innym badaniu ostrej toksyczności skórnej narażano samce i samice szczurów rasy CD (po pięć z każdej płci dla każdej dawki). Zwierzęta były narażone na 1,2-dihydroksybenzen aplikowany na grzbiet w dawkach: 125, 875 lub 1125 mg/kg mc. przez maksymalnie 24 h, a następnie obserwowano je przez 15 dni (tab. 3). Nie stwierdzono padnięć przy najniższej dawce związku, natomiast przy wyższych dawkach wszystkie osobniki padły po 30 min (dawka 875 mg/kg mc.) lub po 5 min (dawka 1125 mg/kg mc.) od aplikacji. Przed padnięciem u szczurów obserwowano drgawki kloniczne (Study Report 1973). Autorzy określili wartość LD₅₀ na poziomie 600 mg/kg mc.

Na podstawie uzyskanych wyników w tym eksperymencie wartość najniższej dawki 1,2-dihydroksybenzenu, tj. 125 mg/kg mc., przyjęto za wartość NOAEL, przy której nie obserwowano działań niepożądanych drogą dermalną. Posłużyła ona do klasyfikacji substancji w Unii Europejskiej jako Acute. Tox./H311 (toksyczność ostra kat. 3, po kontakcie ze skórą), (ECHA 2022).

Tabela 3. Wartości median dawek śmiertelnych dla 1,2-dihydroksybenzenu – narażenie zwierząt doświadczalnych drogą dermalną
Table 3. Values of median lethal doses for 1,2-dihydroxybenzene – exposure of experimental animals via the dermal route

Gatunek i liczba zwierząt	Dawka, mg/kg mc.	Skutek	Wartość LD ₅₀ , mg/kg mc.	Piśmiennictwo
Królik albinos, 4 ♂ / dawkę	250 500 1000 2000	Śmiertelność: 0 1 – po 2 dniach 2 – po 2 dniach 4 – po 1 dniu	300	Flickinger 1976
Szczur CD, 5 ♂ + 5 ♀ / dawkę	125 875 1125	Śmiertelność: 0 10 – po 30 min 10 – po 5 min	600	Study Report 1973

Objaśnienia:
♂ – samiec.
♀ – samica.

Działanie drażniące na oczy

W badaniu działania drażniącego na oczy sześciu samcom królików albinosów wkraplano do worka spojówkowego jednego oka 100 mg 1,2-dihydroksybenzenu (Flickinger 1976). Zwierzęta następnie obserwowano przez 14 dni. Po 24 h od aplikacji stwierdzono ciężkie zapalenie spojówek, obrzęk i wydzielinę z oka, zapalenie tęczówki oraz zmętnienie rogówki. Widoczne też były oznaki znacznego dyskomfortu u zwierząt. Podrażnienie oka oceniano metodą Draize'a po 24, 48 i 72 h. Wyniki wyniosły odpowiednio: 103, 85 i 78 (przy maksymalnej ocenie 110), co świadczy o braku poprawy stanu oczu przez 72 h. W 14. dniu w oczach zwierząt pojawił się stożek rogówki i przewlekłe powierzchowne zapalenie rogówki. Na podstawie tych wyników 1,2-dihydroksybenzen zaliczono do substancji, które działają drażniąco na oczy (Eye Irrit. 2/H319), (ECHA 2022).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Droga pokarmowa

W tabeli 4 zestawiono wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt (szczury, myszy, chomiki), którym 1,2-dihydroksybenzen podawano z paszą lub wodą (*ad libitum*).

U samców szczurów Fischer doustne podawanie 1,2-dihydroksybenzenu przez 4 lub 8 tygodni (0,8% w paszy) powodowało hiperplazję nabłonka przedżołądka (4/5 szczurów) i zwiększoną syntezę DNA nabłonka (Shibata i in. 1990a; 1990b). Błona śluzowa odźwiernika szczurów Fischer 344, którym podawano w paszy 1,2-dihydroksybenzen (0,8%) przez 8 tygodni, również wykazywała wzrost ognisk przednowotworowych zmienionych przez pepsynogen (PAPG) oraz zwiększony wskaźnik znakowania DNA (HSDB 2022; IARC 1999; Shibata i in. 1990a; 1990b). W błonie śluzowej odźwiernika samców szczurów 344, którym podawano 1,2-dihydroksybenzen (0,8%) w paszy przez 4 tygodnie, zaobserwowano proliferację komórek, czemu towarzyszył wzrost komórek podśluzówkowych nabłonka odźwiernika i zwiększenie syntezy DNA (Ohgaki i in. 1989).

Podawanie 1,2-dihydroksybenzenu o stężeniu 1,5% w paszy, co odpowiadało dawce 900 mg/kg mc., przez 20 tygodni wywoływało łagodny

do umiarkowanego przerost błony śluzowej, ale nie powodowało zmian brodawkowatych w przedżołądku u 6-tygodniowych samców złotego chomika syryjskiego (tab. 4). Po dootrzewnym podaniu znakowanej [metylo-³H]tymidyny trzem osobnikom na 1 h przed uśmierceniem obserwowano podwyższony wskaźnik znakowania w okolicy odźwiernika, ale nie w przedżołądku czy pęcherzu moczowym (Hirose i in. 1986; IARC 1999).

U myszy, którym podawano badaną substancję w wodzie do picia przez 20 tygodni, nie obserwowano skutków działania 1,2-dihydroksybenzenu przy najniższym stężeniu (0,1 g/l). Przy najwyższym stężeniu (0,4 g/l) następowało 55-procentowe zmniejszenie masy ciała i zwiększenie masy niektórych narządów bez większych zmian w liczbie komórek szpiku kostnego i śledziony (Nakamura 1981).

Po 60 tygodniach podawania samcom szczurów WKY/Ncrj 1,2-dihydroksybenzenu o stężeniu 0,8% w paszy (480 mg/kg mc.) zaobserwowano przerost gruczolakowaty żołądka gruczolowego i zmienione ogniska Pg1. Miejsca CCGG, ale nie miejsca CGCG genu Pg1 wykazały nieznacznie zwiększoną częstość metylacji w tkankach gruczolakowatych (Tatematsu i in. 1993).

Przewlekłą toksyczność 1,2-dihydroksybenzenu badano na szczurach (12 ÷ 18 osobników różnej płci), które były karmione paszą zawierającą 0,0625 ÷ 1,0% 1,2-dihydroksybenzenu (co odpowiadało dawkom 37,5 ÷ 600 mg/kg mc.) przez 2 lata. Przy dawce 150 mg/kg mc. (0,25%) u zwierząt pojawiły się objawy przerostu komórek wątroby. Wskaźniki śmiertelności w badanych grupach były podobne do wskaźników grupy kontrolnej (tab. 4), (Lehman i in. 1951).

Po podaniu 1,2-dihydroksybenzenu o stężeniu 0,8% (480 mg/kg mc.) szczurom Fischer 344 w paszy przez: 12, 24, 48 lub 72 tygodnie i rekonwalescencji na paszy podstawowej odpowiednio przez: 84, 72, 48 lub 24 tygodnie, grubość błony śluzowej i wskaźniki znakowania DNA w żołądku gruczolowym uległy znacznemu zmniejszeniu w porównaniu z wartościami uzyskanymi dla szczurów karmionych 1,2-dihydroksybenzenem, którym nie pozwolono na okres rekonwalescencji (Hirose i in. 1992).

Tabela 4. Podprzewlekła i przewlekła toksyczność doustna 1,2-dihydroksybenzenu u zwierząt doświadczalnych
Table 4. Subchronic and chronic oral toxicity of 1,2-dihydroxybenzene in experimental animals

Gatunek i liczba zwierząt	Dawka	Czas trwania badania	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur 344, 5 ♂	0,8% w paszy (480 mg/kg mc.)	4 tyg.	↑ proliferacji komórek w błonie śluzowej odźwiernika, ↑ komórek podśluzówkowych, ↑ syntezy DNA	<i>Ohgaki</i> i in. 1989
Szczur Fischer 344, ♂ i ♀ 6-tygodniowe, 5/grupę/płeć	0,8% w paszy (480 mg/kg mc.)	4 tyg. (metoda znakowania DNA)	znaczące ↓ końcowej masy ciała (♂: -20%; ♀: -10%), ↓ spożycia pokarmu i wody przedżołądek: znaczące ↑ łagodnej hiperplazji (u obu płci), znaczne ↑ syntezy DNA, znaczne ↑ wskaźnika znakowania żołądek gruczołowy: nieznaczne ↑ przerostu podśluzówkowego (nieistotne), ↑ syntezy DNA obserwowane w związku ze zwiększoną wysokością krypt gruczołu odźwiernika (nieistotne), znaczne ↑ komórek/krypt zawierających BrdU, znaczne ↑ wysokości krypt (obie płci)	<i>Shibata</i> i in. 1990b
Szczur Fischer 344, ♂ 6-tygodniowe, 5/grupę	0,8% w paszy (480 mg/kg mc.)	8 tyg. (metoda znakowania DNA)	znaczące ↓ końcowej masy ciała (-20% vs gr. kontrolna), ↓ spożycia pokarmu i wody nabłonek przedżołądka: znaczna hiperplazja (od lekkiej do umiarkowanej), znaczne ↑ syntezy DNA, niewielkie ↑ wskaźnika znakowania nabłonek gruczołowy odźwiernika: znaczne ↑ ognisk przednowotworowych zmienionych przez pepsynogen (Pg1) w błonie śluzowej odźwiernika; znaczne ↑ syntezy DNA	<i>Shibata</i> i in. 1990a
Szczur Wistar Kyoto, WKY, ♂ 10 ÷ 11/grupę	0,8% w paszy (480 mg/kg mc.)	60 tyg.	przerost gruczolakowaty żołądka gruczołowego i zmienione ogniska Pg1, nieznaczne ↑ częstości metylacji w błonie śluzowej odźwiernika (w miejscach CCGG genu Pg1, brak wpływu na CGCG)	<i>Tatematsu</i> i in. 1993
Szczur Fischer 344, ♂	0,8% w paszy (480 mg/kg mc.)	12, 24, 48, 72 lub 96 tyg.	↑ częstości występowania przerostu podśluzówkowego, gruczolaków i gruczolakoraków, ↑ liczby i wielkości guzów w żołądku gruczołowym zależne od czasu	<i>Hirose</i> i in. 1992
Szczur, ♂ + ♀ 12 ÷ 18/dawkę	0,0625 ÷ 1,0% w paszy (37,5 ÷ 600 mg/ kg mc.)	2 lata	dawka 0,25% zapoczątkowała przerost komórek wątrobowych, liczba zgonów podobna w grupie badanej i kontrolnej	<i>Lehman</i> i in. 1951
Mysz	0,1 ÷ 4,0 g/l w wodzie do picia	20 tyg.	brak skutków ubocznych przy dawce 0,1 g/l, przy dawce 4,0 g/l – ↓ masy ciała (o 55%); ↑ masy niektórych narządów, brak zmian w liczbie krwinek, komórek szpiku kostnego, śledziony	<i>Nakamura</i> 1981
Chomik syryjski, 15 ♂	1,5% w paszy (1800 mg/kg mc.)	20 tyg.	↓ masy ciała (o 5%) vs gr. kontrolna, łagodny do umiarkowanego przerost błony śluzowej nabłonka przedżołądka, brak zmian brodawkowatych w przedżołądku, ↑ wskaźnika znakowania w rejonie odźwiernika żołądka gruczołowego	<i>Hirose</i> i in. 1986

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

↑ – zwiększenie.

↓ – zmniejszenie.

BrdU – 5-bromo-2-deoksyuridyna.

Działanie drażniące i uczulające

Gellin i in. (1979) stwierdzili umiarkowaną depigmentację po zastosowaniu 1,2-dihydroksybenzenu u czarnych kawii domowych (świnek morskich). Na wydepilowaną skórę grzbietu zwierząt nanoszono codziennie przez 6 miesięcy maść hydrofobową zawierającą 10-procentowy 1,2-dihydroksybenzen, kolejne grupy (wszystkie liczące 2 ÷ 5 osobników) narażano na 5-procentową maść nakładaną na niedepilowaną skórę uszu i sutków. Autorzy po zastosowaniu 1,2-dihydroksybenzenu zauważyli u zwierząt pierwotne podrażnienie skóry o średnim natężeniu (Gellin i in. 1979).

Bleehen i in. (1968) stosowali 1,2-dihydroksybenzen w kremach o zawartości 1 ÷ 10% raz dziennie, 5 razy w tygodniu przez 1 miesiąc, na wydepilowaną skórę grzbietów i niewydepilowaną skórę ucha 11 czarnych kawii domowych. Substancja stosowana w postaci 1-procentowej maści nie powodowała depigmentacji ani nie podrażniała skóry zwierząt, ale już przy stężeniu 3% pojawiały się małe, odbarwione łaty. Po nanoszeniu maści o wyższych stężeniach (7 lub 10%) 1,2-dihydroksybenzen indukował bardzo silną depigmentację.

Na podstawie opisanych wyników badań można stwierdzić, że wielokrotne stosowanie 1,2-dihydroksybenzenu działa drażniąco na skórę i powoduje depigmentację skóry (NIOSH 2019).

Miejscową depigmentację zaobserwowano również u myszy. Czarnym myszom C57 (po 8 w grupie) podano w czterech oddzielnych iniekcjach podskórnych 50 lub 500 µg 1,2-dihydroksybenzenu w DMSO (dimetylosulfotlenku). Miejscową depigmentację zaobserwowano odpowiednio u 5/8 i 7/8 osobników (Aw, Boyland 1981).

W innym doświadczeniu zbadano potencjał uczulania skóry przez 1,2-dihydroksybenzen u kawii domowych. Zwierzętom w grupach liczących 8 ÷ 12 osobników wstrzykiwano raz na tydzień przez kolejne 3 tygodnie roztwór 1,2-dihydroksybenzenu w okolicy karku, okolice pachowe i pachwinowe oraz w opuszki łap. Całkowita dawka podanej substancji na jednego osobnika wynosiła 1 mg. Cztery tygodnie później dokonano miejscowej prowokacji roztworem acetonu i obserwowano przez 48 h. W wyniku eksperymentu stwierdzono, że substancja może działać uczulająco (Baer i in. 1967a; 1967b; Final report... 1986).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO**Działanie mutagenne i genotoksyczne**

Brak jest danych dotyczących działania mutagennego 1,2-dihydroksybenzenu u ludzi, a dostępne dane z badań na zwierzętach nie wskazują na to, że substancja działa mutagenie na komórki rozrodcze. Dostępne badania in vitro i in vivo wskazują na genotoksyczne działanie 1,2-dihydroksybenzenu na różne szczepy bakteryjne, linie komórkowe, w tym również ludzkie komórki somatyczne, oraz w następstwie narażenia zwierząt. Wydaje się, że takie działanie 1,2-dihydroksybenzenu jest zależne od dawki i związane z jego specyficznymi właściwościami oksydacyjnymi, przy czym nie wykazano wyraźnie progowego charakteru tego mechanizmu.

