

mgr MAŁGORZATA  
GOŁOFIT-SZYMCZAK  
Centralny Instytut Ochrony Pracy –  
Państwowy Instytut Badawczy  
00-701 Warszawa  
ul. Czerniakowska 16

# 4,4'-Metylenodianilina

## Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 0,08 mg/m<sup>3</sup>

NDSch: –

NDSP: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

R – substancja rakotwórcza kategoria 2

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 5.06.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 14.10.2003

---

**Słowa kluczowe:** 4,4'-metylenodianilina, numer CAS: 101-77-9, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS).

**Key words:** 4,4'-methylenodiamiline, CAS NO: 101-77-9, threshold limit values.

4,4'-Metylenodianilina (MDA) jest substancją stałą, krystaliczną, która występuje w postaci cienkich, bezbarwnych, perłowych lub bladożółtych płatków. Jest stosowana głównie do produkcji poliuretanów, poliamidów, poliestrów i barwników azowych, a także jako preparat zapobiegający korozji żelaza w kwaśnym środowisku oraz do wulkanizacji gumy neoprenowej.

4,4'-Metylenodianilina dobrze wchłania się do organizmu przez drogi oddechowe, przewód pokarmowy i skórę. MDA jest związkiem o działaniu hepatotoksycznym. W piśmiennictwie znaleziono nieliczne doniesienia na temat ostrego zatrucia 4,4'-metylenodianiliną u ludzi. Głównym skutkiem działania toksycznego MDA u ludzi w warunkach narażenia przewlekłego jest uszkodzenie wątroby (wzrost aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny w surowicy krwi).

4,4'-Metylenodianilina jest zaliczana do substancji szkodliwych. Wartości LD<sub>50</sub> dla szczurów po podaniu dożyłkowym wynoszą 335 ÷ 830 mg/kg m.c., a po naniesieniu na skórę królika – 200 mg/kg m.c.

Skutkami krytycznymi u zwierząt w warunkach ostrego i powtarzanego narażenia na MDA są zmiany w: wątrobie, tarczycy, nerkach i narządzie wzroku.

---

\* Wartość NDS 4,4'-metylenodianiliny została przedłożona ministrowi gospodarki i pracy w celu wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania stężenia 4,4'-metylenodianiliny w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2005, nr 1(43).

Na podstawie wyników badań działania mutagennego MDA, przeprowadzonych w warunkach in vitro i in vivo, wykazano, że związek ten ma zdolność wywoływania uszkodzeń genetycznych w organizmach prokariotycznych i eukariotycznych. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach nie zaliczono MDA do związków mających wpływ na rozrodczość.

Podsumowując wyniki badań epidemiologicznych, należy stwierdzić, że dowody działania rakotwórczego MDA na człowieka są ograniczone. W opinii Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) MDA należy zaliczyć do substancji, co do których istnieje wystarczający dowód działania rakotwórczego u zwierząt. Narażenie szczurów i myszy na MDA drogą pokarmową spowodowało wzrost częstości występowania nowotworów wątroby i tarczycy. Eksperti z IARC uznali 4,4'-metylenodianilinę za czynnik przypuszczalnie rakotwórczy dla ludzi (grupa 2B).

Podstawą ilościowej oceny ryzyka związanego z narażeniem na MDA były w 1983 r. wyniki dwuletniego badania National Toxicology Program (NTP), w którym szczury i myszy były narażane na MDA w wodzie do picia. Na podstawie źródłowych danych zbudowano model wykładniczy i model liniowy dla każdego gatunku zwierząt i płci. Pęcherzykowy rak tarczycy był nowotworem, dla którego obserwowano sensowne zależności od dawki i którego występowanie u ludzi można wiązać z jego strukturą chemiczną. Stwierdzono, że dla poziomu ryzyka  $10^{-3}$  stężenie MDA w powietrzu środowiska pracy powinno wynosić  $2,5 \text{ mg/m}^3$ , natomiast dla poziomu ryzyka  $10^{-4}$  –  $0,8 \text{ mg/m}^3$ .

W światowych wykazach normatywów higienicznych w większości państw dopuszczalne stężenie MDA wynosi  $0,8 \text{ mg/m}^3$ . W Irlandii i Wielkiej Brytanii za wartość TLV MDA przyjęto stężenie  $0,08 \text{ mg/m}^3$ , a w Japonii –  $0,4 \text{ mg/m}^3$ . W OSHA za wartość PEL MDA przyjęto stężenie  $0,081 \text{ mg/m}^3$  i zaliczono związek do grupy rakotwórczych bez przydzielenia do konkretnej podgrupy. Natomiast w NIOSH zaliczono MDA do grupy związków o potencjalnym działaniu rakotwórczym i ustalono jedynie możliwie najmniejsze stężenie (LFC) wynoszące  $0,03 \text{ mg/m}^3$ .

Istniejące różnice w wartościach normatywów higienicznych MDA mogą wynikać z niewyjaśnionego do końca mechanizmu działania rakotwórczego związku. Przypuszcza się, że działanie rakotwórcze MDA na wątrobę może być związane z tworzeniem reaktywnym metabolitów pośrednich, które mogą tworzyć addukty z DNA. Na podstawie wyników badań nad działaniem mutagennym MDA wykazano, że może to być zupełnie inny mechanizm, gdyż MDA działa mutagennie również bez udziału aktywacji metabolicznej.

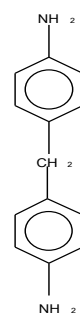
Biorąc pod uwagę wyniki badań na szczurach, ilościową ocenę ryzyka działania rakotwórczego MDA, niewyjaśniony mechanizm działania rakotwórczego związku oraz dużą rozbieżność w wartościach normatywów higienicznych ustalonych w innych państwach, zaproponowano przyjęcie stężenie  $0,08 \text{ mg/m}^3$  za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 4,4'-metylenodianiliny.

Ze względu na udowodnione działanie rakotwórcze MDA u zwierząt proponuje się oznakowanie normatywu literami Rp – substancja prawdopodobnie rakotwórcza dla ludzi oraz literami Sk – substancja wchłania się przez skórę, ze względu na wartość  $LD_{50}$  po podaniu związku na skórę królika ( $200 \text{ mg/kg}$ ). Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB) 4,4'-metylenodianiliny.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

**Ogólna charakterystyka substancji** (Chemindex 2001; Genium's 1999; IARC 1973; 1985; NIOSH 2002; HSDB 2001; Richardson 1993; RTECS 2002; Sax 2000):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



– nazwa chemiczna (IUPAC)	4,4'-metylenodianilina
– numer CAS	101-77-9
– numer indeksowy	612-051-00-1
– numer RTECS	BY5425000
– numer WE	202-974-4
– synonimy i nazwy handlowe:	4-(4-aminobenzyl)anilina, bis(aminofenyl)-metan, bis(4-aminofenyl)metan, bis( <i>para</i> -aminofenyl)metan, DAPM, DDM, diaminofenylometan, diaminodifenylometan, 4,4'-diaminodifenylometan, <i>para,para</i> -diaminodifenylometan, dianilinometan, metylenobis(anilina), 4,4'-metylenobisanilina, metylenodianilina, <i>p,p'</i> -metylenodianilina, 4,4'-metylenodianilina, 4,4'-metylenodianilina (ACGIH), MDA, 4,4'-metylenobisbenzenoamina, Ancamine TL, Araldite Hardener 972, Epicure DDM, HT972, Jeffamine AP-20, Sumicure M i Tonox.

**Właściwości fizykochemiczne** (ACGIH 2002 ; ATSDR 1998; CHEMINFO 2001; EINECS 2002; Genium's 1999; IARC 1973; 1985; NIOSH 2002; HSDB 2001; *Richardson* 1993; RTECS 2002):

– postać	krystaliczne ciało stałe w postaci cienkich, bezbarwnych, perłowych lub bladeżółtych płatków
– masa cząsteczkowa	198,26
– zapach	substancja o słabym, podobnym do amoniaku zapachu
– temperatura topnienia	91,5 ÷ 92 °C
– temperatura wrzenia	398 ÷ 399 °C
– prężność pary	1,3 hPa (197 °C)
– gęstość par (powietrze = 1)	6,8
– gęstość (woda = 1)	1,1
– stężenie pary nasyconej	brak danych
– współczynnik podziału oktanol/woda:	log $K_{o/w}$ = 1,59
– temperatura zapłonu	220 °C
– stabilność	stabilny przez około 6 miesięcy, jeśli nie ma kontaktu z wysoką temperaturą, światłem i tlenem
– rozpuszczalność	substancja słabo rozpuszczalna w wodzie (0,1 g/100g w temp. 25 °C), dobrze rozpuszczalna w etanolu, benzenie, eterze dietylowym i acetonie (273 g/100g)
– inne właściwości	substancja silnie utleniająca
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 8,10 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> ≈ 0,124 ppm.

Klasyfikacja i oznakowanie – rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. (DzU nr 199, poz. 1948): numer indeksowy: 612-051-00-1.

Klasyfikacja substancji: rakotw. kat. 2; R45; muta. kat. 3; R68; T; R39/23/24/25; Xn; R48/20/21/22; R43; N; R51-53, co oznacza: R45 – może powodować raka; R68 – możliwe ryzyko powstania nieodwracalnych zmian w stanie zdrowia; R39/23/24/25 – działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; zagraża powstaniem bardzo poważnych nieodwracalnych zmian w stanie zdrowia; R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą; R48/20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia; R51/53 – działa toksycznie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym; Xn – substancja szkodliwa; N – substancja niebezpieczna dla środowiska, T – substancja toksyczna.

Oznakowanie substancji: T, N, R: 45-39/23/24/25-43-48/20/21/22-68-51/53.

### **Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe (ATSDR 1998; IARC 1985)**

4,4'-Metylenodianilina (MDA) jest produkowana na skalę przemysłową od 1920 r. Przemysłowa synteza 4,4'-metylenodianiliny polega na reakcji kondensacji formaldehydu z aniliną w obecności kwasu jako katalizatora. W wyniku reakcji powstaje mieszanina di-, tri- i polimetylenoanilin, z której jest izolowana 4,4'-metylenodianilina (ATSDR 1998).

4,4'-Metylenodianilina jest stosowana jako półprodukt do otrzymywania 4,4'-metylenodifenylodizocyjanianów i polimerów izocyjanianowych. Są one stosowane głównie do produkcji twardych uretanowych pianek stosowanych w budownictwie. Izocyjaniany powstałe z MDA wchodzi również w skład półelastycznych, poliuretanowych pianek stosowanych jako materiał amortyzacyjny w samochodach. Pochodne MDA stosuje się jako włókna poliuretanowe w przemyśle elastomerów (włókno Spandex). MDA jest również wykorzystywana jako środek do utwardzania żywic epoksydowych oraz czynnik sieciujący w produkcji polimerów. 4,4'-Metylenodianilina jest używana jako: półprodukt do syntezy barwników azowych, inhibitor korozji w żelazkach, antyutleniacz i środek utwardzający w przemyśle gumowym oraz surowiec do produkcji żywic, środek utwardzający w klejach, obudowach, powłokach i spoiwach. MDA jest również składnikiem kremów do układania włosów.

Narażenie zawodowe na 4,4'-metylenodianilinę dotyczy osób zatrudnionych przy jej stosowaniu, głównie jako materiału izolacyjnego i uszczelniającego.

Ocenia się, że liczba osób narażonych na działanie związku w Polsce może wynosić kilka tysięcy, ze względu na powszechne zastosowanie MDA

Na podstawie wyników badań prowadzonych przez *Pośniak* i in. (1999) nad oceną narażenia pracowników na szkodliwe substancje chemiczne emitowane w procesie przetworstwa tworzyw polistyrenowych oraz tworzyw poliuretanowych wykazano obecność MDA na badanych stanowiskach pracy (analizy ilościowej nie wykonywano z powodu braku normatywów higienicznych).

## **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI**

### **Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra**

W dostępnej literaturze są nieliczne doniesienia na temat przypadków wystąpienia ostrego zatrucia 4,4'-metylenodianiliną u ludzi.

*Kopelman* (1966a) opisał przypadek skażenia mąki MDA podczas transportu, a następnie spożycia wykonanego z niej pieczywa przez ludzi zamieszkałych w Epping w Wielkiej Brytanii. U osób, które spożyły skażone pieczywo, zdiagnozowano 84 przypadki żółtaczki. Biopsja wątroby wykonana u 7 pacjentów wykazała zapalenie dróg żółciowych w przestrzeniach bramnych wątroby, nacieki z granulocytów kwasochłonnych, zapalenie dróg żółciowych, zastój żółci (cholestazę), a także różnego stopnia uszkodzenia wątroby. U 17 pacjentów stężenie bilirubiny w surowicy krwi było powyżej 5 mg/100 ml. Wszyscy pacjenci mieli dobre rokowania kliniczne. Na podstawie wyników badań klinicznych, które wykonano po 2 latach od narażenia, u pacjentów wykazano: nietolerancje pokarmowe, zaburzenia gastryczne, osłabienie i zaburzenia wzroku (*Kopelman* 1968).

