

# Mieszanka polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn i polichlorowanych dibenzofuranów

## Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1</sup>

### Mixture of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans

### Documentation of proposed values of occupational exposure limits(OELs)

prof. dr hab. Jadwiga Szymańska<sup>1)</sup>

<http://orcid.org/0000-0002-3320-008X>

dr Barbara Frydrych<sup>1)</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-9383-5319>

dr hab. Paweł Struciński, prof. NIZP-PZH<sup>2)</sup>

<https://orcid.org/0000-0001-6023-283X>

prof. dr hab. Wiesław Szymczak<sup>3)</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-4804-1368>

dr Agnieszka Hernik<sup>2)</sup>

<https://orcid.org/0000-0001-5600-5124>

dr hab. Elżbieta Bruchajzer<sup>1)</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-4494-5722>

<sup>1)</sup> Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Medical University of Lodz

<sup>2)</sup> Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene in Warsaw

<sup>3)</sup> Uniwersytet Łódzki, Łódź

University of Lodz

**NDS** 18 pg WHO2006-TEQ/m<sup>3</sup> (0,000000018 mg WHO2006-TEQ /m<sup>3</sup>)<sup>2</sup>

**NDSCh** nie ustalono

**NDSP** nie ustalono

**DSB** nie ustalono

**Carc. 1** substancja rakotwórcza dla ludzi zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC, Grupa 1.)

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 03-05.10.2018 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 01.07.2019 r.<sup>3</sup>

#### Streszczenie

Polichlorowane dibenzo-*p*-dioksyny (PCDDs) i polichlorowane dibenzofurany (PCDFs), nazywane powszechnie „dioksynami”, należą do halogenopochodnych węglowodorów aromatycznych charakteryzujących się: zbliżoną budową, właściwościami fizykochemicznymi oraz toksykologicznymi. Nie są stosowane komercyjnie, powstają jako produkty uboczne w trakcie: awarii, spalania, niektórych procesów przemysłowych itp.

<sup>1</sup> Publikacja opracowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/ Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

<sup>2</sup> WHO-TEQ/m<sup>3</sup> – równoważnik sumarycznej toksyczności mieszaniny kongenerów dioksyn i furanów zawartych w próbce w odniesieniu do „wzorcowej” dioksyny, tj. 2,3,7,8-TCDD – tetrachlorodibenzodioksyny.

<sup>3</sup> Międzyresortowa Komisja ds. NDS i NDN będzie wnioskowała o ustalenie wartości NDS dla mieszaniny polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn i polichlorowanych dibenzofuranów po otrzymaniu informacji o poziomach stężeń substancji w powietrzu na stanowiskach pracy.

Wartości LD<sub>50</sub> (0,002 ÷ 300 mg/kg) zależą od gatunku badanych zwierząt oraz budowy chemicznej związku. Dostępne w literaturze dane dotyczące toksyczności przewlekłej dotyczą głównie 2,3,7,8-TCDD i 2,3,4,7,8-PeCDF.

Potencjalne drogi narażenia ludzi na PCDDs i PCDFs to: układ pokarmowy, płuca i skóra. Związki te są kumulowane głównie w wątrobie i tkance tłuszczowej. Ich polarne metabolity mogą podlegać sprzężeniu z kwasem glukuronowym i glutationem. Głównymi drogami wydalania są żółć i kał. U ssaków PCDDs i PCDFs są eliminowane również z mlekiem matki.

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności PCDDs (głównie 2,3,7,8-TCDD) i PCDFs oraz ich wpływ na płodność i rozrodczość są niespójne. Spośród PCDDs i PCDFs związkiem najsilniej wpływającym na płodność, rozrodczość i rozwój płodów jest 2,3,7,8-TCDD.

Podstawą do oceny działania rakotwórczego dioksyn (w tym 2,3,7,8-TCDD) i furanów u ludzi są badania epidemiologiczne. Kohorty obejmują osoby narażone zawodowo na: chlorofenole, herbicydy fenoksyoctowe oraz mieszaninę polichlorowanych dibenzodioxyn i furanów.

PCDDs i PCDFs mają wspólny mechanizm działania toksycznego związany z aktywacją receptora Ah. Związki te są uważane za induktory szeregu enzymów (np. CYP1A) i modulatory hormonów oraz czynników wzrostu. Aktywność CYP1A1 jest jednym z najczulszych wskaźników narażenia na 2,3,7,8-TCDD.

U szczurów i myszy po podaniu 2,3,7,8-TCDD stwierdzono: gruczolakoraki i raki wątrobowokomórkowe oraz raki wywodzące się z przewodów żółciowych. Zmiany nowotworowe obserwowano także w innych narządach. Wyniki badań NTP wykazały również rakotwórcze działania 2,3,4,7,8-PeCDF. Według IARC wystarczające dowody działania rakotwórczego na ludzi istnieją jedynie dla 2,3,7,8-TCDD (CAS: 1746-01-6) i 2,3,4,7,8 PeCDF (CAS: 57117-31-4). Pozostałe PCDDs i PCDFs są zaliczane do substancji niemożliwych do zaklasyfikowania jako rakotwórcze dla człowieka.

Za podstawę do wyznaczenia wartości NDS dla mieszaniny PCDDs i PCDFs przyjęto wyniki przeprowadzonej w 2017 r. oceny ryzyka wystąpienia dodatkowego nowotworu wątroby u ludzi narażanych w środowisku pracy na 2,3,7,8-TCDD. Ryzyko to oceniono na  $1 \cdot 10^{-4}$  dla 40 lat narażenia na związek o stężeniu 18 pg/m<sup>3</sup>.

W przypadku narażenia łącznego, zawartość polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn i furanów w badanych próbkach, a także ich najwyższe dopuszczalne poziomy są wyrażane w postaci tzw. równoważnika sumarycznej toksyczności (TEQ), (ang. *toxicity equivalent*).

Dla mieszaniny PCDDs i PCDFs zaproponowano przyjąć wartość 18 pg WHO<sub>2006</sub>-TEQ/m<sup>3</sup>. Wynik wyrażony jako pg WHO-TEQ/m<sup>3</sup> nie jest stężeniem, lecz określeniem sumarycznej toksyczności mieszaniny kongenerów dioksyn i furanów, zawartych w próbce w odniesieniu do TCDD.

Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

**Słowa kluczowe:** mieszanina PCDDs i PCDFs, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

## Abstract

Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs), commonly known as „dioxins” are compounds with similar structure, physicochemical and toxicological properties. They are not used commercially, they are formed as by-products during certain industrial processes, combustion, failures, etc.

LD<sub>50</sub> values (0.002–300 mg/kg) depend on the species of the animal tested and the chemical structure of the particular compound. Information on chronic toxicity mainly relates to 2,3,7,8-TCDD and 2,3,4,7,8-PeCDF.

Potential routes of human exposure are the digestive system, lungs and skin. These compounds are accumulated mainly in the liver and adipose tissue. Their polar metabolites may undergo conjugation with glucuronic acid and glutathione. The main routes of excretion are bile and feces. In mammals, PCDDs/PCDFs are also eliminated in breast milk.

The results of mutagenicity and genotoxicity tests of PCDDs (mainly 2,3,7,8-TCDD) and PCDFs and their effects on fertility and reproduction are inconsistent. Among PCDDs and PCDFs, the compound that most strongly affects fertility, reproduction and fetal development is 2,3,7,8-TCDD.

Epidemiological studies are the basis for assessing the carcinogenic potential of dioxins (including 2,3,7,8-TCDD) and furans in humans. Cohorts include those occupationally exposed to chlorophenols, phenoxyacetic herbicides and a mixture of polychlorinated dibenzodioxins and furans.

PCDDs/PCDFs have a common mechanism of toxic action associated with activation of the Ah receptor. PCDDs/PCDFs are considered to be inducers of several enzymes (e.g. CYP1A) and modulators of hormones and growth factors. CYP1A1 activity is one of the most sensitive indicators of exposure to 2,3,7,8-TCDD.

Adenocarcinomas and hepatocellular carcinomas as well as bile ducts have been found in rats and mice exposed to 2,3,7,8-TCDD. Tumor changes have also been observed in other organs. NTP studies also showed carcinogenic effects of 2,3,4,7,8-PeCDF. According to IARC, sufficient evidence of a carcinogenic effect on humans exists only for 2,3,7,8-TCDD (CAS: 1746-01-6) and 2,3,4,7,8 PeCDF (CAS: 57117-31-4). Other PCDDs / PCDFs cannot be classified as carcinogenic to humans.