Badania właściwości mutagennych przeprowadzone in vitro na komórkach bakterii i ssaków, w tym testy aberracji chromosomowych, testy wymian chromatyd siostrzanych, badania mutacji odwrotnych (do *Ceu Silva* i in. 2003; *Martínez* i in.

2000; *McGregor* i in. 1988; *Morimoto* 1983; Study Raport 2007; *Tsutsui* i in. 1997) wraz z badaniami różnych uszkodzeń DNA (*Fabiani* i in. 2001; *Lee* i in. 1989; *Pellack-Walker* i in. 1985), dały wyniki dodatnie.

W teście Amesza zaobserwowano dodatnie wyniki w przypadku *Salmonella* Typhimurium TA102 bez aktywacji S9 (Study Report 2007). Dodatnie wyniki uzyskano również u *Escherichia coli* WP2 uvrA/pKM101 szczep IC203 bez stosowania aktywacji S9 (*Martínez* i in. 2000).

W celu oceny właściwości mutagennych 1,2-dihydroksybenzenu przeprowadzono również badania na komórkach ssaków, takich jak: ludzkie limfocyty, ludzkie limfocyty T, komórki zarodkowe chomika syryjskiego, komórki jajnikowe chomika chińskiego, fibroblasty płucne chomika chińskiego (komórki V79), komórki chłoniaka myszy L5178Y. Uzyskano dodatnie wyniki (złamania chromatyd, wymiana chromatyd siostrzanych i test mikrojądrowy) bez aktywacji metabolicznej (do *Ceu*

Silva i in. 2003; Erexson i in. 1985; Morimoto 1983; Morimoto, Wolff 1980; Stich i in. 1981; Study Report 2007; Tsutsui i in. 1997; Yager i in. 1990).

W teście mikrojądrowym limfocyty ludzkie poddawano działaniu 1,2-dihydroksybenzenu o różnych stężeniach ($0,5 \div 250 \mu\text{M}$) bez systemu aktywacji metabolicznej (Yager i in. 1990). Odnotowano statystycznie istotne zwiększenie liczby komórek zawierających mikrojądra dla stężeń od $0,5 \mu\text{M}$ i zmniejszenie żywotności komórek od $100 \mu\text{M}$.

1,2-Dihydroksybenzen badano w zakresie stężeń $0 \div 1000 \mu\text{g/ml}$ w teście wymiany chromatyd siostrzanych (SCE). Najmniejsze stężenie powodujące znaczące zwiększenie SCE wynosiło $5 \mu\text{g/ml}$, podczas gdy cytotoksyczność wyrażoną jako zahamowanie wzrostu obserwowano nawet po $10 \mu\text{g/ml}$ (Morimoto, Wolff 1980).

W badaniach aberracji chromosomowych 1,2-dihydroksybenzen badano w stężeniach $0,11 \div 156,25 \mu\text{g/ml}$. Zaobserwowano znaczne zwiększenie liczby aberracyjnych metafaz przy stężeniu od $0,33 \mu\text{g/ml}$ oraz łagodne, ale istotne indukowanie aneuploidii przy stężeniu $3,3 \mu\text{g/ml}$. Zahamowanie wzrostu obserwowano przy stężeniu $1,1 \mu\text{g/ml}$ (Tsutsui i in. 1997).

Badania mutacji genowych powodowanych przez 1,2-dihydroksybenzen na komórkach zarodkowych chomika syryjskiego (SHE) i komórkach chłoniaka myszy L5178Y wykazały działanie mutagenne tej substancji (McGregor i in. 1988; Tsutsui i in. 1997; Wangenheim, Bolcsfoldi 1988).

Istnieją również doniesienia dotyczące uszkodzeń DNA w komórkach ssaków, w tym pojedynczego/podwójnego zerwania nici DNA, nieplanowej syntezy DNA, zahamowania syntezy DNA lub zahamowania systemu naprawy DNA i apoptozy. Badania przeprowadzono z wykorzystaniem zarówno linii komórek ludzkich (ludzkie komórki jednojądrzaste krwi obwodowej – PBMCs (Fabiani i in. 2001), ludzkiej białaczkowej

linii komórkowej HL-60 (Oikawa i in. 2001), jak i linii komórek gryzoni, takich jak komórki chłoniaka myszy L5178YS (Pellack-Walker i in. 1985), hepatocyty szczurze (Solweig Walles 1992) oraz komórki szpiku kostnego myszy (Lee i in. 1989).

Niektóre z badań na zwierzętach potwierdziły, że potencjał mutageny 1,2-dihydroksybenzenu obserwowany *in vitro* może ulegać ekspresji *in vivo*. Dodatkowo wyniki obserwowano u dwóch gatunków zwierząt (szczury i myszy) u obu płci, zarówno po podaniu doustnym, jak i dootrzewnowym.

Uzyskano dowody na działanie genotoksyczne 1,2-dihydroksybenzenu u szczurów po podaniu doustnym w teście kometkowym na komórkach dwunastnicy i przetyku (UDS), (Mirvish i in. 1985; Study Report 2008). Wyniki te zostały potwierdzone obserwowanym zwiększonym wychwytem tyminy znakowanej trytem do DNA, co wskazuje na nieplanową syntezę DNA oraz zmiany w uszkodzeniu/naprawie DNA (Mirvish i in. 1985).

1,2-Dihydroksybenzen powodował zależne od dawki tworzenie się mikrojąder po podaniu doustnym i dootrzewnowym (Ciranni i in. 1988a; 1988b; Marrazzini i in. 1994). Znaczące zwiększenie liczby mikrojąder obserwowano u samców i samic myszy po 24 h po narażeniu na 1,2-dihydroksybenzen w dawce 40 mg/kg mc. (Ciranni i in. 1988a; 1988b). Znaczącą indukcję powstawania mikrojąder obserwowano również 18 h po narażeniu dootrzewnowym na 1,2-dihydroksybenzen w dawkach $10 \div 30 \text{ mg/kg mc.}$ (Marrazzini i in. 1994).

Wyniki badań mutagenności 1,2-dihydroksybenzenu w warunkach *in vivo* przedstawiono w tabeli 5. Zgodnie z załącznikiem VI rozporządzenia Komisji EU 2018/1480, 1,2-dihydroksybenzen został sklasyfikowany jako Muta. 2 (H341: Powoduje wady genetyczne), (Rozporządzenie Komisji EU (UE) 2018/1480).

Tabela 5. Wyniki badania mutagenności 1,2-dihydroksybenzenu in vivo
Table 5. Results of an in vivo mutagenicity study of 1,2-dihydroxybenzene

Badany gatunek, rodzaj badania	Warunki narażenia	Narząd/tkanka docelowa	Wynik	Piśmiennictwo
Test na mysich zarodkach				
Zarodki mysie	dootrzewnowo, 22 mg/kg mc. w 9., 10., 11. dniu	melanoblasty	ujemny	<i>Fahrig</i> 1984
Uszkodzenia DNA				
Szczury Sprague-Dawley ♂ test kometkowy in vivo	doustnie, 100, 200, 400 mg/kg mc./dzień	komórki dwunastnicy	dodatni	Study Report 2008
Szczury (344/DuCrj) ♂ nieplanowa synteza DNA lub test UDS na komórkach wątrobowych in vivo	doustnie, pojedyncza dawka 0; 10; 20; 37,5; 75; 90 mg/kg mc. przez 2, 12, 24 h	błona śluzowa odźwiernika żołądka	ujemny	<i>Furihata</i> i in. 1989
Szczury Wistar ♂ uszkodzenia DNA/naprawy DNA, nieplanowa synteza DNA, podanie znakowanej trytem tymidyny	droga pokarmowa, 1, 2, 4, 8 g/l/dzień	komórki nabłonkowe przełyku	dodatni	<i>Mirvish</i> i in. 1985
Myszy NMRI ♂ uszkodzenia DNA/naprawy DNA, test naprawy DNA <i>E. coli</i> K-12, test pośredniego gospodarza	droga pokarmowa, pojedyncza dawka 200 mg/ kg mc.	krew, wątroba, płuca, nerki, jądra	ujemny	<i>Hellmér, Bolcsfoldi</i> 1992
Test mikrojądrowy				
Myszy CD-1 ♂	dootrzewnowo, pojedyncza dawka 10, 20, 30 mg/kg mc.	komórki szpiku kostnego	dodatni	<i>Marrazzini</i> i in. 1994
Myszy CD-1 ♂	doustnie, pojedyncza dawka 150 mg/ kg mc.	erytrocyty polichromatyczne	ujemny	<i>Gad-el-Karim</i> i in. 1985
Myszy NMRI ♂	podskórnym przez 6 dni (raz dziennie), 5 ÷ 42 mg/kg mc.	erytrocyty polichromatyczne	ujemny	<i>Tunek</i> i in. 1982
Myszy CD-1 ciążarne ♀	droga pokarmowa (intubacja dożołądkowa), 40 mg/kg mc.	erytrocyty polichromatyczne, wątroba płodu	dodatni	<i>Ciranni</i> i in. 1988a
Myszy CD-1 ♂	doustnie i dootrzewnowo, 40 mg/kg mc.	erytrocyty polichromatyczne	dodatni	<i>Ciranni</i> i in. 1988b

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze u ludzi

W dostępnej literaturze opisano wpływ różnych polifenoli (w tym pirokatecholu) zawartych w winie na wzrost trzech linii komórkowych raka prostaty (LNCaP, PC3 i DU145), (*Kampa* i in. 2000). Stwierdzono, że katechol znacząco hamuje proliferację komórek PC3, komórki LNCaP były mniej wrażliwe na ten efekt, zaś najmniejszy wpływ miała ta substancja na komórki DU145. Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy stwierdzili, że polifenole (takie jak katechiny, epikatechiny,

kwercetyny i resweratrol) w niskich stężeniach (rzędu nanomoli) mają bezpośredni hamujący wpływ na proliferację ludzkich linii komórkowych raka prostaty.

Działanie rakotwórcze samego 1,2-dihydroksybenzenu u ludzi nie zostało opisane.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W tabeli 6 przedstawiono wyniki badań prowadzonych na szczurach, myszach i chomikach, którym podawano 1,2-dihydroksybenzen głównie drogą pokarmową w różnych dawkach przez okres od 7 dni do 104 tygodni. Wynika z nich,

że po 104 tygodniach narażenia 1,2-dihydroksybenzen wywoływał u szczurów łagodne (przerost gruczolakowaty) i złośliwe nowotwory (gruczolakorak) w żołądku (Hagiwara i in. 2001; Hirose i in. 1990; 1992; 1993; 1997; 1999; Tanaka i in. 1995). Zmiany te, zarówno łagodne, jak i złośliwe, stwierdzano tylko w żołądku gruczolowym, podczas gdy zmiany przednowotworowe (np. przerost i/lub brodawczaki) znajdowano głównie w przedżołądku. U myszy po 104 tygodniach narażenia na 0,8-procentowy 1,2-dihydroksybenzen pojawiły się złośliwe nowotwory (gruczolakoraki) żołądka gruczolowego (Hirose i in. 1990; 1993).

Potencjalną odwracalność zmian gruczolowych żołądka wywołanych przez 1,2-dihydroksybenzen badali Hirose i in. (1992). Wyniki wskazują, że zmiany nowotworowe (gruczolaki i przerost podśluzówki) spowodowane krótkotrwałym narażeniem na 1,2-dihydroksybenzen (12 ÷ 24 tygodni) mogą ulec regresji po długim okresie rekonwalescencji na diecie podstawowej przez odpowiednio 72 lub 84 tygodnie (Hirose i in. 1992).

Natomiast po wstępnym narażeniu na znane czynniki rakotwórcze (tab. 6) zmiany takie pojawiały się np. u myszy po zaledwie 35 tygodniach narażenia na stężenia 0,05 ÷ 0,8% 1,2-dihydroksybenzen (Kobayashi i in. 1997). W przypadku badania promocji nowotworu u chomików uzyskano ujemne wyniki i zaobserwowano zmniejszenie guzów lub zmian nowotworowych w wątrobie, trzustce, woreczku żółciowym po doustnym narażeniu na 1,2-dihydroksybenzen (Maruyama i in. 1991; 1994).

Badania narażenia na 1,2-dihydroksybenzen prowadzono również na myszach, podając go w niskich dawkach (0,25 lub 2 mg/kg mc.) miejscowo na skórę (tab. 5), (Melikian i in. 1989; Van Duuren i in. 1986). Wyniki eksperymentów wskazywały na brak działania kancerogennego. Jednak aplikacja na skórę badanej substancji wraz ze znanymi kancerogenami, takim jak: benzo[a]piren, nitrozoaminy itp., znacznie przyspieszała i nasilała ich działanie (tab. 7), (Melikian i in. 1989; Van Duuren i in. 1973; Van Duuren, Goldschmidt 1976; Van Duuren i in. 1986).

Dane zebrane we wszystkich badaniach dotyczących rakotwórczego działania 1,2-dihydroksybenzenu na gryzoniach były spójne. Podsumowując, można stwierdzić, że nowotwory 1,2-dihydroksybenzen indukował głównie w żołądkach badanych zwierząt po narażeniu drogą pokarmową na związek w dawce 480 mg/kg mc./dzień (0,8%). Narażenie takie nie miało wpływu na przeżywalność osobników w porównaniu z grupą kontrolną, ale obserwowano znaczące zmniejszenie masy ciała (-10 ÷ -41%), często połączone ze zmniejszeniem ilości przyjmowanego pokarmu. Hiperplazja jest zmianą nowotworową obserwowaną w większości przypadków, a proliferacja komórek pojawia się jako czynnik determinujący indukcję raka u gryzoni przez 1,2-dihydroksybenzen. Drażniące i genotoksyczne właściwości 1,2-dihydroksybenzenu mogą również przyczynić się do jego zdolności do tworzenia nowotworów u gryzoni.