*Roy* (1985) opisał przypadkowe spożycie MDA przez mężczyznę. U poszkodowanego, oprócz żółtaczki i zaburzeń w funkcjonowaniu wątroby trwających ponad 18 miesięcy, rozwinęła się szybko postępująca retinopatia i towarzysząca temu zmniejszona ostrość widzenia. Obserwowano również zaburzenia ze strony układu krążenia (rzadkoskurcz, spadek ciśnienia tętniczego krwi i zmiany w EKG). Uzyskane obserwacje nie były miarodajne, ze względu na fakt, że pracownik spożył MDA łącznie z węglanem potasu i  $\gamma$ -butyroacetone.

U 32-letniego pracownika zakładów chemicznych obserwowano zmiany na skórze twarzy, szyi i ramion pod postacią rumienia, grudek i pęcherzyków, po przypadkowym kontakcie z MDA, występującą w ściekach. U pacjenta wykonano skórne testy płatkowe i otrzymano dodatni wynik z MDA (*Joost* i in. 1987).

### **Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła**

*Bastian* i in. (1984) opisali przypadek czterech pracowników zatrudnionych przy układaniu podłogi, stosujących żywice epoksydowe zawierające 4,4'-metylenodianilinę jako środek utwardzający. Pracownicy byli narażeni na działanie dymów i pyłów MDA oraz mieli bezpośredni kontakt skóry ze związkami w okresie od roku do 12 lat. Poziom narażenia nie został ustalony. Pracownicy trafili do szpitala trzeciego dnia po ostatnim narażeniu i uskarżali się na bóle brzucha. U dwóch pracowników zanotowano bóle brzucha i mięśni, a także nudności, duszność, żółtaczkę, tkliwość wątroby oraz podwyższone stężenie bilirubiny i podwyższoną aktywność AspAT i AlAT w surowicy krwi.

Na podstawie wyników badań około 300 pracowników zatrudnionych przy pokrywaniu ścian żywicami epoksydowymi, którzy byli narażeni na MDA przez skórę, drogą inhalacyjną i pokarmową (stężenie MDA w powietrzu nie podano), stwierdzono u 6 osób zapalenie wątroby, u 5 ÷ 6 osób wzrost stężenia bilirubiny w surowicy krwi, a u 1 osoby biopsja wątroby wykazała zastój żółci (*Williams* 1974).

*McGill* i *Motto* (1974) opisali przypadki żółtaczki u 13 osób, które były narażone na MDA przez 6 lat (produkcja materiałów izolacyjnych). Pracownicy mieli kontakt z tym związkiem przez skórę. U wszystkich osób wystąpiły objawy żółtaczki toksycznej (ciemne zabarwienie moczu, osłabienie), a 11 osób zgłosiło bóle podbrzusza, nudności lub wymioty oraz brak łaknienia. Ponad połowa narażonych miała podwyższoną temperaturę i/lub bóle głowy. U wszystkich badanych stwierdzono zmiany w wątrobie oraz wzrost aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny w surowicy krwi. Wszystkie objawy narażenia ustąpiły w ciągu 10 tygodni po przerwaniu narażenia. Po wystąpieniu pierwszego przypadku żółtaczki na terenie zakładu pracy pobrano próbki powietrza i określono stężenie MDA, które wynosiło 0,81 mg/m<sup>3</sup>. Po wystąpieniu kolejnych przypadków zachorowań na żółtaczkę podjęto środki techniczne, aby zmniejszyć wielkość narażenia pracowników na MDA. Stężenie MDA w powietrzu zmniejszyło się do 0,05 mg/m<sup>3</sup>.

*Brooks* i in. (1979) opisali przypadek 20-letniego pracownika zatrudnionego w zakładach przemysłu chemicznego przy transporcie dużych ilości MDA. Narażenie na związek trwało 2 tygodnie i występowało głównie przez skórę. Związek wykazał działanie kardiotoksyczne. Wszystkie objawy ustąpiły po roku od momentu przerwania narażenia.

## Badania epidemiologiczne

W Szwecji przeprowadzono retrospektywne badania epidemiologiczne (1964-1985) obejmujące kohortę składającą się z 550 mężczyzn i 45 kobiet, która była narażana na działanie żywic epoksydowych zawierających 35% 4,4'-metylenodianiliny. Pracowników podzielono na trzy grupy: narażonych, prawdopodobnie narażonych i nienarażonych. Pracownicy mieli kontakt z MDA głównie przez skórę. Informacje o występowaniu nowotworów w badanej kohorcie w latach 1964-1985 otrzymano z Narodowego Wykazu Chorób Nowotworowych.

W podgrupie mężczyzn narażonych na MDA nie wystąpiły przypadki nowotworów w okresie obserwacyjnym, podczas gdy przewidywano, że zachorują trzy osoby. We wszystkich trzech grupach mężczyzn liczba obserwowanych przypadków nowotworów o różnej lokalizacji oraz raka pęcherza moczowego była mniejsza od oczekiwanych. Standaryzowany współczynnik ryzyka (SIR), który wyliczono na podstawie liczby przypadków obserwowanych do liczby zachorowań hipotetycznych, wynosił 0,52 (na podstawie pięciu przypadków obserwowanych).

W grupie kobiet narażonych zidentyfikowano dwa przypadki nowotworów (liczba przypadków nowotworów dla całej populacji wynosiła wtedy 2,7). U kobiet nie stwierdzono przypadków raka pęcherza moczowego. Wartość uzyskanych wyników pomniejsza fakt, że populacja narażonych osób była zbyt mała, a czas obserwacji zbyt krótki, aby mógł rozwinąć się rak pęcherza moczowego, który może się ujawnić nawet po 20 latach od momentu narażenia (*Selden* i in. 1992).

*Cragle* i in. (1992) przeprowadzili badania obejmujące kohortę 263 pracowników narażonych na MDA w zakładach Oak Gaseous Plant w USA oraz 271 pracowników nienarażonych na działanie związku. Pracownicy narażeni na MDA mogli mieć w tym samym czasie kontakt z innymi substancjami chemicznymi, m.in. bisfenolem A, *m*-fenyldiaminą i chlorem metylenu. W grupie osób narażonych odnotowano wystąpienie pięciu przypadków raka pęcherza moczowego, przy czym w grupie, która nie miała kontaktu z MDA, nie stwierdzono żadnego przypadku tego nowotworu. Pracownicy, u których stwierdzono raka pęcherza moczowego, nie mieli jednak bezpośredniego kontaktu z MDA w procesie produkcyjnym. Wartość uzyskanych wyników jest niemiarodajna, gdyż populacja pracowników narażonych na MDA miała jednocześnie kontakt także z innymi substancjami chemicznymi.

*Liss* i *Guirguis* (1994) opisali przypadek dziesięciu pracowników zatrudnionych przy przygotowywaniu żywicy, z wykorzystaniem MDA jako utwardzacza. W latach 1967-1976 u pracowników stwierdzono przypadki ostrej żółtaczki. Okres narażenia tych osób wynosił średnio od 7 dni do 2,5 miesięcy. Badania typu *follow-up* (powtarzalne) w kierunku występowania nowotworów w grupie narażonej objęły okres od rozpoczęcia narażenia do 1991 r. w stosunku do populacji generalnej na podstawie danych otrzymanych z Ontario Cancer Registry. Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano jeden przypadek raka pęcherza moczowego w grupie narażonej, który zdiagnozowano w 1990 r., czyli 23 lata od momentu narażenia. Standaryzowany współczynnik ryzyka (SIR) wystąpienia raka pęcherza wynosił 19,3 (95-procentowy przedział ufności =  $0,5 \div 107$ ,  $p = 0,051$ ). Badacze stwierdzili, że otrzymane wyniki należy ostrożnie interpretować, ze względu na małą liczebność grupy badanej. Ponadto, w analizie nie uwzględniono nałogu palenia tytoniu oraz wielkości narażenia na inne substancje chemiczne występujące na stanowiskach pracy.

Przedstawione dane epidemiologiczne nie wskazują na związek przyczynowo-skutkowy między częstością występowania nowotworów a narażeniem na MDA. W populacji osób zatrudnionych przy produkcji bądź przetwarzaniu MDA obserwowano zwiększenie ryzyka występowania raka pęcherza moczowego i innych nowotworów. Dane te jednak nie upoważniają do wyciągnięcia jednoznacznego wniosku o kancerogennym działaniu tej substancji na ludzi, a to ze względu na fakt, iż w analizach tych dysponowano jedynie jakościowymi danymi o narażeniu (oprócz okresu narażenia nieznan był istotny czynnik, jakim jest wielkość narażenia, tj. wartości stężenia substancji w powietrzu środowiska pracy). Również informacje, iż badane grupy pracowników były narażone w tym samym czasie na inne czynniki o potencjalnym działaniu rakotwórczym wskazują, że działanie kancerogenne MDA dla ludzi nie zostało w sposób jednoznaczny udokumentowane. Dane te nie pozwalają jednak w pełni wykluczyć działania rakotwórczego MDA i konieczności prowadzenia dalszych badań w tym kierunku.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

W tabeli 1. przedstawiono dane dotyczące wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 4,4'-metylenodianiliny u zwierząt doświadczalnych.

**Tabela 1.**

**Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD<sub>50</sub>) 4,4'-metylenodianiliny dla kilku gatunków zwierząt laboratoryjnych**

Gatunek zwierząt	Wartość LD <sub>50</sub> , mg/kg m.c.	Piśmiennictwo
droga narażenia – dożołądkowo		
Szczur	830	<i>Pludro</i> i in. 1969
	335	<i>Schmidt</i> i in. 1980
Świnka	260	<i>Schmidt</i> i in. 1974
Królik	620	<i>Schmidt</i> i in. 1974
Pies	37	<i>Deichmann</i> 1978
droga narażenia – dermalnie		
Królik	200	RTECS 2002

Wartości LD<sub>50</sub> MDA dla szczurów po podaniu drogą dożołądkową ustalono w zakresie od 335 mg/kg m.c. (*Schmidt* i in. 1980) do 830 mg/kg m.c. (*Pludro* i in. 1969), natomiast po podaniu na skórę królika – 200 mg/kg m.c. (RTECS 2002).

MDA podana w dawce 3,3 lub 33,3 mg/kg m.c. do worka spojówkowego oka królika na 20 s spowodowała podrażnienie oka od słabego do średniego (*DuPont* 1976b).

MDA jest związkami hepatotoksycznym. Grupie samców szczurów rasy Sprague-Dawley podawano dożołądkowo MDA w dawkach: 25; 50 lub 100 mg/kg m.c. w oleju kukurydzianym. MDA w dawce 25 mg/kg m.c. spowodowała u narażanych zwierząt wzrost względnej masy wątroby oraz wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi. Po dawce 50 mg/kg m.c. MDA obserwowano: zastój żółci w wewnątrzwątrobowych

przewodach żółciowych, uszkodzenie komórek nabłonka dróg żółciowych oraz uszkodzenie mięszu wątroby. MDA w dawce 100 mg/kg m.c. wywołała martwicę komórek wątroby i wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. Stężenie 25 mg/kg m.c MDA przyjęto za wartość LOAEL działania toksycznego MDA na wątrobę i drogi żółciowe (Bailie i in. 1993).

4,4'-Metylenodianilina wykazuje selektywną toksyczność w stosunku do przewodów żółciowych przestrzeni bramnej u szczurów – zapalenie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych zawsze poprzedzało uszkodzenie wątroby (Kanz i in. 1992).

Działanie toksyczne MDA w warunkach narażenia ostrego było zależne od gatunku zwierząt doświadczalnych. MDA podana królikom w dawce 500 mg/kg m.c. wywoływała uszkodzenie wątroby i nerek, podczas gdy u psów takie objawy wystąpiły po jednorazowym, doustnym podaniu MDA w dawce 100 mg/kg m.c. Jednorazowe podanie MDA w dawce 25 mg/kg m.c. było przyczyną utraty wzroku u kotów (ACGIH 2002).