The basis for determining the MAC value for the mixture of PCDDs and PCDFs was the results of the assessment of the risk of developing additional liver cancer in people exposed in the work environment for 2,3,7,8-TCDD performed in 2017. This risk was estimated at level of  $1 \cdot 10^{-4}$  for 40 years of exposure to the compound at a concentration of 18 pg/m<sup>3</sup>. In the case of combined exposure, the content of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and furans in the tested samples as well as their maximum acceptable levels are expressed in the form of the so-called toxicity equivalent (TEQ). For the PCDDs and PCDFs mixture, it is propose to set the value of 18 pg WHO<sub>2006</sub>-TEQ/m<sup>3</sup>. The result expressed as pg WHO-TEQ / m<sup>3</sup> is not *de facto* concentration, but a determination of the toxicity of the mixture of dioxin and furan congeners contained in the sample in relation to TCDD. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

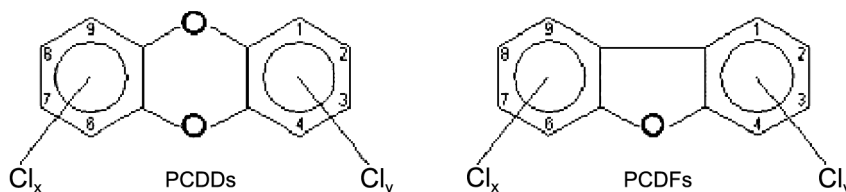
**Keywords:** PCDDs and PCDFs mixture, toxicity, occupational exposure, MAC-TWA, health sciences, environmental engineering.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Polichlorowane dibenzo-*p*-dioksyny (PCDDs) i polichlorowane dibenzofurany (PCDFs), nazywane powszechnie „dioksynami”, należą do halogenopochodnych węglowodorów aromatycznych charakteryzujących się zbliżoną budową, właściwościami fizykochemicznymi oraz toksykologicznymi.

Związki chemiczne są zbudowane z dwóch pierścieni benzenowych skondensowanych z pierścieniem dioksanowym w przypadku dibenzodioksyn lub z pierścieniem furanowym w przypadku dibenzofuranów (rys. 1.).



Rys. 1. Ogólny wzór polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn (PCDDs) i polichlorowanych dibenzofuranów (PCDFs)

W ich cząsteczkach jest 8 pozycji, które mogą zostać podstawione przez atomy chloru, co powoduje, że teoretycznie możliwe jest istnienie 75 kongenerów dioksyn i 135 kongenerów dibenzofuranów (tab. 1.). Każdy pojedynczy PCDD i PCDF jest nazywa-

ny kongenerem, natomiast grupy kongenerów o tej samej liczbie atomów chloru są nazywane homologami. Wszystkie określa się mianem „dioksyny” i zalicza do grupy Trwałych Zanieczyszczeń Organicznych (TZO).

Tabela 1.

Liczba możliwych kongenerów polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn (PCDDs) i polichlorowanych dibenzofuranów (PCDFs)

Nazwa związku	Liczba kongenerów	
	PCDDs	PCDFs
Monochloro	2	4
Dichloro	10	16
Trichloro	14	28
Tetrachloro	22	38
Pentachloro	14	28
Heksachloro	10	16
Heptachloro	2	4
Oktachloro	1	1
Razem	<b>75</b>	<b>135</b>

Wśród tej dużej grupy związków, tylko niektóre wykazują bardzo silne właściwości toksyczne w odniesieniu do ludzi i zwierząt. Połączenia, w których atomy chloru w cząsteczce PCDDs lub PCDFs zajmują położenie 2,3,7 i 8 (jest ich w sumie 17), czynią te związki bardzo toksycznymi. Za najbardziej toksyczną dla organizmów żywych uznaje się 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksynę (2,3,7,8-TCDD) – stanowi ona wzorzec odniesienia toksyczności dla innych związków z tej grupy.

Z powodu różnej toksyczności dioksyn wprowadzono tzw. współczynniki równoważne toksyczności (ang. *toxicity equivalent factor*, TEF), które wyrażają toksyczność danego kongeneru w stosunku do związku odniesienia (2,3,7,8-TCDD). Wartość TEF

określa się na podstawie skutków biologicznych uzyskanych w badaniach w warunkach *in vivo* i *in vitro*. Aktualnie obowiązujące wartości liczbowe TEF zestawiono w tabeli 2.

Współczynniki równoważne toksyczności są wykorzystywane do wyznaczenia równoważników toksyczności (ang. *toxicity equivalent*, TEQ), które stanowią sumę iloczynów stężenia poszczególnych kongenerów i ich współczynników TEF. Metoda ta jest wykorzystywana do określenia całkowitej toksyczności mieszaniny kongenerów dioksyn i furanów w badanej próbce.

Tabela 2.

Wartości współczynnika równoważnego toksyczności (TEF) dla PCDDs i PCDFs (Van den Berg i in. 2006)

Kongener PCDDs	TEF	Kongener PCDFs	TEF
2,3,7,8-TCDD	1	2,3,7,8-TCDF	0,1
1,2,3,7,8-PentaCDD	1	2,3,4,7,8- PentaCDF	0,3
1,2,3,4,7,8-HeksaCDD	0,1	1,2,3,7,8-PentaCDF	0,03
1,2,3,6,7,8- HeksaCDD	0,1	1,2,3,4,7,8-HeksaCDF	0,1
1,2,3,7,8,9- HeksaCDD	0,1	1,2,3,6,7,8-HeksaCDF	0,1
1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD	0,01	1,2,3,7,8,9-HeksaCDF	0,1
OktaCDD	0,0003	2,3,4,6,7,8-HeksaCDF	0,1
		1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDF	0,01
		1,2,3,4,7,8,9-HeptaCDF	0,01
		OktaCDF	0,0003

Dioksyny jako Trwałe Zanieczyszczenia Organiczne (TZO) cechuje:

- trwałość we wszystkich elementach środowiska (odporność na procesy biodegradacji),
- zdolność do biokoncentracji (biokumulacji), tj. wzrostu stężenia substancji w organizmie w stosunku do jej stężenia w otaczającym środowisku, związana z lipofilnością dioksyn,
- zdolność do biomagnifikacji, tj. wzrostu stężeń w organizmach zajmujących kolejne ogniwa łańcucha pokarmowego,
- zdolność do przenoszenia na dalekie odległości za pośrednictwem powietrza/wody/gatunków wędrownych,
- toksyczność (zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt).

Z powyższych względów dioksyny zostały objęte tzw. Konwencją Sztokholmską, mającą na celu eliminację lub ograniczenie stosowania i produkcji TZO,

a także eliminację/minimalizację ich niezamierzonej emisji. Konwencja Sztokholmska została wdrożona do prawa Unii Europejskiej rozporządzeniem 850/2004 dotyczącym trwałych zanieczyszczeń organicznych (ATSDR 1998; *Hays, Aylward* 2003; Konwencja... 2001; Rozporządzenie... 2004; *Struciński* i in. 2011; *White i Birnbaum* 2009).

W tabeli 3. przedstawiono synonimy stosowane dla poszczególnych kongenerów.

Tabela 3.

Wykaz synonimów PCDDs i PCDFs

Nazwa związku	Numer CAS	Synonimy
Kongener PCDDs		
2,3,7,8-TCDD	1746-01-6	2,3,6,7-tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin; 2,3,7,8-TCDD; 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo(b,e)(1,4)dioxan; 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo(b,e)(1,4)dioxin; 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4-dioxin
1,2,3,7,8-PeCDD	40321-76-4	1,2,3,7,8-pentachloro-dibenzo- <i>p</i> -dioxin; 1,2,3,7,8-pentachlorooxanthrene; 1,2,3,7,8-pentachloro-dibenzo- <i>p</i> -dioxin; 1,2,3,7,8-PECDD; 1,2,3,7,8-pentachlorodibenzo- <i>para</i> -dioxin; 1,2,3,7,8-PCDD; 1,2,3,7,8-PNCDD
1,2,3,4,7,8-HxCDD	39227-28-6	1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzo[b,e][1,4]dioxin; 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzodioxin; 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin; 1,2,3,4,7,8-HxCDD; D 66; PCDD 66
1,2,3,6,7,8-HxCDD	57653-85-7	1,2,3,6,7,8-hexachlorodibenzo[b,e][1,4]dioxin; 1,2,3,6,7,8-hexachloro-dibenzo(be)(1,4)dioxin, 1,2,3,6,7,8-HCDD; hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin, 1,2,3,6,7,8-; 1,2,3,6,7,8-hexachlorodibenzo[b,e][1,4]dioxin; D-67; HxCDD; PCDD-67
1,2,3,7,8,9-HxCDD	19408-74-3	1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo(b,e)(1,4)dioxin ; 1,2,3,7,8,9-hexachloro-dibenzo- <i>p</i> -dioxin; d70 ; 1,2,3,7,8,9-hexachloro-dibenzo- <i>p</i> -dioxin; 1,2,3,7,8,9-HCDD; 1,2,3,7,8,9-HXCDD; 2,3,4,6,7,8-HCDD
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	35822-46-9	1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzodioxin; 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo- <i>para</i> -dioxin ; 1,2,3,4,6,7,8-heptachloro-dibenzo- <i>p</i> -dioxin ; 1,2,3,4,6,7,8-heptachloro-dibenzo(b,e)(1,4)dioxin, heptachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin ; 1,2,3,4,6,7,8-heptachloro-dibenzo- <i>p</i> -dioxin, 1,2,3,4,6,7,8-HPCDD
OCDD	3268-87-9	1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzo(b,e)(1,4)dioxin ; 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzo[1,4]dioxin; 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzodioxin; 1,2,3,4,6,7,8,9-octachloro-dibenzo- <i>p</i> -dioxin ; 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorooxanthrene; 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin; octachloro-dibenzo[b,e][1,4]dioxin; 1,2,3,4,6,7,8,9-octachloro-dibenzo- <i>p</i> -dioxin