Tabela 6. Wyniki badania rakotwórczego działania 1,2-dihydroksybenzenu u zwierząt doświadczalnych
Table 6. Results of testing the carcinogenic effects of 1,2-dihydroxybenzene in experimental animals

Gatunek, wiek, liczba zwierząt	Dawka	Czas trwania badania	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Droga pokarmowa				
Szczur (Fischer 344), ♂ 6-tygodniowe, 30/grupę	0,05% (ok. 50 mg/kg mc./dzień) w wodzie do picia	78 tyg.	brak zmian nowotworowych, brak zmian makroskopowych lub mikroskopowych	La Voie i in. 1985
Szczur (Fischer 344), ♂/♀ 5-tygodniowe, 30/grupę	0,8% (ok. 480 mg/kg mc./dzień)	104 tyg.	guzy łagodne: istotne ↑ częstości występowania gruczolaka w żołądku gruczołowym u obu płci i gruczolaków groniastych w trzustce u ♂ nowotwory złośliwe: ↑ częstości występowania gruczolaka w żołądku gruczołowym u obu płci inne: - niewielkie zmniejszenie przeżywalności (u obu płci) - znaczne ↓ końcowej masy ciała (♂: -17%; ♀: -25%) - znaczne ↑ względnej masy wątroby przedżołądek: znaczące ↑ częstości występowania hiperplazji u ♂ i ♀ (♀: 82% vs 17% gr. kontrolna; ♂: 86% vs 3% gr. kontrolna) żołądek gruczołowy: znaczne ↑ przerostu podśluzówki, ↑ częstości występowania gruczolaków (♀: 100% vs 0% gr. kontrolna; ♂: 100% vs 0% gr. kontrolna) i gruczolakoraków (♀: 43% vs 0% gr. kontrolna; ♂: 54% vs 0% gr. kontrolna) wątroba: nieistotne ↑ częstości występowania ognisk hiperplastycznych i znaczne ↓ liczby ognisk u ♂ (0,34 vs 1,18 gr. kontrolna) i ♀ (1,82 vs 4,38 gr. kontrolna) nowotwory złośliwe: istotne ↑ częstości występowania gruczolaka i gruczolakoraka (okolice odźwiernika) zależne od czasu narażenia - znaczące ↓ masy ciała, nieznaczne ↑ względnej masy wątroby i nerek - mnożenie zmiany polipoidalne - zależne od czasu narażenia: ↑ częstości występowania hiperplazji, gruczolaków i gruczolakoraka (od 12 do 96 tyg.); po 96 tyg. wszystkie szczury miały przerost i gruczolaki oraz wysoki poziom gruczolakoraków (do 73,3% vs 0% gr. kontrolna) - duża grubość gruczołu odźwiernika w czasie narażenia - ↑ z czasem narażenia liczby guzów przypadających na szczur w grupie (śr. 11,4) i ↑ wielkości guzów (93,3% szczurów z guzem >2 mm) w grupie najdłużej narażanej Po zaprzestaniu narażenia niektóre przerosty lub gruczolaki podśluzówkowe mogą ulec regresji, inne mogą rozwinąć się w gruczolakoraki.	Hirose i in. 1990; 1993
Szczur (Fischer 344), ♂ 5-tygodniowe, 10 ÷ 18/grupę (9 grup)	0,8% (ok. 480 mg/kg mc./dzień)	12, 24, 48, 72, 84 lub 96 tyg. + okres rekonwalescencji odpowiednio: 84, 72, 48, 24, 12, 0 tyg.		Hirose i in. 1992

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Gatunek, wiek, liczba zwierząt	Dawka	Czas trwania badania	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur (Wistar, Lewis, Sprague-Dawley, WKY), ♂ 6-tygodniowe, 20 ÷ 30/grupę	0,8% (ok. 480 mg/kg mc./dzień)	104 tyg.	<p>guzy łagodne: znaczne ↑ częstości występowania gruczolaka w żołądku gruczołowym u wszystkich ras</p> <p>nowotwory złośliwe: znaczne ↑ częstości występowania gruczolakoraka w żołądku gruczołowym u wszystkich ras,</p> <p>- znaczne ↓ masy ciała u wszystkich ras (-15 ÷ -40%)</p> <p>- ↑ końcowej masy wątroby (Lewis, WKY) i nerek (Lewis)</p> <p>przedzłodek: znaczące ↑ częstości występowania hiperplazji (Wistar, WKY, Sprague-Dawley; 73 ÷ 70% vs 5 ÷ 7% gr. kontrolna) i brodawczaka (Sprague-Dawley; 20% vs 0% gr. kontrolna)</p> <p>złodek gruczołowy: znaczne ↑ częstości występowania hiperplazji podśluzówkowej (100% vs 0% gr. kontrolna), gruczolaka (100 ÷ 97% vs 0%) i nadzerek/wrzodów u wszystkich ras (43 ÷ 80% vs 0%); znaczne ↑ częstości występowania gruczolakoraka (Wistar, Lewis, Sprague-Dawley; 67 ÷ 77% vs 0%)</p>	Tanaka i in. 1995
Szczur (Fischer 344/DuCrj), ♂ 6-tygodniowe, 30/grupę	0,8% (ok. 480 mg/kg mc./dzień)	104 tyg.	<p>brak zmian nowotworowych</p> <p>- znaczne ↓ masy ciała (-17%); znaczne ↑, bezwzględnej i względnej masy wątroby w grupie narażonej</p> <p>brak gruczolaka wątrobowokomórkowego lub raka</p>	Hagiwara i in. 1996
Szczur (Fischer 344) ♂ 6-tygodniowe, 10 ÷ 15/grupę	0,16% (ok. 19 mg/kg mc./dzień)	104 tyg.	<p>nowotwory łagodne</p> <p>- znaczące ↓ masy ciała (-13%) i znaczne ↓ względnej masy nerek (-6%)</p> <p>przedzłodek: nieznaczne ↑ częstości występowania przerostu brodawkowatego lub guzkowego i brodawczaków (nieistotne), nie zaobserwowano raka</p> <p>złodek gruczołowy: znaczne ↑ częstości występowania przerostu podśluzówkowego i gruczolaka</p>	Hirose i in. 1997; Ito i in. 1998
	0,16 lub 0,032% (ok. 19 lub 3,8 mg/kg mc./dzień)	28 tyg.	<p>średnioterminowe badanie kancerogenezy wielonarządowej, po wstępnym (4 tyg.) narażeniu na DMBDD* (5 mutagenów): DEN, MNU, BBN, DMH, DHPN:</p> <p>nowotwory łagodne</p> <p>- brak wpływu na masę ciała</p> <p>bez wstępnego narażenia na DMBDD:</p> <p>- brak wpływu na gruczolaka, raka i brodawczaka w żadnym z badanych narządów przy 0,032 i 0,16%</p> <p>po wstępnym narażeniu na DMBDD:</p> <p>przedzłodek: znaczne ↑ częstości występowania brodawczaków (61% vs 4% gr. kontrolna) i rozrostu (43% vs 0% gr. kontrolna) przy dawce 0,032% oraz znaczne ↑ częstości występowania brodawczaków (67% vs 0% gr. kontrolna) i rozrostu (93% vs 13% gr. kontrolna) przy 0,16%</p>	

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Gatunek, wiek, liczba zwierząt	Dawka	Czas trwania badania	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur (Fischer 344), 5 ÷ 6/grupę	0; 0,01; 0,1; 0,5 lub 1% (ok. 0, 6, 60, 300 lub 600 mg/kg mc./dzień) 0,8% (ok. 480 mg/kg mc./dzień)	7 dni (uśmiercane po 12 h, 1., 2., 3. i 7. dniu) 24 tyg.	nowotwory łagodne badanie 7-dniowe: znaczne ↑ wskaźnika znakowania we wszystkich testowanych dawkach, począwszy od 12 h; znaczne ↑ grubości błony śluzowej przy 0,5 i 1% (1 ÷ 7 dnia); istotne ↑ wskaźnika apoptozy we wszystkich badanych dawkach do 3 dni; zapalenie i nadżerki lub owrzodzenie okolicy odźwiernika; silna proliferacja komórek prowadząca do raka żołądka gruczolowego (brak efektów przy 0,01%) badanie 24-tygodniowe: znaczne ↑ grubości błony śluzowej, wyraźne ↑ wskaźnika znakowania i wskaźnika apoptozy 4 ÷ 24 tygodni; ↑ częstości występowania owrzodzeń/erozji (67%), przerost podśluzówkowy (100%); gruczolaki (83%), rozrost polipoidalny (50%)	Hirose i in. 1999
Szczur (Fischer 344/DuCrj), ♂ 5-tygodniowe, 30/grupę	0; 0,1; 0,2; 0,4 lub 0,8% (0, 33, 65, 141 lub 318 mg/kg mc./dzień)	104 tyg., część grupy (5 z 30 ♂) uśmiercona w 34. tyg.	guzy łagodne: w dawce powyżej 0,1% pojawiło się istotne ↑ częstości występowania gruczolaka w żołądku gruczolowym i gruczolaków groniastych w trzustce nowotwory złośliwe: nieznaczne ↑ częstości występowania gruczolakoraka w żołądku gruczolowym inne: - brak negatywnego wpływu na przeżycie - znaczące umiarkowane ↓ masy ciała w grupie 0,8% (-17%) badanie w 34. tyg. - znaczące ↑ poziomu gastryny w surowicy (krwi) w grupie 0,2; 0,4 i 0,8% żołądek gruczolowy: znaczące ↑ przerostu podśluzówkowego w gr. 0,2; 0,4; 0,8% (5/5) i znaczne ↑ częstości występowania gruczolaka w gr. 0,4 i 0,8% (5/5) badanie w 104. tyg. - znaczące ↑ poziomu gastryny w surowicy (krwi) we wszystkich badanych grupach żołądek gruczolowy: znaczące ↑ częstości występowania przerostu podśluzówkowego we wszystkich badanych dawkach (14/25 przy 0,1%; 14/25 przy 0,2% i 25/25 przy 0,4 i 0,8%), istotne ↑ częstości występowania gruczolaka przy 0,2% (23/25); 0,4% (25/25) i 0,8% (25/25) oraz istotne ↑ częstości występowania owrzodzenia 0,4% (9/25) i 0,8% (15/25); niewielkie ↑ częstości występowania gruczolakoraka (nieistotne: 1/25 przy 0,4% i 2/25 przy 0,8% vs 0 gr. kontrolna) przedżołądek: znaczące ↑ rozrostu komórek płaskonabłonkowych przy 0,4% (5/25) i 0,8% (10/25); znaczny przerost i owrzodzenie błony podśluzowej, brak brodawkazaków i raków węzły chłonne: torbielowate powiększenie; znaczne ↑ wielkości regionalnych węzłów chłonnych żołądka w grupie 0,4 i 0,8% trzustka: znaczące ↑ częstości występowania gruczolaka komórek groniastych przy 0,8% (6/25 vs 0/25 gr. kontrolna)	Hagiwara i in. 2001

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Gatunek, wiek, liczba zwierząt	Dawka	Czas trwania badania	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Mysz (B6C3F1), ♂/♀ 5-tygodniowe, 30/grupę/pleć	0,8% (ok. 960 mg/kg mc./dzień)	96 tyg.	guzy łagodne: istotne ↑ częstości występowania gruczolaka w żołądku - nieznaczne ↓ przeżywalności u ♀ - znaczące ↓ końcowej masy ciała (♂: -22%; ♀: -41%); znaczne ↑ względnej masy wątroby (♂ i ♀) przedżołądek: znaczące ↑ częstości występowania hiperplazji u ♂ i ♀ (♀: 86% vs 10% gr. kontrolna; ♂: 53% vs 4% gr. kontrolna) żołądek gruczolobowy: znaczące ↑ częstości występowania hiperplazji podśluzówkowej (♀: 90% vs 0% gr. kontrolna; ♂: 100% vs 0% gr. kontrolna) i gruczolaków (♀: 72% vs 0% gr. kontrolna; ♂: 97% vs 0% gr. kontrolna), ale bez gruczolakoraków (obie płci) wątroba: brak wpływu na częstość występowania przerzostowych guzków/ognisk i raka wątrobowokomórkowego	Hirose i in. 1990; 1993
Inne badania				
Mysz (SENCAR), 30 ♀	2 mg, (3 × tyg.) przez 120 dni; (2 × tyg.) przez 440 dni na skórę	560 dni	nie stwierdzono guzów skóry	Van Duuren i in. 1986
Mysz (CD-1), 30 ♀	0,25 mg, 5 × tyg. na skórę	48 tyg.	nie stwierdzono guzów skóry	Melikian i in. 1989

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

↑ – zwiększenie.

↓ – zmniejszenie.

* DMBDD (5 mutagenów): dietylnitrozoamina (DEN); N-metylnitrozomocznik (MNU); N-butylo-N-(4-hydroksybutylo)nitrozoamina (BBN); 1,2-dimetylohydrozyna (DMH) oraz 2,2'-dihydroksydyl-n-propylnitrozoamina (DHPN).