Skutki narażenia zwierząt doświadczalnych na 4,4'-metylenodianilinę w warunkach narażenia ostrego przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.**

**Skutki narażenia zwierząt doświadczalnych na 4,4'-metylenodianilinę w warunkach narażenia ostrego**

Gatunek zwierzęcia	Stężenie, mg/kg m.c.	Droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Królik	3,3	do worka spojówkowego oka	słabe podrażnienie oka	DuPont 1976b
Szczur Spraque-Dawley	25	dożołądkowo	wzrost względnej masy wątroby oraz aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi, wartość LOAEL	Bailie i in. 1993
Kot	25	<i>per os</i>	utrata wzroku	ACGIH 2002
Królik	33	do worka spojówkowego oka	średnie podrażnienie oka	DuPont 1976b
Szczur Spraque-Dawley	50	dożołądkowo	zastój żółci w wewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych, uszkodzenie komórek nabłonka dróg żółciowych, uszkodzenie mięszu wątroby	Bailie i in. 1993
Szczur Spraque-Dawley	100	dożołądkowo	martwica komórek wątroby i wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych	Bailie i in. 1993
Pies	100	<i>per os</i>	uszkodzenie wątroby i nerek	ACGIH 2002
Królik	500	<i>per os</i>	uszkodzenie wątroby i nerek	ACGIH 2002

### Toksyczność przewlekła

Proliferacja przewodów żółciowych, marskość wrotna i ogniska martwicy w mięszu wątroby oraz ostre martwicze zapalenie skóry obserwowano u królików, którym nanoszono 4,4'-metylenodianilinę na skórę w ilości 700 mg przez 10 dni (ustalona wartość LD<sub>50</sub> wynosiła 200 mg/kg m.c.), (DuPont 1976a).



W dwutygodniowych badaniach narażano świnki morskie (albinosy i wielobarwne) w komorze inhalacyjnej na MDA w postaci mgły o stężeniu  $440 \text{ mg/m}^3$  (w glikolu polietylenowym) 5 dni w tygodniu, przez 4 h. Zwierzęta z grupy kontrolnej nie przebywały w komorze inhalacyjnej. Średnie stężenie MDA w czasie tygodniowego narażenia zwierząt wynosiło  $52 \text{ mg/m}^3$ . Po zakończeniu doświadczenia wykonano badanie histopatologiczne oczu, płuc, wątroby i nerek narażonych zwierząt. W badaniu histopatologicznym płuc stwierdzono zmiany zapalne i występowanie ziarniaków składających się z agregatów makrofagów otoczonych cienką warstwą limfocytów. Nie stwierdzono zmian w wątrobie i nerkach. U wszystkich zwierząt z grupy badanej wystąpiło zwyrodnienie komórek fotoreceptorowych w siatkówce. Dwa tygodnie po zakończeniu narażenia na MDA u zwierząt wykonano testy działania drażniącego i uczulającego na skórę. Na skórę świnek nakładano MDA o stężeniu: 0,05; 0,2; 20 lub 200 mg/ml na 24 h. U zwierząt nie obserwowano objawów działania drażniącego i uczulającego MDA na skórę o wszystkich badanych stężeniach. Na podstawie pomiaru ciśnienia tętniczego w płucach narażonych zwierząt nie stwierdzono również działania uczulającego MDA na układ oddechowy (Leong i in. 1987).

Szczurom rasy Sprague-Dawley podawano dożołądkowo MDA w dawce 150 mg/kg/dzień przez 2 tygodnie. U samic obserwowano wzrost masy nadnerczy, macicy i tarczycy w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej (Cadler 1973).

MDA наносono na skórę myszy szczepu C3Hf/Bd w dawce 84 lub 168 mg/kg m.c. w etanolu lub acetonie, 5 dni w tygodniu, przez 2 tygodnie. MDA w dawce 84 mg/kg nie wywołała zmian na skórze zwierząt. Nie obserwowano również zmian w nerkach i w masie ciała. U zwierząt otrzymujących dawkę 168 mg/kg m.c. stwierdzono wzrost masy wątroby (Holland i in. 1987).

W 8-tygodniowym doświadczeniu szczurom rasy Fischer-344 podawano MDA z paszą w dawce: 87; 100 lub 141 mg/kg/dzień. U zwierząt otrzymujących związek w dawce 100 mg/kg m.c. obserwowano zapalenie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz wystąpienie wola tarczycy. Na podstawie wniosków z przeprowadzonych badań ustalono, że wartość LOAEL działania toksycznego MDA na wątrobę i tarczycę wynosi 100 mg/kg/dzień (Hagiwara i in. 1993).

Po doświadczeniach na szczurach rasy Wistar, którym podawano MDA z paszą w dawce 84 mg/kg/dzień przez 12 tygodni, stwierdzono: zmiany w drogach żółciowych, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej i alaninowej, alkalicznej fosfatazy w surowicy krwi oraz spadek masy ciała o 58% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej (Miyamoto i in. 1977).

W 12-tygodniowym doświadczeniu samce i samice szczurów rasy Wistar (po 10 zwierząt w grupie) otrzymywały MDA dożołądkowo w glikolu propylenowym w dawce 8,3 lub 83 mg/kg m.c. raz dziennie (Pludro i in. 1969). U zwierząt otrzymujących dawkę 8,3 mg/kg m.c. w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono zmian w wątrobie i śledzionie. W grupie zwierząt otrzymujących MDA w dawce 83 mg/kg m.c. nie obserwowano zmian w masie ciała i poziomie hemoglobiny we krwi. Stwierdzono natomiast zmianę w niektórych parametrach biochemicznych krwi: wzrost frakcji albumin,  $\beta$ -globulin i  $\gamma$ -globulin. U zwierząt otrzymujących tę dawkę wystąpiło uszkodzenie wątroby, w tym zanik miąższu i rozrost komórek zrębu wątroby w regionach wrotnych oraz powiększenie grudek limfatycznych śledziony. Na podstawie wyników omówionych badań na szczurach oszacowano wartość NOAEL MDA na poziomie 8,3 mg/kg m.c./dzień.

W ramach National Toxicology Program (NTP) przeprowadzono w 1983 r. 13-tygodniowe doświadczenie, podczas którego MDA podawano szczurom rasy Fischer-344 i myszom szczepu B6C3F1 obojga płci z wodą do picia. Myszy otrzymywały MDA w dawkach: 58; 108 lub 116 mg/kg/dzień, a szczury – w dawce  $35 \div 141 \text{ mg/kg/dzień}$ . Nie obserwowano

żadnych zmian w śledzionie, tarczycy i węzłach limfatycznych u szczurów otrzymujących MDA w dawce nieprzekraczającej 141 mg/kg/dzień. Natomiast MDA w dawce 141 mg/kg/dzień spowodowała zarówno u samic, jak i u samców szczurów zmiany w tarczycy – rozrost komórek śródmiąższowych tarczycy, obniżenie poziomu wydzieliny w pęcherzykach tarczycy oraz niewielki spadek aktywności hormonów T<sub>3</sub> i T<sub>2</sub> w surowicy krwi.

U myszy otrzymujących MDA w dawce 58 mg/kg m.c./dzień nie obserwowano zmian w śledzionie, tarczycy i węzłach chłonnych. Jedynie u samców otrzymujących MDA w dawce 108 mg/kg/dzień obserwowano spadek masy ciała o 13% w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej oraz zmiany w drogach żółciowych. Na podstawie otrzymanych wyników oszacowano, że wartość NOAEL wynosi 35 mg/kg m.c./dzień dla szczurów i 58 mg/kg m.c./dzień dla myszy.

Podawanie samcom szczurów rasy Wistar MDA z paszą w dawcach 84 ÷ 141 mg/kg/dzień przez okres od 8 do 40 tygodni wywołało zmiany w wewnątrzwątrobowych drogach żółciowych, wzrost względnej masy wątroby oraz spadek masy ciała o 40% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej po 40-tygodniowym narażeniu. Na podstawie otrzymanych wyników z przeprowadzonych badań przyjęto za wartość LOAEL stężenie 83 mg/kg/dzień (*Fukushima* i in. 1979).

U szczurów, którym podano siedem iniekcji podskórnych MDA w dawce około 125 mg/kg m.c., stwierdzono 5 miesięcy po podaniu MDA przewlekłą marskość wątroby (*Zylberszac* 1951).

Szczurom rasy Fischer-344 i myszom szczepu B6C3F1 podawano MDA z wodą do picia w dawkach: 9; 16; 19; 25 lub 57 mg/dzień/kg m.c., przez okres 103 tygodni. U szczurów samców otrzymujących MDA w dawce 9 mg/kg m.c. stwierdzono powiększenie wątroby oraz zmiany ogniskowe w komórkach wątroby. MDA w dawce 16 mg/kg m.c. spowodował u samców szczurów zwapnienie nerek. Zmiany w tarczycy obserwowano u samic szczurów otrzymujących MDA w dawce 19 mg/kg m.c. U myszy otrzymujących MDA w dawce 25 mg/kg m.c. obserwowano zmiany w wątrobie. Nefropatia nerek wystąpiła u samic myszy po narażeniu na MDA w dawkach 19 ÷ 25 mg/kg/dzień. Zmiany w tarczycy (rozrost) obserwowano u samic myszy otrzymujących MDA w dawce 43 mg/kg/dzień, a u samców w dawce 25 mg/kg/dzień. U samic myszy otrzymujących MDA w dawce 43 mg/kg/dzień obserwowano spadek masy ciała o 13 ÷ 16% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. Takie same objawy działania toksycznego MDA wystąpiły u samców myszy otrzymujących związek w dawce 57 mg/kg/dzień. Na podstawie przeprowadzonych badań przyjęto za wartość NOAEL stężenie 20 mg/kg/dzień (*Lamb* i in. 1986).

*Deichmann* i in. (1978) podawali *per os* czterem samicom psów rasy beagle „techniczny” MDA (50% MDA i 50% wysokocząteczkowych analogów) w żelatynowych kapsułkach w jednorazowej dawce 70 mg oraz pięciu samicom „czysty” MDA w tej samej dawce, 3 dni w tygodniu, przez okres od 3 do 7 lat. Grupę kontrolną stanowiły psy hodowane w laboratorium, ale grupa ta nie była wydzielona do tych badań. Badania cytologiczne komórki szyjki macicy wykonano po 2 latach i powtarzano je co 15 miesięcy. Po 54 miesiącach obserwowano u samic psów przerost śluzówki macicy. Badania patomorfologiczne pęcherza moczowego, wątroby, serca, jajników, macicy i węzłów chłonnych wykonywano u wszystkich zwierząt po zakończeniu doświadczeń (7 lat i 2 miesiące). U wszystkich zwierząt stwierdzono zmiany w wątrobie – zwyrodnienie, martwicę i nacieki z komórek limfatycznych. U dwóch psów otrzymujących „czysty” MDA i u jednego otrzymującego „techniczny” MDA wystąpiły zmiany w śledzionie, obrzęk, odkładanie się żelaza w tkankach (hemosyderoza) i nacieki z komórek limfatycznych. U czterech z dziewięciu zwierząt wystąpiły zmiany w nerkach – kłębuszkowe zapalenie nerek, przekrwienie i ziarniniaki. W okresie 4 lat prowadzenia badań padły dwa psy (po jednym w każdej grupie) z powodu działania toksycznego MDA na wątrobę. Między 4. a 7. rokiem prowadzenia badań w grupie otrzymującej „czysty” MDA przeżył tylko jeden pies, natomiast w grupie otrzymującej techniczny MDA przeżyły trzy psy.

Skutki wielokrotnego narażenia zwierząt doświadczalnych na 4,4'-metylenodianilinę przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3.**

**Skutki narażenia zwierząt doświadczalnych na 4,4'-metylenodianilinę w warunkach narażenia przewlekłego**

Gatunek zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Królik	700 mg	nanoszenie na skórę	10 dni	prolifерacja przewodów żółciowych, marskość wrotna, ogniska martwicy w mięszu wątroby i ostre martwicze zapalenie skóry	<i>DuPont</i> 1976a
Świnki morskie (albinosy i wielobarwne)	440 mg/m <sup>3</sup> średnie stężenie tygodniowe 52 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjnie	2 tygodnie	zapalenie płuc i występowanie ziarninoków składających się z agregatów makrofagów otoczonych warstwą limfocytów, zwyrodnienie komórek fotoreceptorowych w siatkówce	<i>Leong</i> i in. 1987
Szczury Sprague-Dawley	150 mg/kg m.c.	dożoładkowo	2 tygodnie	wzrost masy nadnerczy, macicy i tarczycy w stosunku do grupy kontrolnej	<i>Cadler</i> 1973
Myszy C3Hf/Bd	84 mg/kg m.c. 168 mg/kg m.c.	naniesienie na skórę	2 tygodnie	brak zmian na skórze, w nerkach i masie ciała wzrost masy wątroby	<i>Holland</i> i in. 1987
Szczury Fisher-344	100 mg/kg m.c.	z paszą	8 tygodni	zmiany w wewnętrzzwątrobowych drogach żółciowych i wole tarczycy LOAEL	<i>Hagiwara</i> i in. 1993
Szczury Wistar	84 mg/kg m.c.	z paszą	12 tygodni	zmiany w drogach żółciowych, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej i alaninowej oraz alkalicznej fosfatazy, spadek masy ciała o 58% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej	<i>Miyamoto</i> i in. 1977

cd. tab. 3.