cd tab. 3.

Nazwa związku	Numer CAS	Synonimy
Kongener PCDFs		
2,3,7,8-TCDF	51207-31-9	2,3,7,8-tetrachlorodibenzo[b,d]furan; 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzofuran; 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran(tcdf)6a; NCI-C56611; tcdbf; tcdf; 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-furan
2,3,4,7,8-PeCDF	57117-31-4	2,3,4,7,8-pentachloro-dibenzofuran; 2,3,4,7,8-pentachloro-dibenzofuran, 2,3,4,7,8-PeCDF; 2,3,4,7,8-pentachlorodiphenyleneoxide; 2,3,4,7,8-PNCDF; 2,3,4,7,8-PENTACDF; 2,3,4,7,8-PCDF; 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzo-para-furan
1,2,3,7,8-PeCDF	57117-41-6	1,2,3,7,8-pentaCDF; 1,2,3,7,8-pentachlorodibenzo[b,d]furan; 1,2,3,7,8-pentachloro-dibenzofura; 1,2,3,7,8-pentachloro-dibenzofuran, 1,2,3,7,8-PCDF; 1,2,3,7,8-PECDF; 1,2,3,7,8-pentachlorodibenzo-para-furan; 1,2,3,7,8-PNCDF
1,2,3,4,7,8-HxCDF	70648-26-9	1,2,3,4,7,8-HEXACDF; 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzo-para-furan; 1,2,3,4,7,8-HCDF; 1,2,3,4,7,8-HXCDF; 1,2,3,4,7,8-hexachlorodiphenyleneoxide; 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran; 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzo[b,d]furan
1,2,3,6,7,8-HxCDF	57117-44-9	1,2,3,6,7,8-hexachlorodiphenyleneoxide; 1,2,3,6,7,8-HXCDF; 1,2,3,6,7,8-HCDF; 1,2,3,6,7,8-hexachlorodibenzofuran; 2,3,4,7,8,9-hexachlorodibenzofuran; 2,3,4,7,8,9-HxCDF
1,2,3,7,8,9-HxCDF	72918-21-9	1,2,3,7,8,9-HCDF; 1,2,3,7,8,9-hexachlorodiphenyleneoxide; 1,2,3,7,8,9-HXCDF; 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzofuran; 1,2,3,7,8,9-HexaCDF; PCDF 122
2,3,4,6,7,8-HxCDF	60851-34-5	2,3,4,6,7,8-HXCDF; 2,3,4,6,7,8-HCDF; 2,3,4,6,7,8-hexachlorodiphenyleneoxide; 2,3,4,6,7,8-hexachlorodibenzofuran; 2,3,4,6,7,8-H6CDF
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	67562-39-4	1,2,3,4,6,7,8-HCDF; 1,2,3,4,6,7,8-HPCDF; 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodiphenyleneoxide; 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzofuran; 1,2,3,4,6,7,8-heptaCDF, F 131; HpCDF; PCDF 131; 1,2,3,4,6,7,8-H7CDF

cd tab. 3.

Nazwa związku	Numer CAS	Synonimy
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	55673-89-7	1,2,3,6,7,8,9-heptachlorodibenzofuran; 1,2,3,4,7,8,9-HPCDF; 1,2,3,4,7,8,9-heptachlorodiphenyleneoxide; 1,2,3,4,7,8,9-HCDF; 1,2,3,4,7,8,9-heptachlorodibenzofuran; 1,2,3,4,7,8,9-heptaCDF; 1,2,3,4,7,8,9-CDF; F 134; PCDF 134
OCDF	39001-02-0	1,2,3,4,6,7,8,9-Octachlorodibenzo[b,d]furan; Octachlorodibenzofuran; f135; octachloro-dibenzofuran; Perchlorodibenzofuran; 1,2,3,4,6,7,8,9-OCDF; 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodiphenyleneoxide; OCDF

Wszystkie PCDDs i PCDFs są ciałami stałymi o wysokich temperaturach topnienia i niskim ciśnieniu par. Charakteryzują się wyjątkowo niską rozpuszczalnością w wodzie i mają tendencję do silnego adsorbowania na powierzchni cząstek

stałych. Rozpuszczalność dioksyn i furanów w wodzie zmniejsza się, a w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych i tłuszczach zwiększa się wraz ze wzrostem liczby atomów chloru (tab. 4.).

**Tabela 4.**  
Właściwości fizykochemiczne PCDDs i PCDFs (IARC 1997; TOXNET 2018)

Kongener PCDDs	Numer CAS	Wzór sumaryczny	Masa cząsteczkowa, g/mol	Temperatura topnienia, °C	log K <sub>ow</sub>	Prężność par (Pa) w 25 °C	Rozpuszczalność w wodzie, mg/l
2,3,7,8-TCDD	1746-01-6	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	321,96	305 ÷ 306	6,8	2 · 10 <sup>-7</sup>	1,93 · 10 <sup>-5</sup> (25 °C)
1,2,3,7,8-PeCDD	40321-76-4	C <sub>12</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	356,42	240 ÷ 241	6,6	5,8 · 10 <sup>-8</sup>	1,53 · 10 <sup>-4</sup> (25 °C)
1,2,3,4,7,8-HxCDD	39227-28-6	C <sub>12</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	390,86	273 ÷ 275	7,8	5,1 · 10 <sup>-9</sup>	4,42 · 10 <sup>-6</sup> (25 °C)
1,2,3,6,7,8-HxCDD	57653-85-7	C <sub>12</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	390,86	285 ÷ 286	8,2	4,8 · 10 <sup>-9</sup>	2,65 · 10 <sup>-5</sup> (25 °C)
1,2,3,7,8,9-HxCDD	19408-74-3	C <sub>12</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	390,86	243 ÷ 244	8,2	6,5 · 10 <sup>-9</sup>	2,65 · 10 <sup>-5</sup> (25 °C)
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	35822-46-9	C <sub>12</sub> HCl <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	425,31	264 ÷ 265	8,2	7,5 · 10 <sup>-10</sup>	2,40 · 10 <sup>-6</sup> (20 °C)
OCDD	3268-87-9	C <sub>12</sub> Cl <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	459,75	325 ÷ 326	8,2	1,1 · 10 <sup>-10</sup>	0,74 · 10 <sup>-7</sup> (25 °C)
<b>Kongener PCDFs</b>							
2,3,7,8-TCDF	51207-31-9	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> O	305,98	227 ÷ 228	6,5	2 · 10 <sup>-6</sup>	6,92 · 10 <sup>-4</sup> (26 °C)
2,3,4,7,8-PeCDF	57117-31-4	C <sub>12</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>5</sub> O	340,42	196 ÷ 196,5	6,9	3,5 · 10 <sup>-7</sup>	2,35 · 10 <sup>-4</sup> (23 °C)
1,2,3,7,8-PeCDF	57117-41-6	C <sub>12</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>5</sub> O	340,42	225 ÷ 227	6,8	2,3 · 10 <sup>-7</sup>	8,73 · 10 <sup>-4</sup> (25 °C)
1,2,3,4,7,8-HxCDF	70648-26-9	C <sub>12</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> O	374,87	225 ÷ 226,5	–	3,2 · 10 <sup>-8</sup>	8,25 · 10 <sup>-6</sup> (23 °C)
1,2,3,6,7,8-HxCDF	57117-44-9	C <sub>12</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> O	374,87	232 ÷ 234	–	2,9 · 10 <sup>-8</sup>	1,77 · 10 <sup>-5</sup> (23 °C)
1,2,3,7,8,9-HxCDF	72918-21-9	C <sub>12</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> O	374,87	246 ÷ 249	–	2,4 · 10 <sup>-8</sup>	–
2,3,4,6,7,8-HpCDF	60851-34-5	C <sub>12</sub> HCl <sub>7</sub> O	409,31	239 ÷ 240	–	2,6 · 10 <sup>-8</sup>	–
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	67562-39-4	C <sub>12</sub> HCl <sub>7</sub> O	409,31	236 ÷ 237	7,9	4,7 · 10 <sup>-9</sup>	1,35 · 10 <sup>-6</sup> (23 °C)
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	55673-89-7	C <sub>12</sub> HCl <sub>7</sub> O	409,31	221 ÷ 223	–	6,2 · 10 <sup>-9</sup>	–
OCDF	39001-02-0	C <sub>12</sub> Cl <sub>8</sub> O	444,76	258 ÷ 260	8,8	5 · 10 <sup>-10</sup>	1,16 · 10 <sup>-6</sup> (25 °C)