Tabela 7. Wyniki badania promocji nowotworu przez 1,2-dihydroksybenzen u zwierząt
Table 7. Results of a tumor promotion study of 1,2-dihydroxybenzene in animals

Gatunek, wiek, liczba zwierząt	Dawka 1,2-dihydroksybenzen (PC)	Rodzaj promotora*, dawka	Czas trwania badania, badane narządy	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczur (Fischer 344), ♀ 6-tygodniowe, 30/grupę (5 grup)	0,05% (ok. 50 mg/kg mc./dzień) w wodzie do picia lub bezpośrednio w kroplenie roztworu wodnego do pęcherza moczowego (2 x tyg.)	BBN 0,001% w wodzie do picia lub bezpośrednio w kroplenie roztworu wodnego do pęcherza moczowego (2 x tyg.)	78 tyg. (w wodzie do picia) lub 15 tyg. (bezpośrednie podanie do pęcherza moczowego)	brak zmian nowotworowych narażenie droga pokarmową (woda do picia): brak zmian makroskopowych lub mikroskopowych bezpośrednie wkraplanie: tylko u jednego osobnika (zapadalność 5%) rozwinął się rak pęcherza moczowego	La Voie i in. 1985
Szczur (Fischer 344), ♀ 5-tygodniowe, 65 w 4 grupie	1,5% przez 4 tyg. (ok. 900 mg/kg mc./dzień), 0,8% przez 47 tyg. (ok. 480 mg/kg mc./dzień) w paszy	MNING 150 mg/kg, 1 grupa w 0. dniu, 2 grupa w 7. dniu	52 tyg. żołądek, wątroba	nowotwory złośliwe znaczące ↓ końcowej masy ciała narażonych na MNING i PC (-22% vs. MNING) przedzłodek: - PC – niewielkie ↑ częstości występowania hiperplazji i brodawczaka (nieistotne) - MNING + PC – znaczące ↑ częstości występowania raka płaskonabłonkowego (100% vs 0% w gr. kontrolnej, z dietą podstawową) żołądek gruczolawy: - PC – znaczące ↑ częstości występowania rozrostu gruczolakowatego (100%) i niewielkie ↑ częstości występowania gruczolakoraka (20%, nieistotne) - MNING + PC – znaczące ↑ częstości występowania przerostu gruczolakowatego (100%) i gruczolakoraka (94,7%)	Hirose i in. 1987
Szczur (Fischer 344), ♀ 5-tygodniowe, 20/grupę	0,8% (ok. 480 mg/kg mc./dzień) w paszy	BBN 4 tyg. w paszy	32 tyg. pęcherz moczowy	brak zmian nowotworowych znaczące ↓ końcowej masy ciała (-13%) w grupie BBN pęcherz moczowy: - PC + BBN: nieznaczne ↑ częstości występowania brodawczaka (4 vs 2 w grupie BBN) i raka (2 vs 1 w grupie BBN), (nieistotne)	Kurata i in. 1990
Szczur (Fischer 344/DuCrj), ♀, 20/grupę	0,8% (ok. 480 mg/kg mc./dzień) w paszy po 2 tyg. od podania promotora	DHPN 0,1% jednorazowo	2 + 30 tyg. płuca, tarczyca, pęcherz moczowy, nerki, żołądek gruczolawy (hamowanie guza)	brak zmian nowotworowych - PC + DHPN: znaczące ↓ masy ciała (-11%) i niewielkie ↑ masy wątroby (nieistotne) żołądek gruczolawy: nieistotny przerost podśluzówkowy i gruczolakowaty w okolicy odźwiernika płuco: znaczące ↓ liczby i powierzchni zmian nowotworowych płuc w grupie narażonej na PC + DHPN tarczyca: niewielkie ↓ tworzenia raka (nieistotne) pęcherz moczowy, nerki: brak wpływu na gruczolaka, brodawczaka lub raka	Hasegawa i in. 1990

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, wiek, liczba zwierząt	Dawka 1,2-dihydroksybenzenu (PC)	Rodzaj promotora*, dawka	Czas trwania badania, badane narządy	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczur (Fischer 344/DuCrj), ♀ 5-tygodniowe, 15/grupę	0,8% (ok. 480 mg/kg mc./dzień) w paszy, po 4 tyg. od podania promotora	DMD: DEN + MNU + DHPN DEN 100 mg/kg mc., i.p., jednorazowo na początku, MNU 20 mg/kg mc., i.p., 4× w 1 i 2. tyg., DHPN 0,1% w wodzie pitnej, przez 3 i 4. tydz.	4 tyg. promotor + 16 tyg. PC wątroba, przedzoiładek, gruczoły żóładek, pęcherz, tarczycza, przełyk	nowotwory łagodne wątroba: znaczące ↓ liczby ognisk GST-P+ w wątrobie; ↑ masy wątroby przedzoiładek; -PC: niewielkie (nieistotne) ↑ częstości występowania hiperplazji komórek -PC + DMD: znaczące ↑ częstości występowania hiperplazji płaskonabłonkowej i brodawczaków żoiładek gruczołowy; -PC: niewielkie (nieistotne) ↑ częstości występowania hiperplazji podśluzówkowej (90%) i gruczołaka (40% vs 0%) -PC + DMD: istotna indukcja występowania przerostu podśluzówkowego pęcherz moczowy, tarczycza i przełyk; brak efektu	Fukushima i in. 1991
Szczur (Fischer 344), ♀ 5-tygodniowe, 15/grupę	0,2; 0,8% (ok. 120 i 480 mg/kg mc./dzień) w paszy po 2 tyg. od podania promotora	DEN (200 mg/kg mc.) jednorazowo	2 + 6 tyg. wątroba	nowotwory łagodne -PC + DEN: w grupie 0,8%: znaczące ↓ końcowej masy ciała (-20%) i znaczne ↑ względnej masy wątroby wątroba: znaczące ↑ wskaźnika znakowania BUDr w obu dawkach; PC + DEN: w grupie 0,8%: istotne ↓ liczby i powierzchni GST-P+ ognisk wątrobowych	Hasegawa i in. 1992
Szczur (Fischer 344/DuCrj), ♀ 6-tygodniowe, 15 → 16/grupę	0,8% (wyliczona 601,6 mg/kg mc./dzień) w paszy	DMD: DEN + MNU + DHPN (4 tyg.)	4 tyg. promotor + 16 tyg. PC płuca, pęcherz moczowy, przedzoiładek, gruczoły żoiładek, pęcherzyk nasienny	nowotwory łagodne istotne ↓ masy ciała (-20%) w grupie DMD + PC; znaczne ↓ spożycia żywności przedzoiładek; -PC: niewielkie (nieistotne) ↑ częstości występowania raka płaskonabłonkowego -DMD + PC: znaczne ↑ rozrostu płaskonabłonkowego i brodawczaków żoiładek gruczołowy; -DMD + PC: znaczny rozwój podśluzówkowych gruczołów odźwiernika, nietypowy nabłonek gruczołowy (nieistotne) płuca; -DMD + PC: mała częstość występowania (nieistotna) gruczołaka pęcherzykowego/oskrzelkowego pęcherz moczowy; -DMD + PC: mała częstość występowania (nieistotna) przerostu komórek i brodawczaka komórkowego pęcherzyk nasienny; niewielki przerost (nieistotny)	Kajimura i in. 1992
Szczur (Fischer 344), ♀ 5-tygodniowe 15 → 20/grupę	0,8% (ok. 480 mg/kg mc./dzień) w paszy lub jw. po 1 tyg. od promotora (MINNG)	MINNG 150 mg/kg mc., następnie po 1 tyg. dp lub dp + 0,2% NaNO ₂	52 tyg. żoiładek	nowotwory złośliwe znaczące ↓ masy ciała (-14% w grupie PC + NaNO ₂), nieznaczne ↑ względnej masy wątroby i nerek przedzoiładek; -PC + NaNO ₂ : hiperplazja umiarkowana do ciężkiej (15% vs 0% dp) -MINNG + PC: znaczące ↑ częstości występowania brodawczaków (90% vs 50% dp) i raka płaskonabłonkowego (85% vs 33% dp) -PC + NaNO ₂ + MINNG: znaczące ↑ zachorowalności na raka płaskonabłonkowego (95% vs 25% dp) żoiładek gruczołowy; -PC: znaczne ↑ częstości występowania gruczołaka (100%) i gruczołoraka (33% vs 0% dp) -PC +/- NaNO ₂ : znaczne ↑ częstości występowania gruczołaka (85-75% vs 0% dp) -PC + MINNG +/- NaNO ₂ : znaczące ↑ częstości występowania hiperplazji podśluzówkowej (50%), gruczołaka i gruczołoraka (75% vs 0% dp)	Kawabe i in. 1994

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, wiek, liczba zwierząt	Dawka 1,2-dihydroksybenzenu (PC)	Rodzaj promotora*, dawka	Czas trwania badania, badane narządy	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczur (Fischer 344), ♀ 5-tygodniowe, 15/grupę (10 grup)	0,8% (ok. 480 mg/kg mc./dzień) w paszy, lub jw. po 1 tyg. od promotora	MNING, 150 mg/kg 1 grupa w 0. dniu pojedyncze podanie dożyłkowe	52 tyg. żołądek	nowotwory łagodne i złośliwe znaczące ↓ masy ciała (grupa PC: -20%; PC + MNING: -25%) nieznaczne ↓ spożycia pokarmu przez szczury narażone na PC +/- wstępne podanie MNING vs dp znaczące ↑ masy wątroby szczurów narażonych na PC +/- MNING znaczące ↓ masy nerek szczurów narażonych na PC +/- MNING przedżołądek: - PC – znaczące ↑ częstości hiperplazji vs dp – rozrost łagodny do umiarkowanego (100% vs 7% dp) - MNING + PC – znaczące ↑ częstości występowania brodawczaka (100% vs 0% dp) i raka płaskonabłonkowego (100% vs 0% dp) żołądek gruczołowy: zmiany w okolicy odźwiernika - PC – znaczące ↑ częstości występowania przerostu podśluzówkowego (100% szczurów) i gruczolaka (100% szczurów); gruczolakorak zaobserwowany tylko u jednego szczura (7% szczurów) - MNING + PC – znaczące ↑ hiperplazji podśluzówkowej (100% vs 0% dp), gruczolaka (100% vs 0% dp) i gruczolakoraka (73% szczurów vs 0% dp)	Wada i in. 1998
Chomik syryjski (złoty), ♀ 6-tygodniowe, 20/grupę	0,75%, 1,5% (ok. 900, 1800 mg/kg mc./dzień) w paszy	BOP 2 x 70 mg/kg mc. s.c. 2 x co 2 tyg.	4 tyg. + 16 tyg. wątroba, trzustka	brak zmian nowotworowych - PC: znaczące ↓ końcowej masy ciała (-12 ÷ -18%); znaczne zmniejszenie masy wątroby we wszystkich grupach wątroba: brak zmian - BOP + 1,5% PC: mała częstość występowania raka wątrobowokomórkowego (nieistotna) trzustka: - BOP + 1,5% PC: znaczące ↓ częstości występowania atypowych przerostów trzustki i gruczolakoraków	Maruyama i in. 1991
Chomik syryjski (złoty), ♀ 6-tygodniowe, 20/grupę	1,5% (ok. 1800 mg/kg mc./dzień) w paszy	DHPN przez 5 tyg. (5 x 500 mg/kg mc. i.p.) lub roztwór soli fizjologicznej	30 tyg. wątroba, woreczek żółciowy, trzustka	brak zmian nowotworowych słabe działanie hamujące PC na karcynogenezę trzustki - PC: znaczące ↓ masy ciała w obydwu grupach (-10,5 i -13%); - DHPN + PC: znaczne ↑ masy wątroby trzustka: - DHPN + PC: znaczące ↓ częstości występowania atypowych przerostów trzustki i gruczolakoraków wątroba: brak zmian pęcherzyk żółciowy: brak znaczących modyfikacji częstości występowania brodawczaków i nowotworów pęcherzyka żółciowego	Maruyama i in. 1994
Mysz (Balb/c) ♀ 6-tygodniowe, 15 ÷ 45/grupę	0,05; 0,2; 0,8% (ok. 60, 240, 960 mg/kg mc./dzień) w paszy po 1 tyg. od podania promotora	MNU 120 ppm przez 3 tyg.	20 ÷ 35 tyg. żołądek gruczołowy	nowotwory łagodne i złośliwe - PC silnie wzmacniał zmiany przednowotworowe i nowotworowe - PC: brak wpływu na częstość występowania gruczolaka, gruczolakoraka lub liczby PAPG (pepsynogen 1) - PC +/- MNU: przy narażeniu na 0,8-procentowy PC znaczące ↓ masy ciała - MNU + PC: znaczące ↑ PAPG przy narażeniu na 0,8-procentowy PC (w 20. tyg); znaczące ↑ częstości występowania gruczolaków we wszystkich badanych grupach	Kobayashi i in. 1997

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, wiek, liczba zwierząt	Dawka (PC)	Rodzaj promotora*, dawka	Czas trwania badania, badane narządy	Skutki działania	Piśmiennictwo
Mysz (Balb/c), ♀ 6-tygodniowe, 10 → 30/grupę	4, 20, 100, 500 ppm (ok. 0,48; 2,4; 12; 60 mg/kg mc./dzień) w paszy po 1 tyg. od podania promotora	MNU 120 ppm przez 3 tyg. z 1-tygodniowymi przerwami (6 tyg.) w wodzie do picia	6 tyg. + 44 tyg. żołądek gruczolowy (gruczoł odźwiernikowy)	brak zmian nowotworowych, ale indukcja zmian przednowotworowych brak znaczącego masy ciała nieznaczne częstość występowania (nieistotne) przerostu gruczolakowatego i raka w każdej grupie MNU + PC (100 lub 500 ppm): znacznie nasilony rozwój gruczolów odźwiernika zmienionych przez pepsynogen 1 (PAPG)	Kobayashi i in. 1999
Droga dermalna					
Mysz	0,2-mililitrowy roztwór PC 5 mg/ml na skórę 24 h po promotorze i co 2 dzień	komórki mięsaka Sarcoma-180 s.c.	15 dni hamowanie guza	PC hamował wzrost guza	Yamafuji, Murakami 1968
Mysz (Swiss), 30 ♀	1-procentowy roztwór PC w acetonie miejscowo na skórę 10 dni po promotorze	75 µg DMBA w acetonie miejscowo na skórę	67 tyg.	brak działania promującego nowotwór	Hecht i in. 1975
Mysz (ICR/Ha Swiss), 50 ♀/grupę	2 mg PC w acetonie miejscowo na skórę grzbietu jednocześnie z promotorem (3 x tyg.)	0,1-mililitrowy roztwór 5 µg BaP w acetonie miejscowo na skórę (równocześnie z PC)	368 dni	zwiększa rakotwórczość BaP ↑ śmiertelności vs BaP ↑ częstości występowania i liczby brodawczaków (36 myszy/90 brodawczaków gr. PC + BaP vs 1/1 gr. PC vs 25/38 gr. BaP)	Van Duuren, Goldschmidt 1976
	2 mg PC w acetonie miejscowo na skórę 2 tyg. po promotorze (3 x tyg.)	150 µg BaP miejscowo na skórę jednorazowo	440 dni	↑ częstości występowania raka płaskonabłonkowego (31 gr. PC + BaP vs 1 gr. PC vs 7 gr. BaP) brak działania promującego nowotwory	Van Duuren i in. 1973
Mysz (SENCAR), 30	2 mg (3 x tyg.) przez 120 dni; (2 x tyg.) przez 440 dni na skórę	5 µg BaP (3 x tyg.) przez 120 dni, (2 x tyg.) przez 440 dni na skórę	560 dni	zwiększa rakotwórczość BaP ↑ śmiertelności gr. PC + BaP vs BaP szybsze pojawienie się pierwszego guza (dzień 179. vs dzień 295. gr. BaP) ↑ częstości występowania i liczby brodawczaków (30 myszy/192 brodawczaków vs 24/79 gr. BaP) ↑ częstości występowania raka płaskonabłonkowego (25 vs 19 gr. BaP)	Van Duuren i in. 1986
Mysz (SENCAR), 30	2 mg (3 x tyg.) przez 120 dni; (2 x tyg.) przez 440 dni na skórę	50 µg BPL (3 x tyg.) przez 120 dni, (2 x tyg.) przez 440 dni na skórę	560 dni	zwiększa rakotwórczość BPL szybsze pojawienie się pierwszego guza (dzień 153. vs dzień 293. gr. BPL) ↑ częstości występowania i liczby brodawczaków (14 myszy/43 brodawczaków vs 2/4 gr. BPL) ↑ częstości występowania raka płaskonabłonkowego (9 vs 1 gr. BPL)	Van Duuren i in. 1986

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, wiek, liczba zwierząt	Dawka 1,2-dihydroksybenzenu (PC)	Rodzaj promotora*, dawka	Czas trwania badania, badane narządy	Skutki działania	Piśmiennictwo
Mysz (CD-1), 30 ♀	0,25 mg 5 x tyg. na skórę	3 µg BaP 5 x tyg. na skórę	48 tyg.	zwiększa rakotwórczość BaP szybsze pojawienie się pierwszego guza ↑ częstości występowania i liczebności guzów (96% vs 16,6% gr. BaP), z czego 17/95 to rak płaskonabłonkowy	Melikian i in. 1989
Mysz (CD-1), 30 ♀ 7 ÷ 9-tygodniowych	0,25 mg 5 x tyg. na skórę	3 µg BaP-7,8-diol 5 x tyg. na skórę	37 tyg.	zwiększa rakotwórczość BaP-7,8-diolu szybsze pojawienie się pierwszego guza (już w 25 tyg. z guzami 83,3% vs 13,3% gr. BaP-7,8-diolu) ↑ częstości występowania i liczebności guzów (100% vs 87% gr. BaP-7,8-diolu), z czego 27/214 to rak płaskonabłonkowy	Melikian i in. 1989

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

↑ – zwiększenie.