Gatunek zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Wistar	8,3 mg/kg m.c.  83 mg/kg m.c.	dożołądkowo	12 tygodni	brak zmian w wątrobie i śledzionie, wartość NOAEL uszkodzenie wątroby, powiększenie grudek limfaticznych śledziony, zmiana niektórych parametrów biochemicznych krwi	<i>Pludro</i> i in. 1969
Szczury Fischer-344	35 mg/kg m.c.  141 mg/kg m.c.	z wodą do picia	13 tygodni	nie obserwowano ujemnych skutków zdrowotnych w tarczycy, wartość NOAEL rozrost komórek śródmiąższowych tarczycy, obniżenie poziomu wydzieliny w pęcherzykach tarczycy, niewielki spadek poziomu T <sub>3</sub> i T <sub>2</sub> w surowicy krwi	NTP 1983
Myszy B6C3F1	58 mg/kg m.c.  108 mg/kg m.c.	z wodą do picia	13 tygodni	nie obserwowano zmian w śledzionie, tarczycy i węzłach chłonnych, wartość NOAEL samce – spadek masy ciała o 13%, zmiany w drogach żółciowych	NTP 1983
Szczury samce Wistar	od 84 ÷ 141 mg/kg m.c.	z paszą	8 do 40 tygodni	zmiany w wewnątrzwątrobowych drogach żółciowych, wzrost względnej masy wątroby, spadek masy ciała o 40%, wartość LOAEL	<i>Fukushima</i> i in. 1979
Szczury	125 mg/kg m.c.	iniekcja podskórna	5 miesięcy	przewlekła marskość wątroby	<i>Zylberszac</i> 1951

cd. tab. 3.

Gatunek zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Fischer-344	9 mg/kg/dzień m.c.  16 mg/kg/dzień m.c.  19 mg/kg/dzień m.c.	z wodą do picia	103 tygodnie	samce – powiększenie wątroby, zmiany ogniskowe w komórkach wątroby samce – zwapnienie nerek samice – zmiany w tarczycy	<i>Lamb i in.</i> 1986
Myszy B6C3F1	19 mg/kg/dzień m.c. 25 mg/kg/dzień m.c.  43 mg/kg/dzień m.c.  57 mg/kg/dzień m.c.	z wodą do picia	103 tygodnie	nefropatia nerek nefropatia nerek, zmiany w wątrobie; samce – rozrost tarczycy samice – rozrost tarczycy, spadek masy ciała o 13 ÷ 16% samce - rozrost tarczycy, spadek masy ciała o 13 ÷ 16%	<i>Lamb i in.</i> 1986
Psy (samice) beagle	70 mg – 3 do 7 lat „czysty” MDA całkowita dawka 5000 ÷ 6260 mg/kg m.c. (5 samic)  „techniczny” MDA całkowita dawka 4000 ÷ 6250 mg/kg m.c. (4 samice)	<i>per os</i>	103 tygodnie	zmiany w wątrobie; u 2 samic zmiany w nerkach i śledzionie; padnięcie 4 samic (po 4 latach narażenia i 1 samicy z powodu uszkodzenia wątroby)  zmiany w wątrobie; u 2 samic zmiany w nerkach, u 1 samicy zmiany w śledzionie; po 4 latach narażenia padnięcie 1 samicy z powodu uszkodzenia wątroby	<i>Deichmann i in.</i> 1978

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

4,4'-Metylenodianilina wykazała działanie mutagenne w testach ze szczepami *Salmonella typhimurium* TA98 i TA100 z aktywacją metaboliczną (Darby i in. 1978; Andersen i in. 1980; Galkiewicz i in. 1980; Parodi i in. 1981; McCarthy i in. 1982; Rao i in. 1982; Shimizu i in. 1982).

W teście na komórkach drożdży, zarówno z aktywacją metaboliczną jak i bez aktywacji metabolicznej, MDA indukowała mutacje. MDA indukowała również wystąpienie recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią u *Drosophila melanogaster* (Ho i in. 1979).

W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* MDA powodowała uszkodzenia DNA w komórkach V79 chomika chińskiego (Svenberg 1981). Związek ten indukował również aberracje chromosomalne i wymianę chromatyd siostrzanych w hodowlach ludzkich limfocytów obwodowych zarówno w obecności enzymów mikrosomalnych pochodzących z wątroby szczura, jak i bez ich udziału (Ho i in. 1978; 1979).

Uszkodzenia DNA stwierdzono w komórkach wątroby szczurów szczepu Sprague-Dawley, którym podano MDA dootrzewnowo w jednorazowej iniekcji w dawce 74 mg/kg m.c. (0,37 mmol/kg m.c.), (Parodi i in. 1981).

Obserwowano wzrost częstości wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach szpiku kostnego kości udowej u samców myszy szczepu Swiss otrzymujących dootrzewnowo MDA w dawce 9 lub 18 mg/kg m.c. (Parodi i in. 1983).

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań *in vitro* i *in vivo* działania mutagennego MDA wykazano, że związek ma zdolność wywoływania uszkodzeń genetycznych w organizmach prokariotycznych i eukariotycznych.

### Działanie rakotwórcze u ludzi

Wyniki retrospektywnych badań wykonanych w Szwecji na kohorcie pracowników narażonych na działanie żywic epoksydowych zawierających 35% 4,4'-metylenodianiliny (Selden i in. 1992) nie pozwalają stwierdzić, że narażenie zawodowe na MDA zwiększa ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej.

Na podstawie przeglądu danych medycznych grupy pracowników zakładów Dow Chemical Company narażonych na MDA nie stwierdzono podwyższonego ryzyka zachorowania i umieralności z powodu chorób nowotworowych. MDA była produkowana w latach 1970-1976. Największe stężenie związku występowało podczas transportu stopionego MDA oraz procesów mielenia i pakowania. Średnie stężenie MDA na tych stanowiskach pracy wynosiło  $0,2 \div 3,2 \text{ mg/m}^3$ . W 1975 r. w zakładzie ustalono, że wartość dopuszczalnego stężenia MDA wynosi  $0,81 \text{ mg/m}^3$  dla 8-godzinnego dnia pracy, z możliwością wzrostu do  $3 \text{ mg/m}^3$  (Swank 1977).

Na podstawie wyników badań pracowników zatrudnionych przy operacjach z zastosowaniem MDA nie wykazano wzrostu współczynnika umieralności na raka. W badaniach wzięto pod uwagę narażenie także na inne substancje chemiczne, np. żywice epoksydowe występujące na stanowiskach pracy (NIOSH 1983).

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem uznała jednak, że nie ma dowodów działania rakotwórczego MDA u ludzi (IARC 1985; 1986).

### Działanie rakotwórcze u zwierząt

Działanie rakotwórcze 4,4'-metylenodianiliny było oceniane na podstawie wyników badań przeprowadzonych na psach, szczurach i myszach.

Samice szczurów rasy Sprague-Dawley 40-dniowe (grupa 20 osobników) otrzymywały dożołądkowo dihydrochlorek-4,4'-metylenodianiliny w ilości 30 mg (największa tolerowana dawka) w 1 ml oleju sezamowego, 3 razy dziennie przez 30 dni (całkowita dawka związku wynosiła 300 mg/zwierzę). Samice szczurów – kontrola negatywna (140 osobników) otrzymywały tylko olej sezamowy, natomiast grupa 40 samic otrzymywała 7,12-dimetylenbenzo[a]antracen (DMBA) w pojedynczej dawce 18 mg – kontrola pozytywna. Dzieciń miesięcy po zakończeniu doświadczenia przeżywalność zwierząt wynosiła: 14/20 w grupie samic otrzymujących dihydrochlorek-4,4'-metylenodianiliny; 127/140 w grupie samic otrzymujących DMBA oraz 19/40 w grupie samic otrzymujących olej sezamowy. U zwierząt obserwowano zmiany w sutku: 5/132 u samic otrzymujących tylko olej sezamowy – 3 raki, 1 gruczolakowłókniak i 5 zmian rozrostowych gruczołów; 29/29 u samic otrzymujących DMBA – 75 raków, 10 gruczolakowłókniaków i 47 zmian rozrostowych gruczołów oraz 1/14 u zwierząt otrzymujących dihydrochlorek-4,4'-metylenodianiliny – 1 zmianę rozrostową gruczołów (*Griswold i in.* 1968). W ocenie ekspertów z IARC wyniki cytowanych badań mają wartość ograniczoną ze względu na małą liczbę zwierząt i wykonanie badań na zwierzętach tylko jednej płci.

Grupa szczurów licząca 8 samców i 8 samic otrzymywała przez 8 miesięcy MDA dożołądkowo w czterech lub pięciu dawkach w ilości 20 mg/zwierzę. Zwierzęta obserwowano aż do ich padnięcia. Po 18 miesiącach u jednego samca stwierdzono raka wątroby i guza podobnego do naczyńniaka w nerce. Po 24 miesiącach u jednej samicy stwierdzono gruczolaka macicy. U większości zwierząt stwierdzono zwłóknienie i zapalenie wątroby o różnym stopniu nasilenia (*Schoental* 1968). W ocenie ekspertów IARC wyniki przedstawionych badań mają jednak wartość ograniczoną ze względu na małą liczbę zwierząt i słabo udokumentowane warunki narażenia.

Szczurom podawano MDA w dawce 36 mg/dzień/kg m.c. przez 9 miesięcy. Nie obserwowano żadnych zmian nowotworowych u narażanych zwierząt (*Griswold i in.* 1968).

Pięciu samicom psów rasy beagle podawano „czysty” MDA oraz czterem samicom przez 8 miesięcy „techniczny” MDA (50% MDA i 50% wysokocząteczkowych analogów) w żelatynowych kapsułkach w jednorazowej dawce 70 mg, 3 razy na tydzień przez okres od 3 do 7 lat. Całkowita dawka „czystego” MDA, którą otrzymały zwierzęta, wynosiła 5000 ÷ 6260 mg/kg m.c., natomiast „technicznego” MDA – 4000 ÷ 6250 mg/kg m.c. Między 4. a 7. rokiem prowadzenia badań w grupie otrzymującej „czysty” MDA przeżył tylko jeden pies, natomiast w grupie otrzymującej techniczny MDA przeżyły trzy psy. Nie obserwowano zmian nowotworowych w wątrobie i w pęcherzu moczowym w obu grupach zwierząt (*Deichmann i in.* 1978).

W obu opisanych badaniach nie ma obserwacji działania rakotwórczego MDA, co mogło być spowodowane zbyt krótkim okresem narażenia i krótkim czasem obserwacji po narażeniu, a także zbyt małą liczbą zwierząt (9 psów) lub testowaniem tylko jednej dawki związku. W ocenie ekspertów z IARC wyniki cytowanych badań mają wartość ograniczoną ze względu na małą liczbę zwierząt i słabo udokumentowane warunki narażenia.

Samcom i samicom szczurów rasy Wistar (po 25 zwierząt w grupie, wieku zwierząt nie podano) podawano iniekcje podskórne MDA w dawce od 30 do 50 mg/kg m.c. w soli fizjologicznej przez 705 dni, z przerwami jedno- lub trzytygodniowymi. Całkowita dawka MDA wynosiła 1400 mg/kg m.c. Przeżywalność zwierząt w grupie badanej wynosiła 970 dni dla samców i 1060 dni dla samic w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej – 1007 dni. U zwierząt otrzymujących MDA stwierdzono 29 guzów łagodnych o różnym umiejscowieniu i 33 guzy złośliwe (nie ustalono guzów typu histologicznego) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej, w której obserwowano wystąpienie 15 łagodnych i 16 złośliwych guzów. Grupa ekspertów z IARC uznała, że badanie nie zostało przeprowadzone we właściwy sposób (*Steinhoff, Grundmann* 1970).

Myszom 12-tygodniowym, samcom szczepu B6C3F1 (po 25 osobników w grupie), podawano MDA w dawce 25 lub 57 mg/kg/dzień z wodą do picia przez 103 tygodnie. Samice w tych samych warunkach narażenia otrzymywały MDA w dawce 19 lub 43 mg/kg/dzień. Po zakończeniu doświadczenia przeżywalność zwierząt wynosiła: 40/50 (80%) w grupie kontrolnej, 39/50 (78%) w grupie samców otrzymujących MDA w dawce 25 mg/kg i 32/50 (64%) w grupie samców otrzymujących MDA w dawce 57 mg/kg oraz 38/50 (76%) w grupie samic otrzymujących MDA w dawce 19 mg/kg i 34/50 (74%) w grupie samic otrzymujących MDA w większej dawce (43 mg/kg/dzień). Stwierdzono istotny wzrost częstości występowania gruczolaka tarczycy u zwierząt otrzymujących MDA w większej dawce (samce – 57 mg/kg, samice – 43 mg/kg): 0/47 – kontrola, 16/49 (33%) u samców, 13/50 (26%) u samic ( $p < 0,001$ ). Natomiast w mniejszych dawkach (samce – 25 mg/kg, samice – 19 mg/kg) wartości te wynosiły odpowiednio: 0/50 – grupa kontrolna, 3/49 (6%) u samców, 1/47 (2%) u samic ( $p < 0,001$ ). Stwierdzono, zależną od dawki MDA, zmianę rozrostową komórek pęcherzykowatych tarczycy u obu płci. Po większej dawce MDA wynoszącej 43 mg/kg/dzień u 2/50 samic stwierdzono raka pęcherzykowego tarczycy. Wzrost częstości występowania gruczolaka wątroby obserwowano tylko u samic: 3/50 (6%) – grupa kontrolna, 9/50 (18%) o mniejszej dawce (19 mg/kg) i 12/50 (24%) o większej dawce (43 mg/kg), ( $p = 0,01$ ). Częstość występowania raka wątroby u samców wynosiła: 10/49 (20%) – grupa kontrolna, 33/50 (66%) po mniejszej dawce MDA i 29/50 (58%) po większej dawce; u samic: 1/50 (2%) – grupa kontrolna, 6/50 (12%) po mniejszej dawce oraz 11/50 (22%) po większej dawce ( $p = 0,002$ ), (NTP 1983).