Współczynniki przeliczeniowe dla 2,3,7,8-TCDD:

- 1 ppm = 13,17 mg/m<sup>3</sup> (25 °C; 1013 hPa),

- 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,0759 ppm.










Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE z dnia 31.12.2008 r. L353)

żaden z kongenerów PCDD i PCDF nie ma zharmonizowanej klasyfikacji i oznakowania zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do ww. rozporządzenia. W tabeli 5. przedstawiono piktogramy wskazujące rodzaj zagrożenia stosowane przez niektórych producentów wzorców analitycznych.

Tabela 5.

Piktogramy i zwroty wskazujące rodzaj zagrożenia używane dla PCDDs/PCDFs

2,3,7,8-TCDD		2,3,4,7,8-PentaCDF	
	H300: działa toksycznie po połknięciu; H310: grozi śmiercią w kontakcie ze skórą; H315: działa drażniąco na skórę; H319: działa drażniąco na oczy;		H300: działa toksycznie po połknięciu; H319: działa drażniąco na oczy;
GHS06		GHS06	H335: może powodować podrażnienie dróg oddechowych;
	H341: podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne;		H350: może powodować raka;
GHS07	H350: może powodować raka;	GHS07	H373: może powodować uszkodzenie narządów poprzez długotrwałe lub powtarzane narażenie;
	H360: może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki;		H400: działa bardzo toksycznie na organizmy wodne;
GHS08	H370: powoduje uszkodzenie narządów; H372: powoduje uszkodzenie narządów poprzez długotrwałe lub powtarzane narażenie	GHS08	H410: działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki
			
		GHS09	

## Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

### Występowanie

Dioksyny i furany są zanieczyszczeniami antropogennymi powstającymi jako produkty uboczne różnorodnych procesów.

Powszechnie identyfikuje się 4 główne źródła dioksyn w środowisku:

- Źródła spalania i spopielania:
  - niekontrolowane spalanie miejskich odpadów stałych, odpadów szpitalnych, szlamów z oczyszczania ścieków,
  - procesy metalurgiczne (np.: wysokotemperaturowa produkcja stali, odzyskiwanie złomu metalowego w piecach),
  - palenie papierosów, krematoria, wulkany i pożary lasu.
- Źródła chemicznego wytwarzania/przetwarzania:
  - wytwarzanie chlorowanych fenoli, polichlorowanych bifenoli (PCB), fenoksyherbicydów, chlorowanych benzenów i związków alifatycznych.

3. Procesy przemysłowe/miejskie (przemysł papierniczy, pralnie chemiczne, środki impregnacji drewna, ruch uliczny).

4. Źródła tzw. zbiornikowe (wysypiska odpadów, gleba, osady).

### Zastosowanie

Zarówno PCDDs, jak i PCDFs nigdy nie były przedmiotem produkcji i nie posiadają zastosowań komercyjnych. Związki te powstają jako produkty uboczne (niepożądane) w trakcie niektórych procesów przemysłowych, procesów spalania, awariach itp. (Czuczwa, Hites 1986; Makles i in. 2001; IARC 2012). Konsekwencją skażenia środowiska jest występowanie dioksyn i furanów, m.in. w żywności, a także we krwi oraz tkance tłuszczowej zwierząt i ludzi.

### Narażenie

Podstawowym źródłem narażenia populacji ogólnej na dioksyny jest żywność (głównie pochodzenia zwierzęcego), która dostarcza ponad 90 ÷ 95% dziennej dawki (Struciński i in. 2011).

Narażenie zawodowe na PCDDs i PCDFs dotyczy tych działów przemysłu (Brzeski 2011; NTP 2006c; Szewczyńska i in. 2005; Szewczyńska i in. 2009; Stru-

ciński i in. 2011), w których są stosowane procesy generujące te związki, czyli:

- procesy produkcji chlorofenoli i ich dalsze przetwarzanie (konserwacja drewna, środki grzybobójcze, przemysł garbarski, przemysł farb i lakierów),
- procesy produkcji kwasów fenoksyoctowych oraz opartych na nich preparatów herbicydowych,
- procesy produkcji celulozy i papieru (bielenie pulpy celulozowej),
- produkcja chloru przy użyciu elektrod grafitowych (szlamy poelektrodowe zawierają duże ilości PCDDs/PCDFs),
- produkcja żelaza i stali,

- procesy spiekania rud, odlewnicze, przetwarzania złomu metali nieżelaznych,
- produkcja miedzi,
- procesy spalania paliw węglowych w instalacjach energetycznych i ciepłowniczych,
- spalanie etylizowanej benzyny w silnikach samochodowych.

W tabeli 6. podano stężenia dioksyn i furanów (PCDDs i PCDFs) w tkance tłuszczowej ludzi nienarażonych zawodowo. Analizę przeprowadzono w grupie 20 mężczyzn pochodzących z Niemiec (średni wiek – 50 lat).

Tabela 6.

Stężenia (pg/g tłuszczu) PCDDs i PCDFs w tkance tłuszczowej osób zawodowo nienarażonych na ich działanie (Beck i in. 1994)

Nazwa związku	Wartości średnie, pg/g tłuszczu	Zakres oznaczonych stężeń
2,3,7,8 – TCDF	2,5	0,7 ÷ 6,0
2,3,7,8 – TCDD	7,7	1,5 ÷ 18,0
1,2,3,7,8 – PeCDF	0,4	0,1 ÷ 1,6
2,3,4,7,8 – PeCDF	40,0	40,0 ÷ 101,0
1,2,3,7,8 – PeCDD	21,0	8,8 ÷ 48,0
1,2,3,4,7,8 – HxCDF	15,0	4,8 ÷ 39,0
1,2,3,6,7,8 – HxCDF	16,0	4,7 ÷ 47,0
2,3,4,6,7,8 – HxCDF	4,7	2,1 ÷ 10,0
Suma HxCDF	36,0	12,0 ÷ 96,0
1,2,3,4,7,8 – HxCDD	19,0	8,7 ÷ 29,0
1,2,3,6,7,8 – HxCDD	89,0	35,0 ÷ 129,0
2,3,4,7,8,9 – HxCDD	12,0	3,8 ÷ 20,0
Suma HxCDD	119,0	48,0 ÷ 178,0
1,2,3,4,6,7,8 – HpCDF	20,0	7,2 ÷ 35,0
1,2,3,4,6,7,8 – HpCDD	101,0	39,0 ÷ 216,0
OCDF	0,4	0,1 ÷ 0,8
OCDD	591,0	212,0 ÷ 1061,0
TEQ	56	18 ÷ 122

W przypadku furanów największe stężenia zanotowano dla: 2,3,4,7,8–PeCDF, 1,2,3,4,6,7,8HpCDF oraz HxCDF. Podobne wyniki zanotowano dla dioksyn, ale największe stężenia były w przypadku OCDD. Oznaczono również poziomy furanów w tkance tłuszczowej 6 zmarłych niemowląt (na skutek nagłej śmierci łóżeczkowej, (ang. *sudden infant death syndrome*). W największych stężeniach stwierdzono: 2,3,4,7,8–PeCDF (1,6 ÷ 13,0 pg/g tłuszczu) oraz 1,2,3,4,6,7,8–HpCDF (2,5 ÷ 12,0 pg/g tłuszczu), (Beck i in. 1994).