↓ – zmniejszenie.

dp – dieta podstawowa.

i.p. – droga dootrzewnowa.

s.c. – iniekcja podskórna.

* PC – 1,2-dihydroksybenzen.

MNNG – N-metylo-N'-nitro-N-nitrozoguanidyna.

BBN – N-butylo-N-(4-hydroksybutylo)nitrozoamina.

DEN – dietylnitrozoamina.

DHPN – N-2-bis(2-hydroksypropylo)nitrozoamina.

MNU – N-metylo-N'-nitrozomocznik.

BOP – N-nitrozobis(2-oksopropylo)amina.

DMBA – 7,12-dimetylobenzo[*a*]antracen.BaP – benzo[*a*]piren.

BPL – beta-propiolakton.

BaP-7,8-diol – 7,8-dihydroksy-7,8-dihydrobenzo[*a*]piren.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u ludzi

Brak dostępnych danych na ten temat.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt

W badaniu *Kavlocka* (1990) samicom szczurów Sprague-Dawley w 11. dniu ciąży podano dożyłkowo 1,2-dihydroksybenzen w dawkach: 333, 667 lub 1000 mg/kg mc. Po 24 i 72 h odnotowano statystycznie istotne zależności od dawki zmniejszenie masy ciała we wszystkich grupach. Narażenie na średnią (667 mg/kg mc.) i wysoką (1000 mg/kg mc.) dawkę 1,2-dihydroksybenzeny powodowało zwiększenie śmiertelności zwierząt. Narażenie matek miało także wpływ na ich potomstwo. Odnotowano zmniejszenie liczby

i masy noworodków, szczególnie w grupie zwierząt narażonych na średnią i wysoką dawkę, a także ich zwiększoną śmiertelność. Ponadto obserwowano wady rozwojowe kończyn, ogona i układu moczowo-płciowego we wszystkich grupach. Na podstawie wyników przytoczonych badań można stwierdzić, że 1,2-dihydroksybenzen był umiarkowanie toksyczny dla matki, wykazywał natomiast toksyczność rozwojową (HCN 2011).

W badaniach na zarodkach szczura stwierdzono, że 1,2-dihydroksybenzen o stężeniu 50 $\mu\text{mol/l}$ nie wpływał szkodliwie na hodowane zarodki, ale o stężeniu 100 $\mu\text{mol/l}$ zabijał wszystkie (*Chapman* i in. 1994).

W żadnym badaniu toksyczności podprzewlekłej lub przewlekłej nie zaobserwowano wpływu substancji na narządy rozrodcze u badanych zwierząt.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie, rozmieszczanie, metabolizm, wydalanie

1,2-Dihydroksybenzen może wchłaniać się do organizmu człowieka drogą inhalacyjną, dermalną i z układu pokarmowego, jednak w warunkach narażenia zawodowego najważniejsze są dwie pierwsze z wymienionych dróg. Amerykańska Konferencja Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) oznaczyła substancję jako „Skin A3”, co wskazuje na „potencjalnie znaczący wkład w ogólne narażenie przez skórę, jak również przez błony śluzowe i oczy, poprzez kontakt z parami lub, co prawdopodobnie ważniejsze, przez bezpośredni kontakt skóry z substancją” (*Patty's Toxicology* 2001).

W badaniu *in vitro* określono przenikanie 1,2-dihydroksybenzeny przez skórę. W tym celu na błony skóry ludzkiej nanoszono znakowany pirokatechol [^{14}C] w postaci wodnego roztworu o stężeniu 1 mg/cm³, co odpowiada stężeniu powietrznemu 0,1 mg/cm². Pirokatechol w bardzo małym stopniu przenikał przez błony ludzkiej skóry, odpowiednio tylko 0,04 i 0,22% po 10 i 60 min narażenia. Stałą przepuszczalności K_p dla katecholu obliczono na $1,430 \times 10^{-3}$ cm/h.

Oznacza to, że stosowany w postaci wodnego roztworu 1,2-dihydroksybenzen w sposób bardzo umiarkowany penetruje błony skóry ludzkiej (ECHA 2022).

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że 1,2-dihydroksybenzen jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego i przez nienaruszoną skórę u myszy oraz prawdopodobnie przez drogi oddechowe. U myszy narażonych na dym papierosowy zawierający znakowany 1,2-dihydroksybenzen związek ten był łatwo rozprowadzany do krwi i tkanek. Bezpośrednio po narażeniu ponad 50% radioaktywnego związku wykryto we krwi, 10% w płucach i ok. 12% w drogach oddechowych, zaś w ciągu 24 h 90% zostało wydalone z moczem (*Hwang* i in. 1982).

Rozmieszczenie 1,2-dihydroksybenzeny w organizmie badano po podaniu znakowanego węglem ^{14}C 1,2-dihydroksybenzeny w roztworze soli fizjologicznej o stężeniu 1,2 mg/kg mc. do żyły bocznej ogonowej samców szczurów Fischer 344 (*Greenlee* i in. 1981a). Po 2 h zwierzęta uśmiercano i wykonywano autoradiogramy z przekrojów strzałkowych całego ciała. Największą radioaktywność stwierdzono w szpiku kostnym, grasicy i miazdze białej śledziony.

W innym eksperymencie samcom szczurów Fischer 344 do żyły bocznej ogonowej podawano ^{14}C -1,2-dihydroksybenzen o stężeniu 14 mg/kg mc. (Greenlee i in. 1981b). Zwierzęta uśmiercano po 2 lub 24 h od podania. Oceniano zawartość radioaktywnego izotopu ^{14}C w wątrobie, grasicy i szpiku kostnym. Po 2 h radioaktywność zmierzona w wątrobie, grasicy i szpiku kostnym wahała się 149 ÷ 370 dpm/mg białka. Po 24 h radioaktywność mierzona w wątrobie i grasicy była wyraźnie niższa niż po 2 h, natomiast w szpiku kostnym nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy.

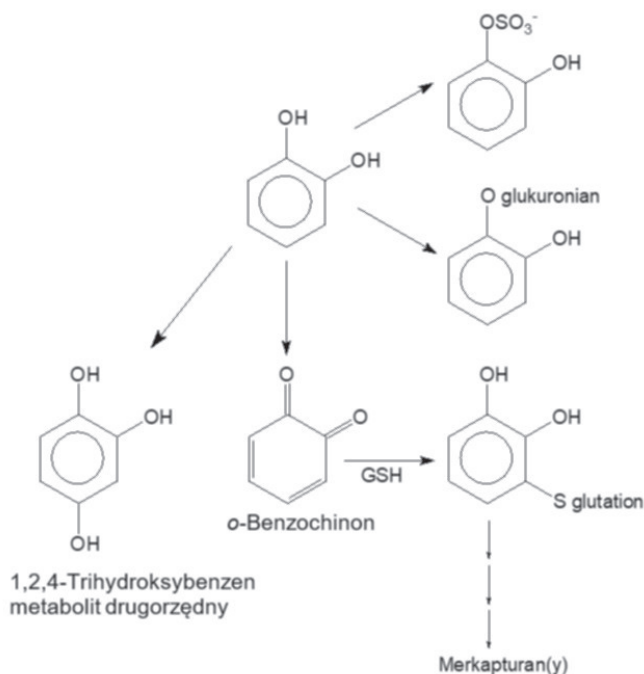
1,2-Dihydroksybenzen może być utleniony przez peroksydazy do reaktywnego związku pośredniego *o*-benzochinonu, który łatwo wiąże się z białkami (Bhat i in. 1988). Proces ten, katalizowany przez komórki szpiku kostnego szczura lub człowieka w obecności H_2O_2 (0,1 mM), jest stymulowany przez fenol (0,1 ÷ 10 mM), a redukowany przez hydrochinon i glutation, który sprzęga się z *o*-benzochinonem.

Część 1,2-dihydroksybenzeny jest utleniana za pomocą oksydazy polifenolowej do benzochinonu, zaś kolejna frakcja sprzęga się w organizmie z kwasami glukuronowym, siarkowym i innymi (ryc. 2). Koniugaty łatwo hydrolizują w moczu, uwalniając wolny 1,2-dihydroksybenzen (HSDB 2022; NCBI 2022; Patty's Toxicology 2001). W organizmie człowieka wykryto takie metabolity

1,2-dihydroksybenzeny, jak: glukuronid difenolu, siarczan 1,2-dihydroksybenzeny i siarczan *o*-metoksyfenylu (NCBI 2022; Patty's Toxicology 2001).

Fenol i jego pochodne, takie jak 1,2-dihydroksybenzen i hydrochinon, mogą decydować o toksyczności benzeny dla szpiku kostnego, gdyż ww. substancje powstają jako metabolity benzeny i oddziałują na kilka sposobów, między innymi poprzez bioaktywację mieloperoksydazy (Smith i in. 1989; Subrahmanyam i in. 1991).

W badaniu Hirosawy i in. (1976) wśród robotników pracujących w narażeniu na niskie stężenia 1,2-dihydroksybenzeny i fenolu wykonano pomiary całkowitego stężenia 1,2-dihydroksybenzeny i fenolu w moczu. Chociaż 1,2-dihydroksybenzen jest dobrze znanym inhibitorem *o*-metylotransferazy katecholaminowej, narażenie inhalacyjne na niskim poziomie nie wpływało na metabolizm katecholamin; dobowe wydalanie katecholamin i ich metabolitów z moczem pozostawało w normie, z wyjątkiem niewielkiego zmniejszenia wydalania noradrenaliny. Na podstawie otrzymanych wyników oszacowano biologiczny okres półtrwania 1,2-dihydroksybenzeny w moczu na 3 ÷ 7 h, co było wartością zbliżoną do okresu półtrwania fenolu wynoszącego 3,4 h. Uzyskany wynik świadczy o szybkiej eliminacji substancji z moczem po narażeniu wziewnym oraz braku kumulacji w organizmie (ECHA 2016a; Hirosawa i in. 1976).



Rycina 2. Metabolizm 1,2-dihydroksybenzeny (na podstawie IARC 1999)
Figure 2. Metabolism of 1,2-dihydroxybenzene (according to IARC 1999)

Carmella i in. (1982) określili poziom 1,2-dihydroksybenzenu w moczu osób niepalących, na 10 mg/24 h. Osoby niepalące, które spożywały restrykcyjną dietę pozbawioną produktów pochodzenia roślinnego, wydalają z moczem 4,4 mg 1,2-dihydroksybenzenu/24 h. Osoby palące, będące na tej samej ograniczonej diecie wydalają 6,8 mg 1,2-dihydroksybenzenu/24 h. Wyniki te wskazują, że dieta jest głównym czynnikiem określającym poziom 1,2-dihydroksybenzenu w moczu u osób nienarażonych zawodowo, a udział palenia jest stosunkowo niewielki.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują na podobny metabolizm 1,2-dihydroksybenzenu. Analiza moczu zwierząt otrzymujących 1,2-dihydroksybenzen w wodzie pitnej wykazała, że prawie 99% substancji było wydalane w postaci koniugatów glukuronidowych lub siarczanowych (*La Voie* i in. 1985). Dla przykładu króliki, którym podawano doustnie 1,2-dihydroksybenzen, wydalają badaną substancję z moczem w 18% w postaci siarczanu, w 70% w postaci monoglukuronidu i w 2% w postaci wolnej pirokatechiny (*Garton, Williams* 1948).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Wydaje się, że w zatruciu 1,2-dihydroksybenzenem szczególną rolę odgrywają uszkodzenia białek hemowych i innych cząsteczek białkowych, a nie uszkodzenia lipidów. 1,2-Dihydroksybenzen w badaniach *in vitro* na ludzkich komórkach krwi indukował tworzenie methemoglobiny, degradację glutationu i konwersję oksyhemoglobiny do methemoglobiny, co jest konsekwencją powstawania anionu nadtlenkowego z wytworzeniem nadtlenku wodoru lub rodników hydroksylowych. Cytotoksyczność 1,2-dihydroksybenzenu wynika z jego właściwości hemolitycznych. Hemoglobina uwolniona z erytrocytów w tym procesie może dalej generować powstawanie wolnych rodników tlenowych, a następnie inicjować inaktywację enzymów. Wiadomo, że proces utleniania katecholu prowadzi do powstawania rodników semichinonowych, które mogą wchodzić w reakcje z grupami nukleofilowymi białek enzymatycznych takimi jak -SH lub -NH₂ i powodować ich inaktywację. W szczególności zaobserwowano zmniejszenie aktywności enzymatycznej katalazy (CAT) i dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), co powoduje powstawanie wolnych rodników i prowadzi wtórnie do hamowania innych enzymów, takich jak transferaza glutationowa, reduktaza glutationowa czy dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa (*Bukowska, Kowalska* 2004).

1,2-Dihydroksybenzen indukował także uszkodzenie DNA w ludzkich limfocytach krwi obwodowej i proliferujących ludzkich limfocytach T (*PubChem* 2022).