Samcom szczurów rasy Fischer 344 (50 osobników w grupie) podawano MDA w dawce 9 lub 16 mg/kg/dzień z wodą do picia przez dwa lata. Samice w tych samych warunkach narażenia otrzymywały MDA w dawce 10 lub 19 mg/kg/dzień. Częstość występowania raka pęcherzykowego tarczycy u samców wynosiła 0/49 – grupa kontrolna, 0/47 po mniejszej dawce (9 mg/kg/dzień) i 7/48 po większej dawce (16 mg/kg/dzień). Wzrost częstości występowania guzków nowotworowych w wątrobie obserwowano tylko u samców: 1/50 – grupa kontrolna, 12/50 po mniejszej dawce (9 mg/kg/dzień) i 25/50 po większej dawce (16 mg/kg/dzień). Stwierdzono istotny wzrost częstości występowania gruczolaka tarczycy u samic: 0/47 – grupa kontrolna, 2/47 po mniejszej dawce (10 mg/kg/dzień) i 17/48 po dawce większej (19 mg/kg/dzień). Częstość występowania gruczolaka z komórek pęcherzykowych tarczycy u samic wynosiła: 0/47 – grupa kontrolna, 3/47 po mniejszej dawce (10 mg/kg/dzień) i 6/48 po dawce większej (19 mg/kg/dzień), (Lamb i in. 1986). Wyniki opisanych badań przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4.**

**Częstość występowania nowotworów u myszy i szczurów narażanych *per os* na 4,4'-metylonodianilinę (NTP 1983; Lamb i in. 1986)**

Gatunek, szczep, płeć	Liczba zwierząt	Dawka, mg/kg/dzień	Czas narażenia	Umiejscowienie nowotworu: liczba zwierząt z nowotworami/liczba zwierząt badanych					
				rak pęcherzykowy tarczycy	gruczolak tarczycy	gruczolak komórek pęcherzykowatych tarczycy	rak wątroby	gruczolakoraki wątroby	guzki nowotworowe w wątrobie
Myszy B6C3F1, Samce	50 50 50	0 25 57	103 tygodnie		0/47 3/49 16/49		10/49 33/50 29/50		



Gatunek, szczepek, płeć cd. tab. 4.	Liczba zwierząt	Dawka, mg/kg/dzień	Czas narażenia	Umiejscowienie nowotworu: liczba zwierząt z nowotworami/liczba zwierząt badanych					
				rak pęcherzykowy tarczycy	gruczolak tarczycy	gruczolak komórek pęcherzykowatych tarczycy	rak wątroby	gruczolakoraki wątroby	guzki nowotworowe w wątrobie
Myszy B6C3F1, samice	50 50 50	0 19 43	103 tygodnie		0/47 1/47 13/50		1/50 6/50 11/50	3/50 9/15 12/50	
Szczury Fischer 344, samce	50 50 50	0 9 16	2 lata	0/49 0/47 7/48					1/50 12/50 25/50
Szczury Fischer 344, samice	50 50 50	0 10 19	2 lata		0/47 2/47 17/48	0/47 3/47 6/47			

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) uznała 4,4'-metylenodianilinę za czynnik przypuszczalnie rakotwórczy dla ludzi (grupa 2B). W opinii Grupy Roboczej z IARC istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego MDA u zwierząt (gryzonie), u których związek ten indukował nowotwory wątroby i tarczycy.

#### **Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość**

Wstrzyknięcie do zarodka kurzego 0,05 ml 10-procentowego roztworu 4,4'-metylenodianiliny w etanolu spowodowało zmniejszenie do 30% wylęgania kurcząt i wady rozwojowe u ponad 90% zwierząt, które przeżyły narażenie (*McLaughlin* i in. 1963).

U szczurów, którym podawano *per os* przez 5 ÷ 14 dni MDA w dawce 110 ÷ 146 mg/kg, obserwowano przerost macicy (*Tullner* 1960). Doświadczenia *Lamba* (1986) nie potwierdziły tych wyników. Narażenie na podobną dawkę MDA nie wywołało takich zmian po 13 tygodniach narażenia. Mniejsze dawki nie wywołały podobnych zmian nawet po 103 tygodniach.

Przerost śluzówki macicy obserwowano u samic psów rasy beagle otrzymujących MDA w pojedynczej dawce 2,7 mg/kg/dzień przez 54 miesiące (*Deichmann* i in. 1978).

Przedstawione wyniki badań na zwierzętach nie upoważniają do zaliczenia MDA do związków mających wpływ na rozrodczość.

### **TOKSYKOKINETYKA**

#### **Wchłanianie i rozmieszczenie**

4,4'-Metylenodianilina może wchłaniać się do organizmu człowieka przez drogi oddechowe, z przewodu pokarmowego i przez skórę. Nie ma ilościowej oceny wchłaniania tego związku poszczególnymi drogami.

Przeprowadzono monitoring biologiczny narażenia zawodowego na MDA 411 pracowników zatrudnionych w zakładach przemysłowych w Wielkiej Brytanii. Pracownicy byli narażeni na MDA przez układ oddechowy (wielkości narażenia nie podano). W moczu pracowników oznaczono stężenie MDA po zakończeniu zmiany roboczej. Poziom MDA w moczu osób narażonych był wyższy tuż po zakończeniu zmiany roboczej niż oznaczony następnego dnia. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że MDA jest szyb-

ko wchłaniana w drogach oddechowych, osiągając największe stężenie w moczu osób narażonych tuż po zakończeniu zmiany roboczej (Cocker i in. 1994).

U 33 pracowników narażonych na MDA o małych stężeniach  $< 0,02 \text{ mg/m}^3$  (dozymetria indywidualna) stwierdzono obecność MDA w moczu (stężenie MDA w moczu nie podano). W próbkach moczu czterech pracowników oznaczono ponadto metabolit MDA: *N*'-acetylo-metylenodianilinę. W próbkach krwi pobranych od pracowników stwierdzono obecność adduktów MDA z hemoglobina (Schütze i in. 1995).

Szybkość wchłaniania MDA przez skórę była oceniana w badaniach na mężczyznach, którym na skórę przedramienia наносzono na 1 h MDA w izopropanolu (stężenie MDA nie podano). Po zakończeniu narażenia ustalono, że 28% podanej dawki MDA wchłonęło się przez skórę. Największe stężenie MDA w osoczu krwi obserwowano po 3 ÷ 4 h od rozpoczęcia narażenia, a następnie ulegało ono zmniejszeniu (Brunmark i in. 1995).

Przeprowadzono również badania wchłaniania MDA przez skórę ludzką w warunkach *in vitro*. Po naniesieniu MDA na skórę bez opatrunku (dawki MDA nie podano) 13% podanej dawki oznaczono w medium hodowlanym po 72 h od podania. Jeżeli na skórę nałożono opatrunek, 33% podanej dawki MDA oznaczono w medium hodowlanym po 72 h od nałożenia związku. Po zakończeniu doświadczenia stwierdzono, że 25 ÷ 58% dawki MDA pozostało na skórze. W konkluzji autorzy podali, że nieprawidłowe stosowanie środków ochrony indywidualnej, np. rękawic, może być przyczyną wzmożonego wchłaniania MDA przez skórę (założenie rękawic po pierwszym kontakcie z substancją), (Hotchkiss i in. 1993).

Szczurom наносzono MDA znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$  na skórę boku w roztworze wodnoetanolowym w dawce 2 lub 20 mg/kg m.c. pod opatrunek na 6; 24 lub 96 h. Po 6 h od podania 12% radioaktywności oznaczono w moczu, kale, przewodzie pokarmowym i tkankach; 62% MDA  $^{14}\text{C}$  usunięto ze skóry wodą z mydłem, a 30% pozostało w miejscu narażenia. Po 24 h stwierdzono 27% znakowanego MDA w moczu, kale, przewodzie pokarmowym i tkankach; 52% MDA  $^{14}\text{C}$  usunięto ze skóry wodą z mydłem, a 25% pozostało w miejscu наносzenia. Po 96 h 55% radioaktywności znajdowało się w moczu, kale, przewodzie pokarmowym i tkankach; 25% radioaktywności usunięto wodą, a 26% pozostało w miejscu, w którym наносzono znakowany związek. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że MDA pozostawała w miejscu наносzenia i wchłaniała się do organizmu, nawet po próbie usunięcia jej ze skóry. Poziom radioaktywności w moczu, kale, przewodzie pokarmowym i tkankach był wyższy u osobników, którym наносzono MDA w większej dawce (20 mg/kg m.c.). Pomiar poziomu radioaktywności wykazały, że głównym miejscem gromadzenia się znakowanego związku były: układ pokarmowy, wątroba, tarczyca i nerki (El-Hawari i in. 1986).

Świnkom morskim наносzono na skórę pod opatrunek MDA znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$  w roztworze wodnoetanolowym na 6; 24 lub 96 h. Następnie po 6 h od podania 3,5% podanej dawki MDA oznaczono w moczu, kale, przewodzie pokarmowym i tkankach, 81% usunięto ze skóry wodą z mydłem, a 11% pozostało w miejscu наносzenia. Po 96 h w moczu, kale, przewodzie pokarmowym i tkankach wykryto 30% radioaktywności (El-Hawari i in. 1986).

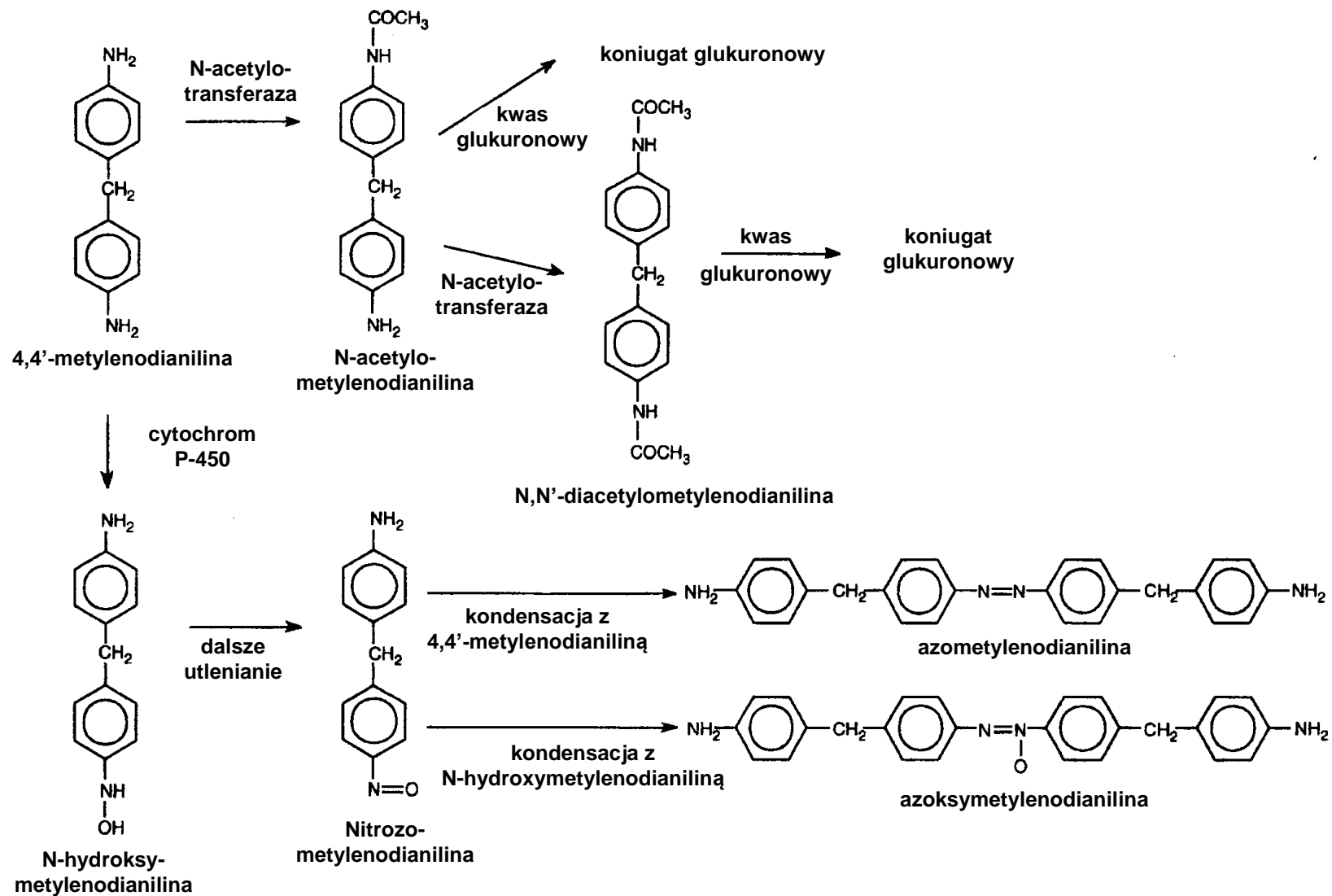
Nie ma dokładnych danych na temat rozmieszczenia MDA w organizmie człowieka.