W dwóch zakładach chemicznych w Ingelheim i Hamburgu (Niemcy), produkujących m.in.: lindan,

chlorofenole i 2,4,5-T, doszło do awarii. W wyniku awarii doszło do wytworzenia PCDDs i PCDFs (Beck i in 1994). Od 57 pracowników (z obu zakładów) pobrano próbki tkanki tłuszczowej i oznaczono stężenia dioksyn i furanów (tab. 7.). W przypadku dioksyn największe stężenia zanotowano dla: 2,3,7,8-TCDD, OCDD i HxCDD. Natomiast w przypadku furanów o największych stężeniach w tkance tłuszczowej stwierdzono 1,2,3,4,7,8-HxCDF i 1,2,3,4,6,7,8HpCDF.

Tabela 7.

Stężenia PCDDs i PCDFs (pg/g tłuszczu lub pg/g lipidów) w tkance tłuszczowej osób narażonych w zakładach chemicznych (Niemcy), (Beck i in. 1994)

Nazwa związku	Wartości średnie, pg/g tłuszczu	Zakres oznaczonych stężeń
2,3,7,8 – TCDF	1,5	0,5 ÷ 4,9
2,3,7,8 – TCDD	225,0	5,9 ÷ 2252,0
1,2,3,7,8 – PeCDF	1,3	0,2 ÷ 5,8
2,3,4,7,8 – PeCDF	67,0	14,0 ÷ 205,0
1,2,3,7,8 – PeCDD	126,0	12,0 ÷ 605,0
1,2,3,4,7,8 – HxCDF	191,0	4,8 ÷ 1038,0
1,2,3,6,7,8 – HxCDF	95,0	5,0 ÷ 365,0
2,3,4,6,7,8 – HxCDF	10,0	1,2 ÷ 43,0
Suma HxCDF	296,0	11,0 ÷ 1431,0
1,2,3,4,7,8 – HxCDD	204,0	9,3 ÷ 1133,0
1,2,3,6,7,8 – HxCDD	1017,0	40,0 ÷ 7631,0
1,2,3,7,8,9 – HxCDD	163,0	5,8 ÷ 849,0
Suma HxCDD	1384,0	55,0 ÷ 9613,0
1,2,3,4,6,7,8 – HpCDF	181,0	6,1 ÷ 935,0
1,2,3,4,7,8,9 – HpCDF	5,4	0,2 ÷ 25,0
Suma HpCDF	186,0	6,3 ÷ 947,0
1,2,3,4,6,7,8 – HpCDD	747,0	24,0 ÷ 4120,0
OCDF	1,9	0,5 ÷ 33,0
OCDD	3264,0	302,0 ÷ 15892,0
TEQ	502	37 ÷ 2928

Park i in. (2013) oznaczyli stężenia dioksyn i furanów, w tym niskochlorowanych kongenerów, we krwi pracowników spalarni śmieci i mieszkańców okolic spalarni (tab. 8.). W przypadku dioksyn OCDD stanowił ok. 60% wszystkich dioksyn oznaczonych

we krwi zarówno pracowników, jak i mieszkańców okolic spalarni. MoCDF stanowiły ponad 80% wszystkich oznaczonych furanów we krwi badanych ludzi.

Tabela 8.

Stężenia dioksyn i furanów (pg/g tłuszczu) w surowicy osób zatrudnionych przy spalaniu śmieci oraz zamieszkujących w okolicy spalarni (Park i in. 2013)

Nazwa związku	Osoby (n = 11) zatrudnione w spalarni		Osoby (n = 49) zamieszkujące w pobliżu spalarni		Osoby (n = 11) zamieszkujące w odległości > 10 km od spalarni	
	średnia	mediana	średnia	mediana	średnia	mediana
DiCDD	125	156	168	158	224	207
TrCDD	9,16	7,64	13,7	6,20	30,7	9,72
TeCDD	5,71	5,37	4,87	3,74	4,26	ND
PeCDD	3,46	3,30	6,41	3,74	9,14	7,50
HxCDD	6,13	6,40	11,0	10,3	12,6	12,8
HpCDD	8,93	8,28	17,0	12,8	14,0	13,2
OCDD	193	165	355	215	282	263
MoCDF	1140	927	1090	537	1260	1380
DiCDF	71,1	77,5	85,1	85,1	88,9	82,3
TrCDF	58,0	58,0	72,3	67,2	86,2	77,8

cd tab. 8.

Nazwa związku	Osoby (n = 11) zatrudnione w spalarni		Osoby (n = 49) zamieszkujące w pobliżu spalarni		Osoby (n = 11) zamieszkujące w odległości > 10 km od spalarni	
	średnia	mediana	średnia	mediana	średnia	mediana
TeCDF	8,06	7,25	9,52	7,49	11,5	8,77
PeCDF	10,7	10,9	17,7	13,1	15,5	16,1
HxCDF	17,7	17,7	29,7	23,9	25,3	25,1
HpCDF	11,8	9,24	15,1	9,81	13,4	11,5
OCDF	4,19	ND	1,20	ND	1,40	ND
TEQ	6,59	6,95	12,9	10,3	12,6	11,4

Objaśnienie: ND – nie oznaczano.

Moon i in. (2005) oceniali narażenia na PCDDs i PCDFs pracowników spalarni i osób mieszkających w pobliżu spalarni. Stężenia PCDDs/PCDFs we krwi pracowników spalarni ocenili na 3,14 pg TEQ/g tłuszczu, natomiast mieszkańców na 8,04 pg TEQ/g tłuszczu. Różnice nie były statystycznie istotne.

Stężenia PCDDs i PCDFs wykrywane we krwi pracowników spalarni wskazują na możliwość wchłaniania tych związków drogą inhalacyjną i/lub drogą dermalną (Park i in. 2009). Horii i in. (2010) przeprowadzili badania poziomu: PCDDs, PCDFs, polichlorowanych bifenyli i polichlorowanych naftalenów w surowicy osób (narażonych) pracujących na terenie zawalonych budynków World Trade Center (WTC) w Nowym Jorku. Badania te dotyczyły

43 osób pracujących przez tydzień po zawaleniu WTC. Badane osoby podzielone zostały na 4 grupy w zależności od rodzaju narażenia: MDE – *more dust exposed*, LDE – *less dust exposed*, MSE – *more smoke exposed* i LSE – *less smoke exposed*. Wyniki badań zostały przedstawione w tabeli 9. Oznaczone w tych badaniach stężenia PCDFs we krwi osób narażonych były znacznie większe niż obserwowane wcześniej dla populacji generalnej USA (Horii i in. 2010). Natomiast stężenia PCDDs były porównywalne ze stężeniami oznaczanymi w populacji generalnej USA. W próbkach krwi pobranych w latach 1980-1990, poziom tych związków wahał się 627 ÷ 1499 pg/g tłuszczu.

Tabela 9.

Stężenia sumy PCDDs i PCDFs (pg/g tłuszczu) w surowicy osób pracujących na terenie zawalonych budynków WTC (wartości średnie stężeń i SD, wartości TEQ oraz liczebność grup), (Horii i in. 2010)

Oznaczany parametr	MSE (n = 16)	MDE (n = 5)	LSE (n = 16)	LDE (n = 6)
Suma PCDDs (pg/g tłuszczu)	1070±972	223±345	3690±6934	732±641
Wartość średnia TEQ dla sumy PCDDs	21,6	3,70	21,1	42,6
Suma PCDFs (pg/g tłuszczu)	910±1350	1520±2280	230±198	117±156
Wartość średnia TEQ dla sumy PCDFs	24,4	16,3	15,0	16,8

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Zatrucia ostre

Do zatruc ostrych PCDDs i/lub PCDFs może dojść wtedy, gdy:

- dochodzi do awarii w zakładach chemicznych,
- PCDDs i/lub PCDFs są zanieczyszczeniami np. pestycydów.

W dostępnym piśmiennictwie opisano tylko kilka przypadków zatruc samą TCDD. W latach 1997-1998 w Austrii zanotowano u 5 osób stężenie 2,3,7,8-TCDD we krwi w granicach 93 ÷ 144 000 pg/g tłuszczu. U 2 osób stwierdzono zmiany skórne (trądzik chlorowy, zaskórniaki, torbiele), a poziomy 2,3,7,8-TCDD

we krwi wynosiły odpowiednio 144 000 i 26 000 pg/g tłuszczu. Obie osoby przyjęły czystą 2,3,7,8-TCDD z pożywieniem (Geusau i in. 1999; 2001a; 2002; Sorg i in. 2009).