W większości przypadków dostępne dane ograniczają się do wyjaśnienia działania rakotwórczego 1,2-dihydroksybenzenu. *Oikawa* i in. (2001) badali uszkodzenie DNA przy użyciu hodowlanych ludzkich linii komórkowych i znakowanych ³²P fragmentów DNA uzyskanych z ludzkich genów supresorowych nowotworów p53 i p16 oraz protoonkogenu c-Ha-ras-1 (*Oikawa* i in. 2001). 1,2-Dihydroksybenzen zwiększał ilość 8-okso-7,8-dihydro-2'-deoksyguanozyny (8-oxodG), o której wiadomo, że jest skorelowana z występowaniem raka. Otrzymane wyniki sugerują, że reaktywne formy pochodzące z reakcji H₂O₂ z Cu(+) uczestniczą w uszkodzeniu DNA indukowanym 1,2-dihydroksybenzenem, co odgrywa ważną rolę w procesie kancerogennym 1,2-dihydroksybenzenu i benzenu (*do Céu Silva* i in. 2003). Również wyniki innych autorów (*Hirakawa* i in. 2002) odnoszące się do różnych działań uszkadzających DNA sugerują, że właściwości redukujące 1,2-dihydroksybenzenu, w których pośredniczy NADH, przyczyniają się do rakotwórczości tej substancji. Kluczowy mechanizm działania rakotwórczego 1,2-dihydroksybenzenu może obejmować jego oksydacyjne działanie uszkadzające DNA w połączeniu z metalami redukcyjno-oksydacyjnymi, takimi jak Cu. Podczas procesu oksydacyjnego uszkadzania DNA 1,2-dihydroksybenzen utlenia się do *o*-benzochinonu, a współistniejący Cu(2+) redukuje do Cu(+). Tak więc tworzenie chelatów może wyjaśniać mechanizm supresji Cu-katechol zależny od DNA poprzez zakończenie cyklu redukcyjno-utleniającego (*Ando* i in. 2010).

Inna z teorii mówi o tym, że 1,2-dihydroksybenzen może wywierać działanie rakotwórcze poprzez działanie drażniące, zaś przewlekłe narażenie na czynniki drażniące może indukować ciągłą proliferację komórek, czyniąc je podatnymi na uszkodzenia DNA (Lundberg 1992).

Według niektórych badaczy mechanizm indukcji guzów żołądka gruczołowego przez 1,2-dihydroksybenzen można tłumaczyć „hipotezą gastrynową” (ECHA 2016b). Zgodnie z nią zahamowanie wydzielania kwasu żołądkowego prowadzi do podwyższonego pH i w konsekwencji do uwalniania do krwiobiegu gastryny z komórek G (wydzielających gastrynę). Gastryna powoduje zarówno ogólny przerost błony śluzowej oksyntyycznej, jak

i hiperplazję komórek enterochromafinowych (EC) w błonie śluzowej oksyntyycznej. W myśl tej teorii przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka może powodować hiperplazję nabłonka wielowarstwowego w przedżołądka i uwalnianie gastryny do krwiobiegu. W pracy Hagiwary i in. (2001) stwierdzono podwyższenie stężenia gastryny w surowicy po dawce 33 mg/kg mc. (0,1%), a od dawki 65 mg/kg mc. (0,2%) zwiększenie stężenia gastryny sięgało nawet 50% zarówno w 34., jak i 104. tygodniu eksperymentu. Można też było zauważyć wyraźny związek dawka–odpowiedź oraz korelację ze zmianami proliferacyjnymi gruczołu odźwiernika.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W przypadku populacji generalnej narażenie na 1,2-dihydroksybenzen wynika z wdychania dymu (tytoniowego i drzewnego) oraz spożywania i używania produktów, które zawierają badaną substancję. Jednym z takich produktów były farby do włosów. W 1993 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) Światowej Organizacji Zdrowia powołała Grupę ds. Oceny Zagrożeń Rakotwórczych dla Ludzi w celu dokonania przeglądu dostępnych danych opisujących związek między nowotworami a wykonywaniem zawodu fryzjera lub między nowotworami a samodzielnym stosowaniem farb do włosów, w których to produktach 1,2-dihydroksybenzen był stosowany.

Na podstawie pięciu z sześciu dużych europejskich badań kohortowych stwierdzono, że istnieją dowody na wystąpienie nadmiernego ryzyka raka pęcherza moczowego u mężczyzn fryzjerów i barberów.

W 12 badaniach kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych w Ameryce Północnej wśród fryzjerów i barberów płci męskiej stwierdzono nieco podwyższone ryzyko zachorowania na nowotwory. Jednak tylko w trzech z nich uwzględniono ryzyko związane z paleniem tytoniu i w takim przypadku nie wykazano ogólnego nadmiernego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe. Ryzyko raka pęcherza moczowego było w niewielkim stopniu zwiększone w badaniach u kobiet fryzjerek: dodatnie wyniki uzyskano w pięciu badaniach kohortowych, a ujemne w trzech (IARC 1993).

W badaniach kohortowych wśród fryzjerów płci męskiej i żeńskiej zaobserwowano podwyższone ryzyko względne zachorowania na raka płuca. Jedno badanie kliniczno-kontrolne z Australii wykazało znacznie zwiększone ryzyko chłoniaka niezwojnicy wśród fryzjerek. Jednak w innym badaniu przeprowadzonym w Danii u mężczyzn i kobiet stwierdzono nieistotne zwiększenie ryzyka zachorowania na ten nowotwór; podobne wyniki odnotowano w jednym badaniu kliniczno-kontrolnym z USA u mężczyzn. Jedno badanie kohortowe w Finlandii wykazało znaczne zwiększenie ryzyka zachorowania na raka jajnika; dwa inne badania, w USA i Japonii, wykazały nieistotne zwiększenie, a czwarte, w Szwajcarii, nie wykazało żadnego skutku. W jednym ze szwajcarskich badań wśród fryzjerów płci męskiej zaobserwowano nadmierne ryzyko raka jamy ustnej, gardła i prostaty. W innym badaniu kohortowym z Wielkiej Brytanii nie zgłoszono zwiększonego ryzyka zachorowania na raka (IARC 1993).

Na podstawie uzyskanych informacji Grupa Robocza IARC stwierdziła, że „istnieją ograniczone dowody na to, że zawód fryzjera lub barbera wiąże się z narażeniem na działanie rakotwórcze”, co skutkowało zaliczeniem tych zawodów w 1993 r. do grupy 2A (IARC 1993).

Samodzielne stosowanie farb do włosów zostało przebadane w siedmiu badaniach kliniczno-kontrolnych dotyczących raka pęcherza moczowego.

W większości z nich nie wskazano nadmiernego ryzyka zachorowania. W USA w 1976 r. powstał raport, w którym donoszono o zwiększonej liczbie zachorowań na raka piersi wśród użytkowników farb do włosów w Nowym Jorku. W następstwie tego zlecono przeprowadzenie jednego badania kohortowego i sześciu kliniczno-kontrolnych, jednak żadne z nich nie potwierdziło znaczącego zwiększenia liczby zachorowań wśród użytkowników farb do włosów. Tylko pojedyncze badania wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia piegów melanocytynnych Hutchinsona, choroby Hodgkina, białaczki, złośliwych guzów mózgu oraz nowotworów: gruczołu ślinowego, szyjki macicy i dolnych dróg rodnych kobiet. Grupa Robocza IARC stwierdziła zatem, że „nie ma wystarczających dowodów na to, że samodzielne stosowanie farb do włosów wiąże się z narażeniem na działanie rakotwórcze” (IARC 1993).

Przytoczone badania epidemiologiczne dotyczą grupy zawodowej i populacji generalnej, stosującej różne produkty kosmetyczne, wśród których znajdowały się też środki zawierające 1,2-dihydroksybenzen. Dla przykładu w 1981 r. do Agencji Żywności i Leków USA (FDA) zgłoszono 826 produktów służących do farbowania lub koloryzacji włosów, z czego tylko w 40 występował 1,2-dihydroksybenzen (w 16 o stężeniach $0,1 \div 1\%$, w 24 $<0,1\%$), (Final report... 1986). Zatem przytoczone badania epidemiologiczne nie mogą być bezpośrednio odniesione do działania badanej substancji.

W podrozdziale „Działanie rakotwórcze na zwierzęta” opisano natomiast szereg wyników badań na temat współdziałania kancerogennego 1,2-dihydroksybenzenu ze znanymi kancerogenami, takimi jak np. benzo[a]piren czy nitrozoaminy.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W rozdziale „Działanie toksyczne na ludzi” opisano znane przypadki narażenia ludzi na działanie 1,2-dihydroksybenzenu. Dostępne jest tylko jedno doniesienie o narażeniu na znane, choć niskie ($18 \div 70$ ppb), stężenia tej substancji (Hirosawa i in. 1976). Jednak trudno jest powiązać opisywane skutki zdrowotne z narażeniem ze względu na

mało specyficzne objawy i łączne narażenie z inną substancją, tj. fenolem.

Dostępne dane dotyczące zależności skutku toksycznego od poziomu narażenia na 1,2-dihydroksybenzen u zwierząt przedstawiono w podrozdziale „Toksyeczność podprzewlekła i przewlekła” (tab. 4).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W Polsce brak jest ustalonej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia dla 1,2-dihydroksybenzenu, natomiast takie wartości dopuszczalne obowiązują dla pozostałych izomerów, czyli 1,3-dihydroksybenzenu (rezorcynolu) i 1,4-dihydroksybenzenu (hydrochinonu). Wartości NDS i NDSch rezorcynolu wynoszą odpowiednio 45 i 90 mg/m^3 (Rozporządzenie MRPiPS... 2018). Zostały one ustalone na podstawie ostrego narażenia drogą dożołądkową zwierząt doświadczalnych (samic szczurów), przejawiającego się działaniem drażniącym na błony śluzowe, oraz skutków działania neurotoksyycznego (Sapota, Ligocka 2001).

W przypadku hydrochinonu obowiązujące wartości NDS i NDSch ustalono na poziomie odpowiednio 1 i 2 mg/m^3 . Za podstawę wyliczenia przyjęto działanie drażniące na oczy obserwowane u ludzi narażonych na tę substancję w środowisku pracy (Sitarek 2008).

W większości państw najwyższe dopuszczalne stężenie 1,2-dihydroksybenzenu w powietrzu środowiska pracy wynosi $20 \div 25$ mg/m^3 , w niektórych z nich obowiązuje także graniczna wartość krótkoterminowa na poziomie $40 \div 45$ mg/m^3 (tab. 8). Jedynie w Rumunii obowiązujące wartości są niższe i wynoszą odpowiednio 10 i 20 mg/m^3 (GESTIS ILV 2022).

W Unii Europejskiej nie ustalono wartości normatywów higienicznych dla tego związku, choć w 2021 r. Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy Komisji Europejskiej wskazał 1,2-dihydroksybenzen jako jedną z substancji priorytetowych, dla których należy przygotować opinie naukowe i/lub badania określające zakres OEL (EC 2021).

Obowiązujące wartości normatywów dla 1,2-dihydroksybenzenu w wielu krajach oparto na klasyfikacji substancji sprzed 2018 r. i wynikają one z działania drażniącego na oczy, skórę i drogi oddechowe, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego w wyniku narażenia ostrego na tę substancję, a także podrażnienia błon śluzowych i uszkodzenia skóry w wyniku działania przewlekłego (GESTIS ILV 2022). Przy ich ustalaniu nie brano zatem pod uwagę prawdopodobnego działania rakotwórczego (Carc. 1B) i mutagennego (Muta. 2) tej substancji, gdyż taka klasyfikacja została przyjęta w Unii Europejskiej dla 1,2-dihydroksybenzenu

w 2018 r. (Rozporządzenie Komisji... 2018). Jedynie w Australii pojawiły się doniesienia o trwających pracach przy ustalaniu nowej wartości dopuszczalnej, które mają na celu zminimalizowanie ryzyka nowotworowego u pracowników narażonych na 1,2-dihydroksybenzen (SWA 2019). W opracowaniu tym proponowana wartość wynosi 0,05 ppm (0,2 mg/m³), jednak w chwili obecnej dokument jest dostępny tylko w wersji roboczej, a nie usankcjonowanej.

Wartość DNEL obliczona w dokumentacji rejestracyjnej REACH dla pracowników narażonych drogą inhalacyjną na działanie 1,2-dihydroksybenzenu przy długoterminowym narażeniu (ośmiogodzinnym) wyniosła 0,9 mg/m³, zaś przy krótkim okresie narażenia (15 min) – 85 mg/m³ (ECHA 2022). Wartości te wyliczono na podstawie eksperymentów wykonanych na zwierzętach narażanych na działanie 1,2-dihydroksybenzenu drogą pokarmową lub inhalacyjną.

Tabela 8. Normatywy higieniczne 1,2-dihydroksybenzenu w wybranych państwach (GESTIS ILV 2022)

Table 8. Hygienic standards of 1,2-dihydroxybenzene in selected countries (GESTIS ILV 2022)

Państwo	Wartość NDS		Wartość NDSCch	
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³
Australia	5	23	–	–
Austria	4,5	20 aerozol	9	40 aerozol
Belgia	5 ⁽¹⁾	23 ⁽¹⁾	–	–
Dania	5	20	10	40
Finlandia	5	22	10 ⁽³⁾	45 ⁽³⁾
Francja	5	20	–	–
Hiszpania	5 ⁽²⁾	23 ⁽²⁾	–	–
Kanada – Ontario	5	–	–	–
Kanada – Québec	5 ⁽²⁾	23 ⁽²⁾	–	–
Korea Południowa	5	20	–	–
Norwegia	5	20	–	–
Nowa Zelandia	5	23	–	–
Rumunia	–	10	–	20 ⁽³⁾
Singapur	5	23	–	–
Szwajcaria	5	23	–	–
Szwecja	5	20	10 ⁽³⁾	40 ⁽³⁾
USA – NIOSH	5	20	–	–
Wielka Brytania	5	23	–	–

Objaśnienia:

⁽¹⁾ Dodatkowe oznaczenie „D” oznacza, że wchłanianie środka przez skórę, błony śluzowe lub oczy jest ważną częścią całkowitego narażenia. Może być wynikiem zarówno bezpośredniego kontaktu, jak i jego obecności w powietrzu.

⁽²⁾ Skóra.

⁽³⁾ 15-minutowa wartość średnia.

Podstawy proponowanych wartości NDS i NDSCh

Brak jest opisanych badań u ludzi, które mogłyby być podstawą do wyliczenia wartości NDS dla 1,2-dihydroksybenzenu. W związku z tym dalsze rozważania opierają się na dostępnych danych, pochodzących z doświadczeń na zwierzętach.