## Metabolizm

Na podstawie metabolizmu związków o podobnej strukturze Farmer i Bailey (1989) zaproponowali szlak przemian metabolicznych 4,4'-metylenodianiliny w organizmie człowieka. MDA może być utleniana przez system monoooksydaz cytochromu P-450 do *N*-hydroksymetylenodianiliny. Reakcja ta może prowadzić do powstawania potencjalnie toksycznych pochodnych, które mogą przyłączyć się do makromolekuł komórkowych. *N*-hydroksymetylenodianilina może ulegać dalszym procesom utleniania do nitrozometylenodianiliny,

która po sprzężeniu z glutationem może być wydalana z moczem. Szlak głównych przemian metabolicznych MDA przedstawiono na rysunku 1.

Drugim typem reakcji, jakim może ulegać w organizmie MDA, jest reakcja acetylacji 4,4'-metylenodianiliny do *N*-acetylmetylenodianiliny i *N,N'*-diacetylmetylenodianiliny. Metabolity te oznaczano w moczu pracowników narażonych na MDA (*Robert i in.* 1995).



Rys. 1. Główne szlaki przemian metabolicznych 4,4'-metylenodianiliny (Kajbaf i in. 1992; Cocker i in. 1986a; 1994)

*N*-acetylmetylenodianilinę oznaczono w moczu szczurów, którym MDA podawano *per os* (Tanaka i in. 1985), a także w moczu osób zawodowo narażonych na związek (Cocker i in. 1986a, 1994; Farmer, Bailey 1989). Ta droga przemian MDA prowadzi do powstania acetylowanych metabolitów, które nie mają działania mutagennego (detoksykacja), (Cocker i in. 1986a, 1994; Tanaka i in. 1985).

W badaniach *in vitro* przy użyciu frakcji mikrosomalnej wątroby królika oznaczono trzy metabolity MDA: azodifenylometan, azoksydifenylometan i 4-nitrozo-4'-aminodifenylometan (Kajbaf i in. 1992).

## Wydalanie

U pracowników narażonych inhalacyjnie na pyły MDA (stężenie MDA nie podano) oznaczono w moczu 4,4'-metylenodianilinę o stężeniu 100 nmol/mmol kreatyniny (Cocker i in. 1986a).

W badaniach Schütze i in. (1995) w moczu pracowników narażonych inhalacyjnie na MDA o prawdopodobnie małych stężeniach oznaczono 4,4'-metylenodianilinę o stężeniu  $0,013 \div 2,76$  nmol/L. Stężenie metabolitu MDA *N*'-acetylmetylenodianiliny w moczu wynosiło  $0,045 \div 23,4$  nmol/L.

Dalene i in. (1995) opisali przypadek siedmiu kobiet zawodowo narażonych na MDA, głównie przez skórę. MDA była stosowana jako czynnik utwardzający w żywicach epoksydowych. Badanie przeprowadzono w czasie czterech dni roboczych i dwóch dni wolnych od pracy. Szybkość wydalania MDA z moczem wynosiła  $0 \div 90$   $\mu$ mol/h i była mniejsza po dniach wolnych niż po czterech dniach pracy. Dzielne wydalanie MDA z moczem wynosiło podczas dnia pracy  $0,04 \div 1,2$   $\mu$ mol/dzień, natomiast podczas dni wolnych od pracy –  $0,005 \div 0,51$   $\mu$ mol/dzień. Stwierdzono liniową korelację między wydalaniem MDA z moczem i stężeniem związku we krwi.

Półokres wydalania MDA z moczem wynosił  $4,6 \div 11$  h po naniesieniu związku ochotnikom na skórę pod opatrunek na 1 h. Okres półtrwania MDA w osoczu wynosił  $9,2 \div 19$  h (Brunmark i in. 1995).

Ilościowe dane dotyczące wydalania MDA z moczem i kałem otrzymano na podstawie wyników badań na szczurach, świnkach morskich i małpach, którym nanoszono na skórę związek znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$  w dawce 2 lub 20 mg/kg m.c. pod opatrunek na 6; 24 lub 96 h.

U szczurów 6 h po podaniu 2,5% radioaktywności oznaczano w moczu, a 0,04% w kale; 24 h po podaniu wartości te wynosiły odpowiednio: 20 i 2,3%, natomiast 96 h po podaniu: 43 i 10%. Poziom oznaczonej radioaktywności w moczu i kale szczurów był niezależny od dawki. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że MDA u szczurów jest głównie wydalana z moczem.

U świnek morskich 6 h po podaniu MDA w dawce 2 mg/kg m.c. 0,35% radioaktywności oznaczano w moczu, a w kale – 0,1%, natomiast 24 h po podaniu wartości te wynosiły odpowiednio – 7,8 i 5,7%, a po 96 h – 10,5 i 17,6%. Rozkład radioaktywności w moczu i kale świnek morskich po podaniu MDA w dawce 20 mg/kg m.c. był podobny i 96 h po podaniu związku wynosił odpowiednio – 2,8 i 3,6%. W odróżnieniu od szczurów, u świnek morskich MDA była wydalana z organizmu zarówno z moczem, jak i z kałem.

Małpom nanoszono MDA w dawce 2 lub 20 mg/kg m.c. na skórę pod opatrunek tylko na 24 h. Zbiórkę moczu i kału prowadzono przez 168 h po podaniu związku. Po 168 h od podania 18,8% radioaktywności oznaczano w moczu, a 1,9% w kale, co świadczy, że MDA u małp była wydalana głównie z moczem.

Szczurom, świnkom morskim i małpom podawano związek znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$  w jednorazowej iniekcji dożylniej w dawce 2 mg/kg m.c.

U szczurów oznaczona radioaktywność (jako procent podanej dawki) w moczu i kale wynosiła odpowiednio:

- po 6 h – 55 i 0,3%

- po 24 h – 67,4 i 21,8%
- po 96 h – 67 i 31%.

U świnek morskich szczyt wydalania MDA z organizmu wystąpił 48 h po podaniu dożylnym związku i wynosił 34% radioaktywności w moczu i 51% w kale.

U małą większość dawki (79%) została wydalona z moczem w ciągu 48 h po podaniu, natomiast w kale oznaczono w tym czasie 6,5% radioaktywności.

Na podstawie wyników otrzymanych po przeprowadzeniu badań stwierdzono, że MDA u szczurów i małą była wydalana z organizmu głównie z moczem, a u świnek morskich z kałem (*El-Hawari* i in. 1986).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego 4,4'-metylenodianiliny nie został dokładnie poznany.

Docelowym narządem działania toksycznego MDA zarówno dla ludzi, jak i zwierząt jest wątroba (*Bailie* i in. 1993; 1994; *Hagiwara* i in. 1993; *Kanz* i in. 1992; *Kopelman* i in. 1966; *Schmidt* i in. 1980). W przypadku zwierząt narządem docelowym może być również tarczyca (*Fukushima* i in. 1981; *Hiasa* i in. 1984; *Tsuda* i in. 1987).

Mechanizm działania toksycznego MDA na wątrobę jest prawdopodobnie następstwem powstania reaktywnych metabolitów, które uszkodzają komórki wątroby (*Lamb* i in. 1986).

Mechanizm działania toksycznego na tarczycę nie został do końca poznany. MDA indukuje niewielki spadek aktywności hormonów  $T_3$  i  $T_2$  w surowicy szczurów (*Hiasa* i in. 1984). Mała aktywność  $T_3$  i  $T_2$  jest bodźcem do wydzielania hormonu tyreotropiny (TSH), a ten z kolei wywołuje zwiększenie tempa podziału komórek i powiększenie tarczycy (wole).

Mechanizm działania rakotwórczego MDA nie został poznany. *Lamb* stwierdził (1986), że działanie rakotwórcze MDA na wątrobę może być związane z tworzeniem reaktywnym metabolitów pośrednich, które mogą tworzyć addukty z DNA. Na podstawie wyników badań działania mutagennego MDA wykazano, że może to być zupełnie inny mechanizm, gdyż MDA działała mutagenie również bez udziału aktywacji metabolicznej.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Po podaniu 4,4'-metylenodianiliny łącznie z 4,4'-diaminodifenylometanem i 4-acetyloamino-fenolem nie stwierdzono zmian nowotworowych w wątrobie, nerkach i pęcherzu moczowym u samców szczurów rasy F344 (*Fukushima* i in. 1981).

4,4'-Metylenodianilina podawana łącznie z 2-acetyloaminofluorenem, 3'-metylo-4-dimetyloaminoazobenzenem i dietylonitrozoaminą indukowała powstawanie nowotworów nerek u szczurów (*Tsuda* i in. 1987).

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

4,4'-Metylenodianilina jest związkiem o działaniu hepatotoksycznym. W piśmiennictwie znaleziono nieliczne doniesienia na temat ostrego zatrucia MDA u ludzi. Następstwem ostrego zatrucia u ludzi był stan zapalny dróg żółciowych w przestrzeniach bramnych wątroby i różnego stopnia uszkodzenia wątroby (*Kopelmann* 1966a).

Głównym objawem działania toksycznego MDA na ludzi w warunkach narażenia przewlekłego jest uszkodzenie wątroby (*Bastian 1984; Williams 1974; McGill i Motto 1974*). W doniesieniach opisujących zatrucia ostre i przewlekłe u ludzi nie ma danych dotyczących dawek MDA.

Skutkami krytycznym u zwierząt w warunkach ostrego i powtarzanego narażenia na MDA są zmiany w: wątrobie, tarczycy, nerkach i narządzie wzroku.

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia na MDA w odniesieniu do zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 2. i 3., a wartości LOAEL i NOAEL MDA ustalone w badaniach na szczurach i myszach przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5.**

**Wartości LOAEL i NOAEL 4,4'-metylenodianiliny ustalone na podstawie wyników badań na szczurach i myszach (ATSDR 1998)**

Gatunek zwierzęcia	Czas narażenia i droga podania	Wartość NOAEL, mg/kg m.c.	Wartość LOAEL, mg/kg m.c.	Skutek krytyczny
Szczury	jednorazowo, dożołądkowo		25	wzrost względnej masy wątroby oraz aktywności aminotransferazy alani- nowej w surowicy krwi
Szczury	8 tygodni, z paszą		100	zmiany w wewnątrzwątrobowych drogach żółciowych i wole tarczycy
Szczury	12 tygodni, dożołądkowo	8,3		brak zmian w wątrobie i śledzionie
Szczury	13 tygodni, z wodą do picia	35		brak zmian w tarczycy
Myszy	13 tygodni, z wodą do picia	58		brak zmian w śledzionie, tarczycy i węzłach chłonnych
Szczury	8 do 40 tygodni, z paszą		83	zmiany w wewnątrzwątrobowych drogach żółciowych, wzrost wzglę- dnej masy wątroby, spadek masy ciała o 40%
Szczury	103 tygodnie, z wodą do picia	20		brak zmian w tarczycy u samców

Na podstawie wyników badań *in vitro* i *in vivo* na organizmach prokariotycznych i eukariotycznych wykazano, że MDA ma zdolność wywoływania uszkodzeń genetycznych (*Darby i in. 1978; Andersen i in. 1980; Gałkiewicz i in. 1980; Parodi i in. 1981; McCarthy i in. 1982; Rao i in. 1982; Shimizu i in. 1982; Ho i in. 1978; 1979*).

W badaniach działania rakotwórczego MDA stwierdzono występowanie nowotworów wątroby i tarczycy u szczurów i myszy obu płci, którym związek podawano *per os* w dawkach 9 ÷ 43 mg/kg/dzień przez 2 lata.

W Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznano MDA za czynnik przypuszczalnie rakotwórczy dla ludzi (grupa 2B).

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

### Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce nie ustalono dotąd wartości NDS 4,4'-metylenodianiliny. Zestawienie istniejących normatywów higienicznych omawianego związku w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 6. W światowych wykazach normatywów higienicznych w większości państw dopuszczalne stężenia MDA ustalono na poziomie 0,8 mg/m<sup>3</sup>. W Irlandii i Wielkiej Brytanii za wartość TLV MDA przyjęto stężenie 0,08 mg/m<sup>3</sup>, a w Japonii – 0,4 mg/m<sup>3</sup>. Również w OSHA przyjęto za wartość PEL MDA stężenie 0,081 mg/m<sup>3</sup> i zaliczono związek do grupy rakotwórczych bez przydzielenia go do konkretnej podgrupy. Natomiast w NIOSH zaliczono MDA do grupy związków o potencjalnym działaniu rakotwórczym i ustalono jedynie możliwe najmniejsze stężenie (LFC) wynoszące 0,03 mg/m<sup>3</sup> (Guide... 2002).

**Tabela 6.**

**Wartości normatywów higienicznych 4,4'-metylenodianiliny w poszczególnych państwach** (za RTECS 2002; ACGIH 2002)

Państwo/organizacja/ instytucja	Rok ustanowienia	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup>	Uwagi
Australia	1993	0,8	–	Skin, Ca
Austria	1999	–	–	Ca*, Skin,
Belgia	1993	0,81	–	Ca*
Dania	1999	0,8	–	–
Holandia	1999	0,8	–	Ca*
Irlandia	–	0,081	–	Ca*, Skin
Japonia	1999	0,4	–	Skin, Ca
Norwegia	1999	0,8	–	–
Niemcy	1999	0,1 (TRK)	–	Skin, Ca
Szwajcaria	1999	0,81	–	Ca*, Skin
USA:				
– ACGIH	1996	0,81	–	A3, Skin
– NIOSH	1999	0,03 (LFC – możliwie najmniejsze stężenie)	–	Ca
– OSHA	1999	0,081	0,81	Ca*
Wielka Brytania	1993	0,081		Ca*, Skin

Skin – substancja wchłania się przez skórę.

Ca\* – związek rakotwórczy.

Ca – związek prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi.

A3 – związek o udowodnionej rakotwórczości dla zwierząt i niepotwierdzonej rakotwórczości dla ludzi.

Podstawą ustalenia przez ACGIH wartości TLV wynoszącej 0,81 mg/m<sup>3</sup> były wyniki badań *McGill i Motto* (1974) pracowników narażonych na MDA, głównie przez skórę, pod-



czas produkcji materiałów izolacyjnych, a także wyniki badań pracowników zakładów Dow Chemical Company obejmujących 26-letni okres narażenia. W badaniach *Swanka* (1977) nie stwierdzono podwyższonego ryzyka zachorowania i umieralności z powodu chorób nowotworowych pracowników narażonych na MDA o średnim stężeniu wynoszącym  $0,2 \div 3,2 \text{ mg/m}^3$ . Na podstawie otrzymanych wyników badań przyjęto stężenie  $0,81 \text{ mg/m}^3$  za wartość TLV z oznakowaniem związku informacją o wchłanianiu przez skórę.

Eksperti z Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznali MDA za związek przypuszczalnie rakotwórczy dla ludzi – grupa 2B.

### Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Podsumowując wyniki badań epidemiologicznych, należy stwierdzić, że dowody działania rakotwórczego MDA na człowieka są ograniczone. W opinii IARC MDA należy zaliczyć do substancji, co do których istnieje wystarczający dowód działania rakotwórczego u zwierząt. Narażenie szczurów i myszy na MDA drogą pokarmową prowadzi do wzrostu częstości występowania nowotworów wątroby i tarczycy.

Biorąc pod uwagę wyniki badań na szczurach, na których podstawie ustalono wartość NOAEL MDA wynoszącą  $8,3 \text{ mg/kg/dzień}$  (narażenie 12-tygodniowe, brak zmian w wątrobie i śledzionie), obliczono równoważne dla człowieka stężenie tego związku w powietrzu, korzystając ze wzoru:

$$D_h = D_w \cdot W_h / V_h,$$

gdzie:

- $D_h$  = równoważne stężenie MDA w powietrzu dla człowieka
- $D_w$  = dawka podana szczurom *per os*
- $W_h$  = masa ciała człowieka (70 kg)
- $V_h$  = objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h ( $10 \text{ m}^3$ ), a zatem:

$$D_h = (8,3 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}) / 10 \text{ m}^3 = 58,1 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyznaczenia wartości NDS MDA zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$ , współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi
- $B = 2$ , współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania związku inną niż inhalacyjna
- $C = 2$ , współczynnik przejścia z badań toksyczności podprzewlekłych do badań długoterminowych
- $D = 1$ , współczynnik związany z zastosowaniem wartości NOAEL
- $E = 5$ , współczynnik modyfikacyjny wynikający z powstawania w procesie przemian metabolicznych reaktywnych metabolitów pośrednich, które mogą tworzyć addukty z DNA działania mutagennego związku oraz rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych. Po podstawieniu wartości do wzoru obliczamy wartość NDS:

$$\text{NDS} = 58,1 \text{ mg/m}^3 / (2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 5) = 1,45 \text{ mg/m}^3.$$

Podstawą ilościowej oceny ryzyka związanego z narażeniem na MDA były wyniki dwuletniego badania NTP (1983), w którym szczurom i myszom podawano MDA w wodzie do picia. Na podstawie źródłowych danych zbudowano model wykładniczy i model liniowy dla każdego gatunku zwierząt i płci. Wzrost częstości występowania nowotworu w zależności od dawki stwierdzono dla raka pęcherzykowego tarczycy. Występowanie raka tarczycy u lu-

dzi można wiązać ze strukturą chemiczną MDA, gdyż swoją budową jest on zbliżony do hormonu tarczycy – trójiodotyroniny.

Dane źródłowe oraz współczynniki modeli wraz z oceną dopasowania do danych empirycznych przedstawiono w tabelach 7. i 8.

**Tabela 7.**

**Wyniki doświadczenia National Toxicology Program narażania szczurów i myszy obu płci na 4,4'-metylenodianilinę w wodzie do picia oraz rezultaty dopasowania modeli dawka-odpowieź**

Szczury				Myszy			
Samce		samice		samce		samice	
Dawka MDA, mg/kg·dzień	liczba zwierząt z rakiem tarczycy/ liczba zwierząt w grupie	dawka MDA, mg/kg·dzień	liczba zwierząt z rakiem tarczycy/ liczba zwierząt w grupie	dawka MDA, mg/kg·dzień	liczba zwierząt z rakiem tarczycy/ liczba zwierząt w grupie	dawka MDA, mg/kg·dzień	liczba zwierząt z rakiem tarczycy/ liczba zwierząt w grupie
0	1/49	0	0/47	0	0/47	0	0/50
9	4/47	10	4/47	25	3/49	19	1/47
16	10/48	19	19/48	57	16/49	43	13/50
$q_0 = 0,0206$ $q_1 = 0,000237$ $q_2 = 0,000817$ $\chi^2 = 0$ st. sw. 0  $q_1^* = 0,01726$		$q_0 = 0$ $q_1 = 0$ $q_2 = 0,001268$ $\chi^2 = 0,6855$ st. sw. 2 $p = 0,710$ $q_1^* = 0,01488$		$q_0 = 0$ $q_1 = 0$ $q_2 = 0,0001178$ $\chi^2 = 0,087$ st. sw. 2 $p = 0,957$ $q_1^* = 0,005247$		$q_0 = 0$ $q_1 = 0$ $q_2 = 0,0001448$ $\chi^2 = 1,030$ st. sw. 2 $p = 0,597$ $q_1^* = 0,00395$	

**Tabela 8.**

**Stężenia 4,4'-metylenodianiliny w powietrzu środowiska pracy (stężenia dla ludzi) odpowiadające różnym poziomom ryzyka w obu dopasowanych modelach dawka-odpowieź**

Ryzyko	Szczury				Myszy			
	samce		samice		Samce		Samice	
	model wykładn.	model liniowy	model wykładn.	model liniowy	model wykładn.	model liniowy	model wykładn.	Model liniowy
0,01	11,4	1,94	7,8	1,87	14,3	2,97	12,3	3,74
0,001	3,3	0,19	2,5	0,19	4,5	0,30	3,9	0,37
0,0001	0,8	0,02	0,8	0,02	1,4	0,03	1,23	0,04

Dla poziomu ryzyka  $10^{-3}$  stężenie MDA w powietrzu środowiska pracy powinno wynosić  $2,5 \text{ mg/m}^3$ , natomiast dla poziomu ryzyka  $10^{-4}$  –  $0,8 \text{ mg/m}^3$ .

Istniejące różnice w wartościach normatywów higienicznych MDA mogą wynikać z niewyjaśnionego do końca mechanizmu działania rakotwórczego związku. Przypuszcza się, że działanie rakotwórcze MDA na wątrobę może być związane z tworzeniem reaktywnym metabolitów pośrednich, które mogą tworzyć addukty z DNA. Wyniki badań działania mutagennego MDA wskazują, że może to być zupełnie inny mechanizm, gdyż MDA działała mutagenie również bez udziału aktywacji metabolicznej.

Biorąc pod uwagę wyniki badań na szczurach, ilościową ocenę ryzyka działania rakotwórczego MDA, niewyjaśniony mechanizm działania rakotwórczego związku oraz dużą rozbieżność w normatywach higienicznych ustalonych w innych państwach, zaproponowano, aby wartość NDS 4,4'-metylenodianiliny wynosiła 0,08 mg/m<sup>3</sup>.

Ze względu na fakt, że skóra stanowi istotną drogę narażenia (wartość medialnej dawki śmiertelnej po podaniu substancji na skórę królika wynosi 200 mg/kg) proponuje się oznakowanie substancji literami „Sk” – substancja wchłania się przez skórę oraz literami „Rp” – substancja prawdopodobnie rakotwórcza dla ludzi. Nie ma podstaw do ustalenia wartości NDSch 4,4'-metylenodianiliny. Nie ma też podstaw do ustalania wartości DSB 4,4'-metylenodianiliny.

## **ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA**

*dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI*

*Instytut Medycyny Pracy*

*90-950 Łódź*

*ul. św. Teresy 8*

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na wątrobę. Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, A1AT i AspAT).

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na wątrobę i narząd wzroku. W zależności od wskazań badanie okulistyczne. Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, A1AT i AspAT).

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

### **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i narząd wzroku. W zależności od wskazań badanie okulistyczne. Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, A1AT i AspAT).

U w a g a

Lekarz, który przeprowadza badanie profilaktyczne, może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania dodatkowe, a także wyznaczyć krótszy termin

następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika czy osoby przyjmowanej do pracy.

### **Narządy (układy) krytyczne**

Wątroba.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Choroby przebiegające z żółtaczką i upośledzeniem funkcji wątroby. Choroby narządu wzroku (siatkówki i zaburzenia przezierności soczewek).

### **U w a g a**

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na opisywane zmiany w narządzie wzroku po doustnym zatruciu 4,4'-metylenodianiliną wskazana jest ocena narządu wzroku w trakcie badań okresowych i podczas ostatniego badania okresowego. Powyższe dane nie upoważniają do uznania narządu wzroku za narząd krytyczny dla narażenia zawodowego drogą inhalacyjną i przez skórę.

Według klasyfikacji IARC 4,4'-metylenodianilina jest czynnikiem przypuszczalnie rakotwórczym dla ludzi (grupa 2 B).

## **PIŚMIENNICTWO**

ACGIH (2000) Baza danych.

*Andersen M.* i in. (1980) Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scand. J. Work Environ. Health* 6, 221-226.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1998) Toxicological profile for methylenedianiline (<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp122-c2.pdf>)

*Bailie M.B., Mullaney T.P., Roth R.A.* (1993) Characterisation of acute 4,4'-methylenedianiline hepatotoxicity in the rat. *Environ. Health Perspect* 101 (2), 130-133.

*Bailie M.B.* i in. (1994) Methylene dianiline hepatotoxicity is not leukocyte – dependent. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 124 (1), 25-30.

*Bastian P.G.* (1984) Occupational hepatitis caused by methylenedianiline. *Med. J. Aust.* 141(8), 533-555.

*Brooks L.J., Neale J.M., Pieroni D.R.* (1979) Acute myocardialopathy following tripathway exposure to methylenedianiline. *J. Amer. Med. Assoc.* 242(14), 1527-1528.

*Brunmark P., Dalene M., Skarping G.* (1995) Gas chromatography negative ion chemical ionization mass spectrometry of hydrolyzed human urine and blood plasma for the biomonitoring of occupational exposure to 4,4'-metylenebisaniline. Lund, Department of Occupational and Environmental Medicine, University Hospital S-221 85.