W roku 2004 2,3,7,8-TCDD wykorzystano do próby otrucia kandydata na prezydenta Ukrainy – Wiktora Juszczenki. Związek ten wykryto w jego krwi, skórnej tkance tłuszczowej, a także w: skórze, kale, moczu i pocie. W 3 miesiące po zatruciu stężenie 2,3,7,8-TCDD we krwi Juszczenki wynosiło 108 000 pg/g tłuszczu. Według Sorga i in. (2009) stężenie to było ponad 50 000 razy większe niż obserwowane we krwi populacji generalnej.

W roku 1953 doszło do awarii w zakładach BASF (Niemcy) produkujących chlorofenole. Po kilku dniach od narażenia u pracowników stwierdzano zapalenie oskrzeli i krtani, a po 11 miesiącach – przekrwienie opłucnej (HSDB 2018). Po awarii w Seveso (1976 r.) było narażonych tysiące osób, zarówno pracowników zakładów chemicznych, jak i mieszkańców okolic zakładu. U osób narażonych stwierdzono ponad 200 przypadków trądziku chlorowego, który pojawiał się 4 ÷ 6 tygodni od narażenia. Według Geusau i in. (2001a) trądzik może wystąpić, jeśli stężenie 2,3,7,8-TCDD we krwi będzie wynosiło około 1 000 pg/g tłuszczu. Największe stężenia we krwi 2,3,7,8-TCDD po awarii w Seveso to 10 400 pg/g u dorosłych i 56 000 pg/g tłuszczu u dzieci. W krótkim czasie od narażenia u dzieci stwierdzano zmiany skórne (Colombi 1979). U osób z okolic Seveso stwierdzano chroniczną porfirię wątrobową typu A2 (Centen i in. 1979).

### Toksyczność przewlekła PCDDs i PCDFs

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat przewlekłych zatruc ludzi pojedynczymi kongenerami polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn lub dibenzofuranów. Zmiany, które obserwowano po narażeniu na mieszaniny związków organicznych (w tym PCDDs i PCDFs), przypisuje się najczęściej 2,3,7,8-TCDD. Działanie toksyczne TCDD dotyczy wielu narządów, obserwowano także zmiany poziomów szeregu biomarkerów (IPCS 1989). Są to m.in.:

- zmiany skórne: trądzik chlorowy, hiperkeratoza, hiperpigmentacja, nadmierne owłosienie, elastoza,
- skutki układowe: umiarkowane zwłóknienie wątroby, wzrost poziomu transaminaz we krwi, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, utarta apetytu i masy ciała, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nietolerancja alko-

holu i tłustego pożywienia, wzdęcia, nudności, wymioty, biegunka), bóle mięśni i stawów, osłabienie kończyn dolnych, powiększenie węzłów chłonnych, zaburzenia ze strony układów sercowonaczyniowego, oddechowego i moczowego, zaburzenia pracy trzustki,

- zmiany neurologiczne (neuropatie, zaburzenia widzenia, utrata słuchu, węchu i smaku) oraz zaburzenia funkcji seksualnych,
- skutki psychiczne: zaburzenia snu, depresja, apatia (IPSC 1989).

W latach 60. i 70. XX wieku doszło do zatrucia skażonym olejem ryżowym w Japonii (choroba „Yusho”) i na Tajwanie (choroba „Yu-Cheng”). Oleje były skażone głównie przez: PCDFs, PCB i PCQ (polichlorowane kwaterfenyle, dimery PCB). Według IARC (1997) obserwowane objawy u ludzi nie mogą być przypisywane tylko jednej grupie związków chemicznych (tab. 10.). W obu przypadkach pierwszymi objawami zatrucia były: zmiany dermatologiczne i neurologiczne oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego.

W Japonii uległo zatruciu ok. 2 000 osób. Pacjenci „Yusho” pobrali z pożywieniem więcej niż 40 różnych kongenerów PCDFs. W tabeli 10. podano stężenia PCB i kongenerów PCDFs w wątrobie, tkance tłuszczowej lub krwi osób zatrutych i porównano je z wartościami kontrolnymi. W największych stężeniach występował 2,3,4,7,8-PeCDF, dla którego przyjęto współczynnik TEF - 0,3 (tab. 2.). Mitoma i in. (2015) podają, że udział 2,3,4,7,8-PeCDF w całkowitym TEQ dla wszystkich związków występujących w skażonym oleju wynosił 58%. Dla zdiagnozowania choroby „Yusho” obok objawów klinicznych jest istotne również stężenie we krwi 2,3,4,7,8-PeCDF. W roku 2004 kryteria diagnozowania choroby „Yusho” zostały uzupełnione o ten parametr. Stężenie 2,3,4,7,8-PeCDF równe lub poniżej 30 pg/g tłuszczu zostało przyjęte za „normalne”. Związek ten jest uważany za najbardziej toksyczny wśród związków wykrywanych w skażonym oleju. Wystąpienie takich objawów, jak: zmiany skórne, przebarwienia w jamie ustnej, drętwienie rąk i nóg oraz bóle stawów (arthragia) było skorelowane ze stężeniem 2,3,4,7,8-PeCDF we krwi pacjentów (Mitoma i in. 2015).

**Tabela 10.**

**Stężenia kongenerów PCDFs w tkankach osób zatrutych zanieczyszczonym olejem ryżowym w Japonii (choroba „Yusho”), (IARC 1997)**

Tkanka	Rok pobrania próbki	PCB, mg/kg	2,3,7,8-TCDF, µg/kg	2,3,4,7,8-PeCDF, µg/kg	1,2,3,4,7,8-/1,2,3,6,7,8-HxCDF, µg/kg	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF, µg/kg
Wątroba	1969	1,4	0,3	6,9	2,6	
Wątroba, tkanka tłuszczowa	1969	0,2, 2,8	0,02, 0,3	1,2, 5,7	0,3, 1,7	
Wątroba, tkanka tłuszczowa	1977	0,06, 3,0	ND, 0,002	1,49, 1,45	5,31, 1,99	1,39, 0,22
Tkanka tłuszczowa, krew	1986	2,3, 0,0085	0,028, 0,0025	0,77, 0,0025	0,66, 0,0004	0,036
Tkanka tłuszczowa, krew	1986 – grupa kontrolna	1,1, 0,0033	0,007, 0,00007	0,02, 0,00006	0,02, 0,0009	0,0009

Objaśnienie: ND – nie oznaczano.

Krótko po zakończeniu narażenia notowano wzrost poziomu trójglicerydów, ale nie zanotowano uszkodzenia wątroby i zmian aktywności enzymów wątrobowych (IARC 1997). Najbardziej widoczne (nasilone) były zmiany skórne, tj. hiperpigmentacja paznokci, dziąseł i skóry twarzy, deformacje paznokci, zrogowacenia, wągry, wykwity trądzikowe, cysty i inne zmiany. U więcej niż 80% osób zatrutych stwierdzono jedną lub więcej zmian skórnych. Zmiany te ulegały zmniejszeniu po pewnym czasie. Obserwowano również obrzęk i nadmierne wydzielanie gruczołu tarczowego (ang. *hypersecretion of meibomian glands*) oraz zmiany zabarwienia spojówki. Zmiany te utrzymywały się nawet przez 15 lat od zakończenia narażenia. Chroniczne zapalenie oskrzeli i infekcje układu oddechowego stwierdzano u osób

zatrutych nawet 14 lat od zakończenia narażenia. U 30% osób zatrutych wystąpiły zmiany neurologiczne. W populacji „Yusho” stwierdzono 120 zgonów w grupie 1 761 obserwowanych osób. Z powodu uszkodzenia wątroby zmarło 6 mężczyzn spośród 887 zatrutych (SMR, 2,7), (IARC 1997).

W przypadku osób zatrutych skażonym olejem na Tajwanie obserwowano podobne zmiany dermatologiczne i oftalmologiczne, jak w przypadku zatruc w Japonii. Olej ryżowy spożyty przez mieszkańców Tajwanu również był zanieczyszczony, głównie przez PCB i PCDFs. W tabeli 11. podano stężenia PCDFs w tkankach osób zmarłych na skutek zatrucia skażonym olejem. Największe stężenia zanotowano dla 1,2,3,4,7,8-HxCDF.

**Tabela 11.**

**Stężenia kongenerów PCDFs w tkankach osób zmarłych w wyniku zatrucia zanieczyszczonym olejem ryżowym na Tajwanie (choroba „Yu-Cheng”), (IARC 1997)**

Tkanka osób zmarłych	1,2,4,7,8-PeCDF, µg/kg	2,3,4,7,8-PeCDF, µg/kg	1,2,3,4,7,8-HxCDF, µg/kg
Wątroba	3,4	6,3	25,4
Tłuszcz jelitowy	0,9	4,0	7,8
Oskrzela	0,4	1,8	3,2
Jelito grube	0,3	1,2	2,3
Serce	0,2	0,8	1,4
Żołądek	0,05	0,23	0,4
Jelito cienkie	0,05	0,21	0,34

cd tab. 11.