Długotrwałe podawanie 1,2-benzenodiolu w diecie wywoływało gruczolakoraka żołądka gruczołowego u kilku szczepów szczurów. Podawanie w paszy samcom szczurów F344 1,2-dihydroksybenzenu o stężeniach: 0,1; 0,2; 0,4 lub 0,8% (33, 65, 141 lub 318 mg/kg mc./dzień) przez 34 tygodnie powodowało przerost i gruczolaki odźwiernika (przerost gruczołów) przy dawkach 141 lub 318 mg/kg mc./dzień, czego nie obserwowano przy dawkach 33 lub 65 mg/kg mc./dzień. Po dwuletnim narażeniu stwierdzono przerost podśluzówkowy żołądka gruczołowego już przy dawce 1,2-dihydroksybenzenu 33 mg/kg mc./dzień (Hagiwara i in. 2001). Takie narażenie powodowało też znaczące zwiększenie poziomu gastryny we krwi, co świadczyło o przewlekłym zapaleniu błony śluzowej żołądka, powodującym hiperplazję nabłonka wielowarstwowego w przedżołądku i indukcję guzów żołądka gruczołowego u szczurów.

Po przyjęciu do wyliczenia za wartość LOAEL dawki 33 mg/kg mc. ustalonej w badaniach na szczurach (Hagiwara i in. 2001) obliczono równoważne dla człowieka stężenie tego związku w powietrzu na podstawie wzoru:

$$C_h = \frac{LOAEL \cdot W_h}{V_h}$$

gdzie:

C_h – równoważne stężenie 1,2-dihydroksybenzenu w powietrzu dla człowieka,

W_h – masa ciała człowieka (70 kg),

V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3),

zatem:

$$C_h = \frac{(33 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg})}{10 \text{ m}^3} = 231 \text{ mg/m}^3$$

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

$$NDS = \frac{231 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 2} = 9,6 \text{ mg/m}^3 \approx 10 \text{ mg/m}^3$$

Do wyznaczenia wartości NDS przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,
- $B = 3$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (badanie na szczurach, test paszowy, działanie układowe),
- $C = 1$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (badanie 104-tygodniowe),
- $D = 2$, do wyliczenia wartości NDS przyjęto wartość LOAEL,
- $E = 2$, współczynnik modyfikacyjny (substancja rakotwórcza Carc. 1B), jednak prawdopodobieństwo wystąpienie nowotworów takich, jakie pojawiły się u zwierząt doświadczalnych, jest niewielkie w przypadku człowieka.

Ze względu na drażniące na skórę i oczy działanie 1,2-dihydroksybenzenu należy ustalić wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie dwukrotnej wartości NDS, czyli 20 mg/m^3 , w celu zabezpieczenia pracowników przed narażeniem na pikowe stężenia związku.

Ze względu na potencjalnie znaczący wkład w ogólne narażenie wchłaniania przez skórę należy oznakować substancję symbolem „skóra”. Ze względu na klasyfikację substancji jako potencjalnie rakotwórczej dla człowieka należy oznakować ją jako Carc. 1B.

Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia dla 1,2-dihydroksybenzenu wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed działaniem układowym 1,2-dihydroksybenzenu.

PIŚMIENNICTWO

- Andersen K.E., Carlsen L. (1988). Pyrocatechol contact allergy from a permanent cream dye for eyelashes and eyebrows. *Contact Dermatitis* 18(5), 306–307.
- Ando M., Nishida H., Nishino Y. i in. (2010). Carbonyl side-chain of catechol compounds is a key structure for the suppression of copper-associated oxidative DNA damage in vitro. *Toxicol. Lett.* 199(3), 213–217.
- Aw T.C., Boyland E. (1981). Depigmentation of hair in mice by chemicals. *IRCS Med. Sci.* 9, 29–30 [cyt. za: Final report... 1986].
- Baer H., Watkins R.C., Kurtz A.P. i in. (1967a). Delayed contact sensitivity to catechols: II. Cutaneous toxicity of catechols chemically related to the active principles of poison ivy. *J. Immunol.* 99(2), 365–369.
- Baer H., Watkins R.C., Kurtz A.P. i in. (1967b). Delayed contact sensitivity to catechols: III. The relationship of side-chain length to sensitizing potency of catechols chemically related to the active principles of poison ivy. *J. Immunol.* 99(2), 370–375.
- Bhat R.V., Subrahmanyam V.V., Sadler A. i in. (1988). Bioactivation of catechol in rat and human bone marrow cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 94(2), 297–304.
- Bleehen S.S., Pathak M.A., Hori Y. i in. (1968). Depigmentation of skin with 4-isopropylcatechol, mercaptoamines, and other compounds. *J. Invest. Dermatol.* 50(2), 103–117.
- Bukowska B., Kowalska S. (2004). Phenol and catechol induce prehemolytic and hemolytic changes in human erythrocytes. *Toxicol. Lett.* 152(1), 73–84.
- Canada (2008). The Ministers of the Environment and of Health. Screening assessment for 1,2-benzenediol (120-80-9), https://www.ec.gc.ca/ese-ees/04FDC10E-0C72-41B2-8040-91B7BB43AE38/batch1_120-80-9_en.pdf [dostęp: czerwiec 2022].
- Carmella S.G., La Voie E.J., Hecht S.S. (1982). Quantitative analysis of catechol and 4-methylcatechol in human urine. *Food Chem. Toxicol.* 20(5), 587–590.
- Chapman D.E., Namkung M.J., Juchau M.R. (1994). Benzene and benzene metabolites as embryotoxic agents: effects on cultured rat embryos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 128, 129–137.
- ChemicalBook (2022). https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB7300091_EN.htm [dostęp: listopad 2023].
- Ciranni R., Barale R., Marrazzini A. i in. (1988a). Benzene and the genotoxicity of its metabolites: I. Transplacental activity in mouse fetuses and in their dams. *Mutat. Res.* 208, 61–67.
- Ciranni R., Barale R., Ghelardini G. i in. (1988b). Benzene and the genotoxicity of its metabolites: II. The effect of the route of administration on the micronuclei and bone marrow depression in mouse bone marrow cells. *Mutat. Res.* 209, 23–28.
- do Céu Silva M., Gaspar J., Silva I.D. i in. (2003). Induction of chromosomal aberrations by phenolic compounds: possible role of reactive oxygen species. *Mutat. Res.* 540(1), 29–42.
- Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases (2022). Plants with a chosen chemical. Catechol. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, DC. <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/chemicals/show/51202> [dostęp: listopad 2023].
- EC, European Commission (2021). Opinion on priority chemicals for new or revised occupational exposure limit values under EU OSH legislation. The Advisory Committee on Safety and Health at Work. Doc. 006-21. 26/05/2021.
- ECHA, European Chemicals Agency (2016a). Committee for Risk Assessment. Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 1,2-dihydroxybenzene; pyrocatechol. CLH-O-0000001412-86-122/F.
- ECHA, European Chemicals Agency (2016b). Committee for Risk Assessment. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 1,2-dihydroxybenzene; pyrocatechol. CLH-O-0000001412-86-122/F.
- ECHA, European Chemicals Agency (2022). <https://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals> [dostęp: czerwiec 2022].
- Erexson G.L., Wilmer J.L., Kligerman A.D. (1985). Sister chromatid exchange induction in human lymphocytes exposed to benzene and its metabolites in vitro. *Cancer Res.* 45, 2471–2477.
- Fabiani R., De Bartolomeo A., Rosignoli P. i in. (2001). Influence of culture conditions in the DNA-damaging effect of benzene and its metabolites in human peripheral blood mononuclear cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 37, 1–6.
- Fahrig R. (1984). Genetic mode of action of cocarcinogens and tumor promoters in yeast and mice. *Mol. Gen. Genet.* 194, 7–14.
- Fiège H., Voges H.W., Hamamoto T. i in. (2000). Phenol derivatives. Ullmann's Encyclopedia of industrial chemistry. 7th ed. (1999–2014). John Wiley & Sons, New York, NY.
- Final report on the safety assessment of hydroquinone and pyrocatechol (1986). *J. Am. Coll. Toxicol.* 5(3), 123–165.
- Flickinger C.W. (1976). The benzenediols: catechol, resorcinol and hydroquinone: a review of the industrial toxicology and current industrial exposure limits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 37(10), 596–606.
- Fukushima S., Hagiwara A., Hirose M. i in. (1991). Modifying effects of various chemicals on preneoplastic and neoplastic

- lesion development in a wide-spectrum organ carcinogenesis model using F344 rats. *Jpn. J. Cancer Res.* 82, 642–649.
- Furihata C., Hatta A., Matsushima T.* (1989). Inductions of ornithine decarboxylase and replicative DNA synthesis but not DNA single strand scission or unscheduled DNA synthesis in the pyloric mucosa of rat stomach by catechol. *Jpn. J. Cancer Res.* 80, 1052–1057.
- Gad-el-Karim M.M., Ramanujam V.M.S., Ahmed A.E.* i in. (1985). Benzene myeloclastogenicity: a function of its metabolism. *Am. J. Ind. Med.* 7, 475–484.
- Garton G.A., Williams R.T.* (1948). Studies in detoxication: 17. The fate of catechol in the rabbit and the characterization of catechol monoglucuronide. *Biochem. J.* 43(2), 206–211 [cyt. za: *Patty's Toxicology* 2001].
- Gellin G.A., Maibach H.I., Misiaszek M.H.* i in. (1979). Detection of environmental depigmenting substances. *Contact Dermatitis* 5(4), 201–213.
- GESTIS ILV (2022). https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx [dostęp: czerwiec 2022].
- GESTIS Substance Database (2022). Pyrocatechol, <https://gestis-database.dguv.de/data?name=010700> [dostęp: czerwiec 2022].
- Gosselin R.E., Smith R.P., Hodge H.C.* i in. (1984). Clinical toxicology of commercial products. 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore. II–190.
- Greenlee W.F., Gross E.A., Irons R.D.* (1981a). Relationship between benzene toxicity and the disposition of ¹⁴C-labelled benzene metabolites in the rat. *Chem. Biol. Interact.* 33, 285–299.
- Greenlee W.F., Sun J.D., Bus J.S.* (1981b). A proposed mechanism of benzene toxicity: formation of reactive intermediates from polyphenol metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59, 187–195.
- Hagiwara A., Kokubo Y., Takesada Y.* i in. (1996). Inhibitory effects of phenolic compounds on development of naturally occurring preneoplastic hepatocytic foci in long-term feeding studies using male F344 rats. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 16, 317–325.
- Hagiwara A., Takesada Y., Tanaka H.* i in. (2001). Dose-dependent induction of glandular stomach preneoplastic and neoplastic lesions in male F344 rats treated with catechol chronically. *Toxicol. Pathol.* 29(2), 180–186.
- Handbook of cosmetic and personal care additives (2002). [Red.] M. Ash, I. Ash. 2nd ed. Synapse Information Resources, Endicott, NY. 2, 1456.
- Hasegawa R., Furukawa F., Toyoda K.* i in. (1990). Inhibitory effects of antioxidants on *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine-induced lung carcinogenesis in rats. *Jpn. J. Cancer Res.* 81, 871–877.
- Hasegawa R., Tiwawech D., Hirose M.* i in. (1992). Suppression of diethylnitrosamine-initiated preneoplastic foci development in the rat liver by combined administration of four antioxidants at low doses. *Jpn. J. Cancer Res.* 83, 431–437.
- HCN, Health Council of the Netherlands (2011). 1,2-Catechol (pyrocatechol): evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. The Hague: Health Council of the Netherlands, publication no. 2011/05OSH.
- Hecht S.S., Thorne R.L., Maronpot R.R.* i in. (1975). A study of tobacco carcinogenesis: XIII. Tumor-promoting subfractions of the weakly acidic fraction. *J. Natl. Cancer Inst.* 55, 1329–1336.
- Hellmér L., Bolcsfoldi G.* (1992). An evaluation of the *E. coli* K-12 uvrB/recA DNA repair host mediated assay: I. In vitro sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutat. Res.* 272(2), 145–160.
- Hirakawa K., Oikawa S., Hiraku Y.* i in. (2002). Catechol and hydroquinone have different redox properties responsible for their differential DNA-damaging ability. *Chem. Res. Toxicol.* 15(1), 76–82.
- Hirosawa I., Asaeda G., Arizono H.* i in. (1976). Effects of catechol on human subjects: a field survey. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 37, 107–114.
- Hirose M., Inoue T., Asamoto M.* i in. (1986). Comparison of the effects of 13 phenolic compounds in induction of proliferative lesions of the forestomach and increase in the labeling indices of the glandular stomach and urinary bladder epithelium of Syrian golden hamsters. *Carcinogenesis* 7(8), 1285–1289.
- Hirose M., Kurata Y., Tsuda H.* i in. (1987). Catechol strongly enhances rat stomach carcinogenesis: a possible new environmental stomach carcinogen. *Jpn. J. Cancer Res.* 78, 1144–1149.
- Hirose M., Fukushima S., Shirai T.* i in. (1990). Stomach carcinogenicity of caffeic acid, sesamol and catechol in rats and mice. *Jpn. J. Cancer Res.* 81, 207–212.
- Hirose M., Wada S., Yamaguchi S.* i in. (1992). Reversibility of catechol-induced rat glandular stomach lesions. *Cancer Res.* 52, 787–790.
- Hirose M., Fukushima S., Tanaka H.* i in. (1993). Carcinogenicity of Catechol in F344 rats and B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 14(3), 525–529.
- Hirose M., Takesada Y., Tanaka H.* i in. (1997). Carcinogenicity of antioxidants BHA, caffeic acid, sesamol, 4-methoxyphenol and catechol at low doses, either alone or in combination, and modulation of their effects in a rat medium-term multi organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis* 19(1), 207–212.
- Hirose M., Hakoi K., Takahashi S.* i in. (1999). Sequential morphological and biological changes in the glandular stomach induced by oral administration of catechol to male F344 rats. *Toxicol. Pathol.* 27(4), 448–455.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2022). US National Library of Medicine. <https://healthdata.gov/dataset/hazardous-substances-data-bank-hsdb> [dostęp: czerwiec 2022].