*Cadler I.* i in. (1973) Nephrotoxicity and hepatotoxicity from substituted anilines. *Nephron* 10, 361.

CHEMINDEX, Canadian Centre for Occupational Health and Safety (2001).

CHEMINFO, Canadian Centre for Occupational Health and Safety (2001).

*Cocker J., Nutley B.P., Wilson H.K.* (1994) A biological monitoring assessment of exposure to methylene dianiline in manufactures and users. *Occup. Environ. Med.* 51(5), 19-522.

*Cragle D.L., Wells S.M., Tamkersley G.* (1992) An occupational morbidity study of population potential exposed to epoxy resins, hardners, and solvents. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 7 (12), 826-834.

*Dalene M., Skarping G., Brunmark P.* (1995) Assessment of occupational exposure to 4,4'-methylenedianiline by the anlysis of urine and blood samples. *Int. Arch Occup. Environ. Health* 67, 67-72.

*Darby T.D., Johnson H.J. & Northup S.J.* (1978) An evaluation of polyurethane for use as a medical grade plastic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46, 449-453.

*Deichmann W.B., MacDonald W.E., Coplan M.* (1978) MDA: 4-7Year feeding study. *Toxicology* 11,185-188.

*Du Pont* (1976a) Skin absorption studies in rabbits treated with MDA. Pathological and clinical effects of lo-day subacute study. Dot ID:878220289 (unpublished study).

*Du Pont* (1976b) Eye toxicity of aniline. MDA. Dot ID:878220284 (unpublished study).

EINECS (2001), (Komputerowa baza danych).

*El-Hawari M.* i in. (1986) Dermal absorption of (MDA) in rats, guinea pigs, and monkeys. Govt Report Announcements & Index (GRA&I), Issue 13.

*Farmer P.B., Bailey E.* (1989) Protein-carcinogen adducts in human dosimetry. *Arch. Toxicol. Suppl.* 13, 83-90.

*Fukushima S.* i in. (1979) Intrahepatic bile duct proliferation induced by MDA in rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48, 145-155.

*Fukushima S.* i in. (1981) Inhibitory effect of 4,4'-diaminodiphenylomethane o liver, kidney and bladder carcinogenesis in rats ingestion *N*-ethyl-*N*-hydroksyethylnitrosamine or *N*-butyl-*N*-(4-hydrokybutyl)nitrosamine. *Carcinogenesis* 2 (10), 145-155.

*Galkiewicz E.* i in. (1980) Effect of some chemicals compounds on induction of the reversion of histidine mutants of *Salmonelle typhimurium* (Pol.), *Med. Dośw. Mikrobiol.* 32, 243-251.

*Griswold D.P.* i in. (1968) The carcinogenicity of multiple intragastric doses of aromatic and heterocyclic nitro or amino derivatives in young female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res.* 28, 924-933.

Genium's Handbook of safety, health, and environmental (1999) Data for common hazardous substances. N.Y., Genium Publishing Corporation.

Guide to occupational exposure values (2002).

*Hagiwara A.* i in. (1993) Modifying influence of prior treatment with toxic agents on induction of pre-neoplastic and neoplastic lesions in a medium-term multi-organ carcinogenesis bioassay. *Teratogenesis Carcinog Mutagen.* 13 (6), 277-287.

*Hiasa Y.* i in. (1984) 4,4'-Diaminodiphenylomethane: promoting effect on the development of thyroid tumors in rats treated with *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *J. Natl. Cancer Inst.* 72 (2), 471-476.

*Ho T., Tipton S.C., Epler J.L.* (1978) Cytogenetic effects of *m*-phenyle diamine (MDPA) and MDA on human leucocytes in vitro (Abstract nr. 65). *In Vitro* 14, 350.

*Ho T.* i in. (1979) Comparative mutagenicity study of potentially carcinogenic industrial compounds (Abstract nr. Ea-10). *Environ. Mutagenesis* 1, 167-168.

*Hofmann HT.* i in.1(966) Zur Toxicant von MDA. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 253,47.

*Holland J.M.* i in. (1987) Test of carcinogenicity in mouse skin: methylenedianiline, *m*-phenylediamine, methylenedianiline, and diglicidylether of bisphenol – A. Govt. Reports Announcements&Index (GRA&I), Issue 23.

*Hotchkiss S.A.M., Hewitt P., Caldwell J.* (1993) Percutaneous absorption of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) and 4,4'-methylenedianiline through rat and human skin in vitro. *Toxicol. In Vitro* 7(2), 141-148.

HSDB (2001), (Baza danych).

IARC (1973) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to man. Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, *N*-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents. Lyon, WHO/IARC 79-85.

IARC (1985) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 39. Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers. Lyon, WHO/IARC 347-363.

*Joost Th., Heule F., de Boer J.* (1987) Contact Dermatitis. 16, 46-248.

*Kajbaf M.* i in. (1992) Identification of metabolites of 4,4'-methylenedianiline (methylene dianiline) using liquid chromatographic and mass spectrometric techniques. *J. Chromatogr.* 583 (1), 63-76.

*Kanz M.F.* i in. (1992) Methylene dianiline: acute toxicity and effects on biliary function. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 117 (1), 88-97.

*Kopelman H.* i in. (1966) The epping jaundice. *Brid. Med. J.* 1, 514-516.

*Kopelman H.* (1968) The epping jaundice after two years. *Postgraduate Med. J.* 44,78-80.

*Lamb J.* i in. (1986) Carcinogenesis studies of 4,4'-methylenedianiline dihydrochloride given in drinking water to F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. *J. Toxicol. Environ. Health* 18 (3), 325-337.

*Leong B.K.* i in. (1987) Retinopathy from MDA aerosols. *Fund Appl. Toxicol.* 9 (4), 645-658.

*Liss G.M., Guirguis S.S.* (1994) Follow-up of group of workers intoxicated with 4,4'-methylenedianiline. *Amer J. Ind. Med.* 26, 117-124.

*McCarthy D.J.* i in. (1982) Disposition and metabolism of the carcinogen reduced Michler's ketone in rats. *Cancer. Res.* 42, 3475-3479.

*McGill D.B., Motto J.D.* (1974) An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline. *New England J. Med.* 291, 278-282.

*McLaughlin J.* i in. (1963) The injection of chemicals into the yolk sac of fertile eggs prior to incubation as a toxicity test. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 5, 760-771.

*Miyamoto J.* i in. (1977) Experimental hepatic lesions and drug metabolizing enzymes in rats. *J. Pestic. Sci. (Nihon Noyakugaku Kaishi)* 2 (3), 257-270.

NTP, National Toxicology Program (1983) Carcinogenesis studies of 4,4'-methylenedianiline dihydrochloride in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (drinking water studies). U.S. Department of Health and Human Services. Technical Report No. 248.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1983) Hazard Evaluation and Technical Assistance Report 82-146-1388, Boeing Vertol Company, Philadelphia, PA. NTIS Pub. No. PB-85-179-323. Springfield, National Technical Information Service, VA.

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). (<https://www.cdc.gov/niosh/rtecs/by52c768.html>)

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002), (Baza danych).

*Parodi S.* i in. (1981) DNA – damaging activity in vitro and bacterial mutagenicity of 16 aromatic amines and azo derivatives, as related quantitatively to their carcinogenicity. *Carcinogenesis (LOND)* 2 (12), 1317-1326.

*Parodi S.* i in. (1983) Lack of correlation between the capability of inducing sister-chromatid exchanges in vitro and carcinogenic potency for 16 aromatic and azo derivatives. *Mutat. Res.* 108 (1-3), 225-238.

Pludro G. i in. (1969) Toxicological and chemical studies of some epoxy resins and hardens. I. Determination of acute and subacute toxicity of phthalic acid anhydride, 4,4'-diaminophenylmethane and of the epoxy resin: epiloxy GE-34. Acta Pol. Pharm. 26, 352-357.

Pośniak M. i in. (1999) Zagrożenia chemiczne w wybranych procesach technologicznych. Warszawa, CIOP.

Richardson M.L., Gangolli S. (1993) The dictionary of substances and their effects. Cambridge, Royal Society of Chemistry.

Rao T.K. (1982) Mutagenicity of 4,4'-methylenedianiline derivatives in the *Salmonella* histidine reversion assay. Arch. Toxicol. 49, 185-190.

Robert A., Ducos P., Francin J.M. (1995) Determination of urinary MDA and its acetylated metabolites by solid-phase extraction and HPLC analysis with UV and electrochemical detection. Int Arch. Occup. Environ. Health. 68, 44-51.

Rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 3 lipca 2002 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 129, poz. 1110.

Roy C.W., McSorley P.D., Syme I.G. (1985) Methylene dianiline: a new toxic cause of visual failure with hepatitis. Hum. Toxicol. 4 (1), 61-66.

RTECS (2002) Baza danych (dostępna również w internecie: <http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/xz3abf10.html>).

Sax N.J., Lewis R.J. (2000) Sax's Dangerous properties of industrial materials. 10<sup>th</sup> ed. New York, Van Nostrand Reinhold.

Schmidt P., Gohlke R., Just A. (1980) Combined action of hepatotoxic substances and increased environmental temperature on the liver of rats. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. 24 (3), 271-276.

Schoental R. (1968) Carcinogenic and chronic effects of 4,4'-diaminodiphenylmethane. An Epoxy Resin Hardener. Nature 219, 1162-1163.

Schütze D. i in. (1995) Biomonitoring of workers exposed to 4,4'-methylenedianiline or 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. Carcinogenesis 16, 573-582.

Selden A. i in. (1992) Methylene dianiline: assessment of exposure and cancer morbidity in power generator workers. Int. Arch. Occup. Environ. Health 63(6), 403-408.

Shimizu H. (1982) Mutagenicity of epoxy resin hardeners. Jpn. J. Ind. Health 24, 498-503.

Steinhoff D. & Grundmann E. (1970) Carcinogenic action of 4,4'-diaminodiphenylmethane and 2,4'-diaminodiphenylmethane (Ger.). Naturwissenschaften 57, 247-248.

Swank M.G. (1977) Report from the Dow Chemical Co, Midland, MI.

Swenberg J.A. (1981) Utilization of the alkaline elution assay as short-term test for chemical carcinogens. W: Stich H.F. & San R.H.C.: Short - Term tests for chemical carcinogens. New York, Springer 48-58.

Tanaka K. i in. (1985) Mutagenicity of *N*-acetyl and *N,N'*-diacetyl derivatives of 3 aromatic amines used as epoxy-resin hardeners. Mutat. Res. 143, (1-2), 11-15.

Tsuda H. i in. (1987) Inhibition of neoplastic development in rat liver, kidney, oesophagus and forestomach by 4,4'-methylenedianiline administration. Carcinogenesis. 8 (5), 719-722.

Tullner W.W. (1960) Endocrine effects of methylenedianiline in the rats, rabbit and dog. Endocrinology 66, 470-474.

Weisburger E.K. (1984) Neoplastic response of F344 rats and B6C3F1 mice to the polymer and dye-stuff intermediates, 4,4'-methylenebis (*N,N*-dimethyl)benzamine, 4,4'-oxydianiline, and 4,4'-methylenedianiline. J. Natl. Cancer Inst. 72,1457-1463.

*Williams S.V., Bryan J.A., Burk J.R.* (1974) Toxic hepatitis and methylenedianiline. *New England J. Med.* 291, 1256.

*Zylberszac S.* (1951) Action cirrhogene des diamino- diphenyles insolubles sur le foie rat *C. R. Soc. Biol.* 145, 136-138.

*MAŁGORZATA GOŁOFIT-SZYMCZAK*

### **4,4'-Methylenodianiline**

#### **A b s t r a c t**

4,4'-Methylenodianiline (MDA) are colourless to pale yellow crystalline tan flakes.

MDA has been used for the production of polyurethane, polyamides, azo dyes and elastomers. It is also use as an antioxidant and curative in rubber and corrosion inhibitors.

The major routes for occupational exposure to MDA are dermal, oral and inhalation.

CL<sub>50</sub> for MDA, following oral administration in the rat is 335 mg/kg to 830 mg/kg body weight and 200 mg/kg for rabbits after dermal treatment.

MDA is a hepatotoxic agent. Acute exposure of human to MDA results in liver damage, cholangitis and centrilobular cholestasis. Human effects after chronic exposure are: liver damage, elevated serum alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, glutamic oxaloacetic transaminase and bilirubin.

No case report or epidemiological study are available to evaluate the carcinogenicity of MDA to humans associated with accidental, intentional or occupational exposure to MDA. Carcinogenicity in rats and mice is well established.

Carcinogenic classification – IARC, group 2B – possibly carcinogenic to humans.

The Expert Group has recommended a TLV for 4,4'-methylenodianiline of 0.8 mg/m<sup>3</sup> and Skin notation – substance absorbed through the skin – and Ca – probably carcinogenic to human.