Tkanka osób zmarłych	1,2,4,7,8-PeCDF, µg/kg	2,3,4,7,8-PeCDF, µg/kg	1,2,3,4,7,8-HxCDF, µg/kg
Nerki	0,04	0,18	0,32
Płuca	0,01	0,06	0,15
Mózg	0,01	0,06	0,15
Śledziona	0,01	0,08	0,1

W moczu populacji „Yu-Cheng” oznaczono poziom porfiryn i kwasu aminolewulinowego. Zano-towano statystycznie znamienne wzrost wydalania uroporfiryny i kwasu aminolewulinowego. Stężenia koproporfiryny i porfobilinogenu również były więk-sze, ale wyniki te były statystycznie nieistotne. Staty-stycznie istotnie większe były aktywności transami-naz i poziom trójglicerydów.

### Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie jest opisanych kilka-naście badań epidemiologicznych dotyczących narażenia na: chlorofenole, herbicydy fenoksyoctowe, a także mieszaniny polichlorowanych dibenzodiok-syn i dibenzofuranów (PCDDs/PCDFs). Narażenie na wymienione związki chemiczne występowało podczas produkcji lub stosowania chlorofenoli lub herbicydów fenoksyoctowych, a także w czasie awa-rii w zakładach chemicznych, które miały miejsce ok. 50 ÷ 65 lat temu. PCDDs (w tym również 2,3,7,8-TCDD) oraz PCDFs stanowiły zanieczyszczenie herbicydów. Informacje dotyczące kilku badań epi-demiologicznych zostały zaczerpnięte z monografii IARC (2012), (tabela 12), z monografii IARC (1997), (tabele 13 ÷ 18), a także z oryginalnych publikacji. Oznakowania ICD-Code 162, 171, C82, C83, C85 zostały przypisane jednostkom chorobowym na podstawie Międzynarodowej Statystycznej Klasyfi-kacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (2008).

W tabeli 12. przedstawiono przykłady grup osób narażonych m. in. na PCDDs i PCDFs – są to osoby narażone w czasie pracy (syntezy związków chloro-wanych lub stosowania herbicydów, często zanie-czyszczonych 2,3,7,8-TCDD). Do najbardziej zawo-dowo narażonych osób w rolnictwie (stosujących pestycydy – 2,4,5-T, przez co najmniej 180 miesięcy) można zaliczyć grupę osób z Nowej Zelandii (tab. 17. i 18.). W porównaniu do grupy kontroli największe przekroczenia zanotowano dla poziomów 2,3,7,8-TCDD, były one ok. 9,5-krotnie większe od kontro-lnych. Poziomy furanów we krwi osób narażonych były porównywalne do poziomów stwierdzanych w grupie kontrolnej.

Becher i in. (1996) analizowali występowanie zmian nowotworowych w grupach pracowników 4 zakładów niemieckich, produkujących herbicydy z grupy pochodnych kwasu fenoksyoctowego, tzw. fe-noksyherbicydy (tab. 12.). Zatrudnieni tam pracownicy (2 479 osób) byli narażeni na herbicydy i chlorofe-nole zanieczyszczone dioksynami (w tym 2,3,7,8-TCDD). W grupie osób narażonych obserwowano zwiększoną śmiertelność z powodu raka ukła-du oddechowego (nowotwory złośliwe tchawicy i płuc, ICD-kod 162), przedsionka jamy ustnej i gardła oraz mięsaka limfatycznego (ICD-kod 200), a także innych nowotworów złośliwych tkanki limfo-idalnej i histocytovej (ICD-kod 202). Autorzy pracy (Becher i in. 1996) stwierdzili, że przyczyną zwiększo-nej śmiertelności były raki układu oddechowego oraz suma raków, które były wynikiem długotrwałego narażenia na fenoksyherbicydy i dioksyny.

Kohortę holenderską stanowili pracownicy dwóch zakładów (A i B) produkujących i formułujących fenoksyherbicydy i chlorofenole (IARC 2012), za-trudnieni w latach 1955-1986 (tab. 12.). Hooiveld i in. (1998) oceniali występowanie nowotworów w grupie 1 156 pracowników zakładu A, w którym w roku 1963 nastąpiła awaria. W roku 1993 pobra-no od 48 pracowników krew do analizy – oznaczo-no stężenie 2,3,7,8-TCDD. W grupie osób nieek-sponowanych (16 osób) stężenie TCDD wynosiło 8 ng/kg tłuszczu. Średnie stężenie TCDD w gru-pie osób narażonych (31 osób) wynosiło 53 ng/kg (w zakresie 1,9 ÷ 194 ng/kg). U 14 osób narażonych w czasie awarii w 1963 roku średnie stężenie TCDD we krwi było 96 ng/kg (w zakresie 15,5 ÷ 194 ng/kg). Była to grupa o największych stężeniach 2,3,7,8-TCDD w tej kohorcie. Druga grupa obejmowała 2 106 osób, pracowników zakładu A i B (Boers i in 2010). Zakład B nie był zanieczyszczony TCDD. Ocenę pracowników przeprowadzono na podstawie ankiet. W grupach stwierdzono: nowotwory złośliwe tcha-wicy i płuc (ICD-kod 162), chłoniaka grudkowego, inne określone i nieokreślone typy chłoniaka niezia-rniczego (ICD-kod C82, C83, C85), mięsaka limfa-tycznego (ICD-kod 200) i inne nowotwory złośliwe tkanki limfoidalnej i histocytovej (ICD-kod 202).

Obserwowano, w porównaniu do populacji generalnej, wzrost śmiertelności spowodowany nowotworami. Stosując analizę retrospektywną stężeń 2,3,7,8-TCDD pracowników podzielono na 3 podgrupy o narażeniu: małym, średnim i dużym. Względne ryzyko wystąpienia wszystkich raków (łącznie) i raka płuc było zależne od stężeń 2,3,7,8-TCDD.

W 1976 roku doszło do wybuchu reaktora zawierającego trichlorofenol (TCP) w zakładach ICMESA (Seveso, Włochy). Skażony teren, w zależności od stężenia 2,3,7,8-TCDD w glebie, podzielono na strefy A i B, strefa R była strefą referencyjną. W strefie A skażenie gleby było największe (tab. 12.). W próbkach krwi pobranych w roku 1976 od mieszkańców (19 osób) strefy A oznaczono stężenie 2,3,7,8-TCDD, które wynosiło  $828 \div 56\ 000$  ng/kg tłuszczu. U 10 osób stwierdzono trądzik chlorowy typu 3. i 4. (trądzik o dużym nasileniu), a stężenie 2,3,7,8-TCDD we krwi tych osób było w zakresie  $828 \div 56\ 000$  ng/kg. U pozostałych osób (9) stężenie 2,3,7,8-TCDD wynosiło  $1\ 770 \div 10\ 400$  ng/kg, ale nie występował u nich trądzik. W grupie kontrolnej były 52 osoby, a średnie stężenie 2,3,7,8-TCDD we krwi wynosiło 5,5 ng/kg (IARC 2012). Większe stężenia TCDD we krwi obserwowano u kobiet. Względne ryzyko wystąpienia mięsaka limfatycznego (ICD-kod 200) i innych nowotworów złośliwych tkanki limfoidalnej i histocytovej (ICD-kod 202) było obserwowane u kobiet niż u mężczyzn. Największe ryzyko wystąpienia tych zmian obserwowano u mieszkańców strefy A i B po 15 latach. Podobną zależność obserwowano w przypadku nowotworów złośliwych tchawicy i płuc (ICD-kod 162).