- Hwang K.K., Sonko O., Dansie D.R. i in. (1982). Studies on the deposition and distribution of catechol from whole cigarette smoke in BC3F1/Cum mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64(3), 405–414.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1993). Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC, Lyon, France. 57, 43–118.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999). Catechol. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. WHO: Lyon, France. 71, 433–451.
- IMP, Instytut Medycyny Pracy (2022). Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w Środowisku Pracy (dane niepublikowane).
- Ito N., Imaida K., Hirose M. i in. (1998). Medium-term bioassays for carcinogenicity of chemical mixtures. *Environ. Health Perspect.* 106(6), 1331–1336.
- Kajimura T., Tojo H., Kudo G. i in. (1992). Effect of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin on multiple organ carcinogenesis in initiated with wide-spectrum carcinogens in rats. *Arzneim.-Forsch.* 43(3A), 390–395.
- Kampa M., Hatzoglou A., Notas G. i in. (2000). Wine antioxidant polyphenols inhibit the proliferation of human prostate cancer cell lines. *Nutr. Cancer* 37(2), 223–233.
- Kavlock R.J. (1990). Structure-activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: in vivo effects. *Teratology* 41(1), 43–59.
- Kawabe M., Takaba K., Yoshida Y. i in. (1994). Effects of combined treatment with phenolic compounds and sodium nitrite on two-stage carcinogenesis and cell proliferation in the rat stomach. *Jpn. J. Cancer Res.* 85, 17–25.
- Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology (1981). 3rd ed., vol. 1–26. John Wiley and Sons, New York, NY. 1978–1984, p. V13: 39.
- Kobayashi K., Shimizu N., Tsukamoto T. i in. (1997). Dose-dependent promoting effects of catechol on glandular stomach carcinogenesis in BALB/c mice initiated with *N*-methyl-*N*-nitrosourea. *Jpn. J. Cancer Res.* 88, 1143–1148.
- Kobayashi K., Inada K.-I., Furihata C. i in. (1999). Effects of low dose catechol on glandular stomach carcinogenesis in BALB/c mice initiated with *N*-methyl-*N*-nitrosourea. *Cancer Lett.* 139, 167–172.
- Kurata Y., Fukushima S., Hasegawa R. i in. (1990). Structure-activity relations in promotion of rat urinary bladder carcinogenesis by phenolic antioxidants. *Jpn. J. Cancer Res.* 81, 754–759.
- La Voie E.J., Shigematsu A., Mu B. i in. (1985). The effects of catechol on the urinary bladder of rats treated with *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Jpn. J. Cancer Res.* 76, 266–271.
- Lee E.W., Johnson J.T., Garner C.D. (1989). Inhibitory effect of benzene metabolites on nuclear DNA synthesis in bone marrow cells. *J. Toxicol. Environ. Health.* 26(3), 277–291.
- Lehman A.J., Fitzhugh O.G., Nelson A.A. i in. (1951). The pharmacological evaluation of antioxidants. *Adv. Food Res.* 3, 197–208.
- Lewis R.J. (1996). Sax's dangerous properties of industrial materials. 9th ed. Vol. 1. Edited and published by: Van Nostrand Reinhold. New York, NY [cyt. za: ECHA 2016].
- Lundberg P. (1992). Consensus report for catechol. [W:] Scientific basis for Swedish occupational standards XIII. National Institute of Occupational Health, Solna, Sweden. *Arbete och Hälsa* 47 [cyt. za: Canada 2008].
- Marrazzini A., Chelotti, L., Barrai I. i in. (1994). In vivo genotoxic interactions among three phenolic benzene metabolites. *Mutat. Res.* 341, 29–46.
- Martínez A., Urios A., Blanco M. (2000). Mutagenicity of 80 chemicals in *Escherichia coli* tester strains IC203, deficient in OxyR, and its oxyR⁺ parent WP2 uvrA/pKM101: detection of 31 oxidative mutagens. *Mutat. Res.* 467, 41–53.
- Maruyama H., Amanuma T., Nakae D. i in. (1991). Effects of catechol and its analogs on pancreatic carcinogenesis initiated by *N*-nitrosobis(2-oxopropyl)amine in Syrian hamsters. *Carcinogenesis* 12(7), 1331–1334.
- Maruyama H., Amanuma T., Tsutsumi M. i in. (1994). Inhibition by catechol and di(2-ethylhexyl) phthalate of pancreatic carcinogenesis after initiation with *N*-nitrosobis(2-hydroxypropyl) amine in Syrian hamsters. *Carcinogenesis* 15(6), 1193–1196.
- McGregor D.B., Riach C.G., Brown A. i in. (1988). Reactivity of catecholamines and related substances in the mouse lymphoma L5178Y cell assay for mutagens. *Environ. Mol. Mutagen.* 11, 523–544.
- Melikian A.A., Jordan K.G., Braley J. i in. (1989). Effects of catechol on the induction of tumors in mouse skin by 7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo[*a*]pyrenes. *Carcinogenesis* 10(10), 1897–1900.
- Mirvish S.S., Salmasi S., Lawson T.A. i in. (1985). Test of catechol, tannic acid, *Bidens pilosa*, croton oil, and phorbol for cocarcinogenesis of esophageal tumors induced in rats by methyl-*n*-amyl nitrosamine. *J. Natl. Cancer Inst.* 74(6), 1283–1290.
- Morelli R., Piancastelli E., Lanzarini M. i in. (1989). Occupational contact dermatitis from pyrocatechol. *Contact Dermatitis* 21(3), 201–202.

- Morimoto K. (1983). Induction of sister chromatid exchanges and cell division delays in human lymphocytes by microsomal activation of benzene. *Cancer Res.* 43, 1330–1334.
- Morimoto K., Wolff S. (1980). Increase of sister chromatid exchanges and perturbations of cell division kinetics in human lymphocytes by benzene metabolites. *Cancer Res.* 4, 1189–1193.
- Nakamura S. (1981). The effects of oral administration of catechol in mice. *Osaka-furitsu Koshu Eisei Kenkyusho Kenkyu Hokoku, Rodo Eisei Hen* 19, 33–37 [cyt. za: ECHA 2016].
- NCBI, National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Annotation Record for CATECHOL, Source: Hazardous Substances Data Bank (HSDB). [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1436#section=Interactions-\(Complete\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1436#section=Interactions-(Complete)) [dostęp: czerwiec 2022].
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2017). NOES. National Occupational Exposure Survey conducted from 1981–1983. Estimated numbers of employees potentially exposed to specific agents by 2-digit standard industrial classification (SIC). TSCA Inventory Update Reporting, <https://web.archive.org/web/20111026173511/http://www.cdc.gov/noes/noes1/m1763sic.html> [dostęp: czerwiec 2022].
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2019). NIOSH skin notation profile: catechol. By N.L. Hudson. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Cincinnati, OH. DHHS (NIOSH) Publication No. 2019-118, <https://doi.org/10.26616/NIOSH PUB2019118>.
- Ohgaki H., Szentirmay Z., Take M. i in. (1989). Effects of 4-week treatment with gastric carcinogens and enhancing agents on proliferation of gastric mucosa cells in rats. *Cancer Lett.* 46(2), 117–122.
- Oikawa S., Hirose I., Hirakawa K. i in. (2001). Site specificity and mechanism of oxidative DNA damage induced by carcinogenic catechol. *Carcinogenesis* 22(8), 1239–1245.
- Pang S. (1997). Amended final report on the safety assessment of pyrocatechol. *Int. J. Tox.* 16(1), 11–58.
- Patty's Toxicology (2001). [Red.] E. Bingham, B. Cofrssen, C.H. Powell. Vol. 1–9. 5th ed. John Wiley & Sons, New York, NY. 383–551.
- Pellack-Walker P., Walker J.K., Evans H.H. i in. (1985). Relationship between the oxidation potential of benzene metabolites and their inhibitory effect on DNA synthesis in L5178YS cells. *Mol. Pharmacol.* 28, 560–566.
- PubChem (2022). 2-Hydroxyphenolate. Compound summary, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Catecholate_1 [dostęp: czerwiec 2022].
- Rozporządzenie Komisji (UE) 2018/1480 z dnia 4 października 2018 r. zmieniające, w celu dostosowania do postępu naukowo-technicznego, rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, oraz w sprawie sprostowania rozporządzenia Komisji (UE) 2017/776. *Dz. Urz. UE L* 251/1.
- Rozporządzenie Komisji (UE) 2020/2096 z dnia 15 grudnia 2020 r. zmieniające załącznik XVII do rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) w odniesieniu do substancji rakotwórczych, mutagennych lub działających szkodliwie na rozrodczość (CMR), wyrobów objętych rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745, trwałych zanieczyszczeń organicznych, niektórych substancji lub mieszanin ciekłych, nonylfenolu i metod badania barwników azowych. *Dz. Urz. UE L* 425/1.
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* 2018, poz. 1286.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006. *Dz. Urz. UE L* 353 z 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. dotyczące produktów kosmetycznych (załącznik II). *Dz. Urz. UE L* 342/59.
- Sapota A., Ligocka D. (2001). Rezorcyrol. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Srodow.* Pr. 1(27), 127–145.
- Shibata M.A., Hirose M., Yamada M. i in. (1990a). Epithelial cell proliferation in rat forestomach and glandular stomach mucosa induced by catechol and analogous dihydroxybenzenes. *Carcinogenesis* 11(6), 997–1000.
- Shibata M.A., Yamada M., Hirose M. i in. (1990b). Early proliferative responses of forestomach and glandular stomach of rats treated with five different phenolic antioxidants. *Carcinogenesis* 11(3), 425–429.
- Sitarek K. (2008). Hydrochinon. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Srodow.* Pr. 2(56), 107–128.
- Smith M.T., Yager J.W., Steinmetz K.L. i in. (1989). Peroxidase-dependent metabolism of benzene's phenolic metabolites and its potential role in benzene toxicity and carcinogenicity. *Environ. Health Perspect.* 82, 23–29.
- Solveig Walles S.A. (1992). Mechanisms of DNA damage induced in rat hepatocytes by quinones. *Cancer Lett.* 63, 47–52.
- Stich H.F., Rosin M.P., Wu C.H. i in. (1981). The action of transition metals on the genotoxicity of simple phenols, phenolic acids and cinnamic acids. *Cancer Lett.* 14(3), 251–260.

- Study Report n°16948 (1973). Phenol (4030 RP), Hydroquinone (4373 RP) et Pyrocatechine (30488 RP): toxicité aiguë chez le rat par voie percutanée de ces produits en solutions aqueuses [cyt. za: ECHA 2016].
- Study Report n°FSR-IPL 060904-01 (2007). Bacterial mutagenicity test on Salmonella typhimurium according to B.N. Ames's technique with liver and kidney S9 fraction: screening assay performed in micromethod using TA1537, TA98, TA100 and TA102 without repetition with the compound catechol [cyt. za: ECHA 2016].
- Study Report n°18255 (2008). In vivo comet assay in the rat study performed on stomach and duodenum with the compound catechol (two treatments, one sampling time). Study report n° 7961 03 1983. Rapport d'expérimentation du potentiel mutagène du produit RP-2/83 (Test d'Ames) [cyt. za: ECHA 2016].
- Subrahmanyam V.V., Kolachana P., Smith M.T. (1991). Metabolism of hydroquinone by human myeloperoxidase: mechanisms of stimulation by other phenolic compounds. Arch. Biochem. Biophys. 286(1), 76–84.
- SWA, Safe Work Australia (2019). Catechol (120-80-9) DRAFT, <https://engage.swa.gov.au/50013/widgets/263308/documents/117897> [dostęp: czerwiec 2022].
- Tammaro A., Cortesi G., Narcisi A. i in. (2013). Occupational contact dermatitis from pyrocatechol in parquet flooring. Occup. Environ. Med. 70, 71.
- Tanaka H., Hirose M., Hagiwara A. i in. (1995). Rat strain differences in catechol carcinogenicity to the stomach. Food Chem. Toxicol. 33(2), 93–98.
- Tatematsu M., Ichinose M., Tsukada S. i in. (1993). DNA methylation of the pepsinogen 1 gene during rat glandular stomach carcinogenesis induced by *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine or catechol. Carcinogenesis 14(7), 1415–1419.
- The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals (2013). [Red.] M.J. O'Neil. Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK.
- Tsutsui T., Hayashi N., Maizumi H. i in. (1997). Benzene-, catechol-, hydroquinone and phenol-induced cell transformation, gene mutations, chromosome aberrations, aneuploidy, sister chromatid exchanges and unscheduled DNA synthesis in Syrian hamster embryo cells. Mutat. Res. 373, 113–123.
- Tunek A., Högstedt B., Olofsson T. (1982). Mechanism of benzene toxicity. Effects of benzene and benzene metabolites on bone marrow cellularity, number of granulopoietic stem cells and frequency of micronuclei in mice. Chem. Biol. Interact. 39(2), 129–138.
- US EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2006). Inventory Update Reporting (IUR). Non-confidential IUR records by chemical, including manufacturing, processing and use information. Washington, DC. <https://cfpub.epa.gov/iursearch/index.cfm> [dostęp: czerwiec 2022].
- Van Duuren B.L., Katz C., Goldschmidt B.M. (1973). Cocarcinogenic agents in tobacco carcinogenesis. J. Natl. Cancer Inst. 51(2), 703–705.
- Van Duuren B.L., Goldschmidt B.M. (1976). Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis. J. Natl. Cancer Inst. 56(6), 1237–1242.
- Van Duuren B.L., Melchionne S., Seidman I. (1986). Phorbol myristate acetate and catechol as skin cocarcinogens in SEN-CAR mice. Environ. Health Perspect. 68, 33–38.
- Wada S., Hirose M., Shichino Y. i in. (1998). Effects of catechol, sodium chloride and ethanol either alone or in combination on gastric carcinogenesis in rats pretreated with MNNG. Cancer Lett. 123, 127–134.
- Wangenheim J., Bolcsfoldi G. (1988). Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagenesis 3(3), 193–205.
- Yager J.W., Eastmond D.A., Robertson M.L. i in. (1990). Characterization of micronuclei induced in human lymphocytes by benzene metabolites. Cancer Res. 50, 393–399.
- Yamafuji K., Murakami H. (1968). Antitumour potency of lignin and pyrocatechol and their action on deoxyribonucleic acid. Enzymologia 35(3), 139–153 [cyt. za: Final report... 1986].

Adres do korespondencji/Contact details:

MAŁGORZATA KUCHARSKA
 e-mail: malgorzata.kucharska@umed.lodz.pl
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Katedra i Zakład Toksykologii
 90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1
 POLAND

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na skórę i spojówki oczu.
Badania pomocnicze: —

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na skórę i spojówki oczu.
Badania pomocnicze: —
Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 4 lata.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Brak narządów (układów) krytycznych podczas pracy w narażeniu na 1,2-dihydroksybenzen.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na 1,2-dihydroksybenzen są zmiany skórne wywołane działaniem drażniącym lub uczulającym.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