Kogevinas i in. (1997) oceniali występowanie nowotworów w połączonych 36 kohorach (21 863 osób) z 12 krajów (tab. 12). Dane pochodziły z International Agency for Research on Cancer (IARC) i obejmowały lata 1939–1992. Wielkość narażenia oceniana była na podstawie: kart pracy, kwestionariuszy oraz oznaczeń stężeń 2,3,7,8-TCDD we krwi i tkance tłuszczowej. Spośród pracowników narażonych na fenoksyherbicydy zanieczyszczone 2,3,7,8-TCDD i wyżej uchlorynowane dioksyny, liczba zgonów spowodowanych rakami tkanek miękkich była wyższa niż oczekiwano – 6 zgonów (SMR–2,03, przedział ufności 95%, 0,754,43). Liczba zgonów spowodowana wszystkimi zmianami nowotworowymi wynosiła 710 (SMR 1,12), chłoniakami niegrasiczymi – 24 (SMR 1,39), rakami płuc – 225 (SMR1,12). W grupie pracowników, narażonych na fenoksyherbicydy zanieczyszczone 2,3,7,8-TCDD lub tylko minimalnie, liczba zgonów spowodowana wszystki-

mi zmianami nowotworowymi wynosiła 398 (SMR 0,96), chłoniakami niegrasiczymi – 9 (SMR 1,00), rakami płuc – 148 (SMR 1,03). Autorzy pracy stwierdzają, że narażenie na fenoksy herbicydy zanieczyszczone 2,3,7,8-TCDD i wyżej uchlorynowymi dioksynami spowodowały niewielki wzrost ryzyka powstawania wszelkich nowotworów, a także poszczególne nowotworów.

Steenland i in. (1999) analizowali powstawanie nowotworów w grupie 5 132 osób zatrudnionych w 12 zakładach w USA przy produkcji chemikaliów zanieczyszczonych 2,3,7,8-TCDD (tab. 12.). Autorzy pracy stwierdzają, że wzrost ryzyka powstawania nowotworów obserwowano tylko w grupie osób narażonych na wysokie stężenia 2,3,7,8-TCDD, ale dotyczyło to tylko sumy wszystkich nowotworów. Poziomy TCDD, przy których wzrasta ryzyko, były większe 100-krotnie niż poziomy, na które narażona może być populacja generalna.

Badania przeprowadzone przez IARC (IARC „multicountry study”), (tab. 12.) obejmowały grupę 18 910 osób narażonych w czasie produkcji i stosowania głównie fenoksyherbicydów, w sumie byli oni narażeni na 21 związków. Ocena narażenia była przeprowadzona na podstawie ankiet i kart pracy. Stwierdzono zależną od poziomu 2,3,7,8-TCDD liczbę mięsaków tkanek miękkich (SMR 1,96). Zaobserwowano również zwiększone ryzyko powstawania zmian nowotworowych, tj.: jądra, tarczycy, nosa i jamy nosowej, a także wzrost liczby mięsaków tkanek miękkich wśród osób stosujących fenoksyherbicydy charakterystyczny dla narażenia na tego typu związki (IARC 2012; Saracci i in. 1991).

W roku 1953 nastąpiła awaria w zakładach BASF w Ludwigshafen (Niemcy). W zakładach produkowano chlorofenole, a podczas niekontrolowanej reakcji powstała m.in. 2,3,7,8-TCDD. Robotnicy byli narażeni na tę dioksynę podczas czyszczenia i naprawy sprzętu. Oznaczenia 2,3,7,8-TCDD we krwi narażonych pracowników wykonano 35 ÷ 39 lat od awarii, średnia geometryczna tych oznaczeń to 15,4 ng/kg tłuszczu. W latach 1988–1991 oznaczono poziom polichlorowanych dibenzodioksyn u 12 robotników zatrudnionych przy produkcji 2,4,5-trichlorofenolu (TCP) i 20 zatrudnionych przy produkcji pentachlorofenolu (PCP), (IARC 1997). U osób zatrudnionych przy produkcji TCP tylko stężenia 2,3,7,8-TCDD były większe niż wartości kontrolne, natomiast w przypadku osób zatrudnionych przy produkcji PCP stężenia wszystkich oznaczanych związków były większe niż wartości kontrolne. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 13.



Tabela 12.  
 Kohorty osób narażonych na dioksyny podczas produkcji związków chemicznych lub podczas awarii w zakładach chemicznych (IARC 2012)

Opis kohorty	Ocena narażenia	Lokalizacja nowotworów	Rodzaj narażenia	Liczba przypadków / zgonów	Względne ryzyko (95% CI)*	Piśmiennictwo
5 132 pracowników (mężczyzn) w 12 fabrykach produkujących chemikalia zanieczyszczone TCDD; dla 3538 pracowników potwierdzono narażenie na TCDD; u 608 pracowników stwierdzono trądzik chlorowy; zgony nastąpiły w latach 1948-1993	ankiety przygotowane przez zakłady pracy oraz ocena indywidualnego przebiegu pracy w narażeniu na TCDD; dla 177 osób oznaczono poziom TCDD	wszystkie zmiany nowotworowe	wszyscy; osoby z trądzikiem; narażenie skumulowane; septil 7 vs septil 1, 15 lat lag  narażenie skumulowane oparte na poziomie TCDD w surowicy krwi, 15 lat lag; poniżej 335 ppt 335 - < 520 520 - < 1 212 1 212 - < 2 896 2 896 - < 7 568 7 568 - < 20 455 powyżej > 20 455	377 73	1,13 (1,02 ÷ 1,25) 1,25 (0,98 ÷ 1,57)  1,76 (1,14 ÷ 2,72)  1,0 1,26 (0,79 ÷ 2,0) 1,02 (0,62 ÷ 1,65) 1,43 (0,91 ÷ 2,25) 1,46 (0,93 ÷ 2,30) 1,82 (1,18 ÷ 2,82) 1,62 (1,03 ÷ 2,56)	Steenland i in. 1999; 2001
243 pracowników narażonych na TCDD podczas awarii w oddziale TCP zakładów chemicznych; narażenie podczas awarii i czyszczenia zakładu po awarii; zgony w latach 1953-1992	poziom TCDD oznaczony dla 138 pracowników w latach 1988-1992	wszystkie zmiany nowotworowe	wszystkie nowotwory < 0,1 /ug/kg mc 0,1 ÷ 0,99 /ug/kg 1,0 ÷ 1,99 /ug/kg ≥ 2,0 /ug/kg wszystkie nowotwory	8 8 8 7 13	0,8 (0,4 ÷ 1,6) 1,2 (0,5 ÷ 2,3) 1,4 (0,6 ÷ 2,7) 2,0 (0,8 ÷ 4,0) 2,0 (1,0 ÷ 3,4)	Ott & Zober 1996
1 189 pracowników zatrudnionych w zakładach herbicydów zanieczyszczonych PCDDs/PCDFs; zgony w latach 1952-1992	herbicydy zanieczyszczone PCDDs/PCDFs; u 190 pracowników oznaczono poziom 2,3,7,8-TCDD w 1992 r.	wszystkie zmiany nowotworowe	wszystkie przypadki poniżej 125,2 TCDD ng/kg tłuszczu 125,2 ÷ 627,1 ng/kg 627,1 ÷ 2503,0 ng/kg powyżej 2503,0 ng/kg	124 28 29 31 38	1,41 (1,17 ÷ 1,68) 1,24 (0,82 ÷ 1,79) 1,34 (0,90 ÷ 1,92) 1,34 (0,91 ÷ 1,90) 1,73 (1,21 ÷ 2,40)	Flesch-lanys i in. 1995; 1998
2 479 pracowników z 4 fabryk produkujących fenoksy/herbicydy i chlorofenole; umieralność w latach 1950-1989	herbicydy, PCDDs, PCDFs, 2,4,5-T, 2,3,7,8-TCDD, chloro fenole, TCP	wszystkie zmiany nowotworowe	wszystkie przypadki powyżej 20 lat od pierwszego narażenia	138 77	1,2 (1,0 ÷ 1,4) 1,2 (0,95 ÷ 1,5)	Becher i in. 1996

cd tab. 12.

Opis kohorty	Ocena narażenia	Lokalizacja nowotworów	Rodzaj narażenia	Liczba przypadków / zgonów	Względne ryzyko (95% CI)*	Piśmiennictwo
1 156 mężczyzn (zakład A) zatrudnionych przy produkcji (fenoksyherbicydów); awaria w zakładzie – 1963 r.	ankiety przygotowane przez zakłady pracy oraz ocena indywidualnego przebiegu pracy; poziom TCDD w surowicy oznaczono dla 47 narażonych	wszystkie zmiany nowotworowe	narażenia na fenoksyherbicydy; narażenia w czasie awarii; wysoki poziom TCDD vs niski; średni poziom TCDD vs niski	51 20	1,5 (1,1 ÷ 1,9) 1,7 (1,1 ÷ 1,2) 4,8 (2,0 ÷ 11,3) 4,4 (1,9 ÷ 10,4)	Hoiveld i in. 1998
2 106 mężczyzn (zakład A i B) zatrudnionych przy produkcji fenoksyherbicydów; zakład A – zanieczyszczenia TCDD; zakład B – brak zanieczyszczeń TCDD	ankiety przygotowane przez zakłady pracy oraz ocena indywidualnego przebiegu pracy	wszystkie zmiany nowotworowe	zakład A zakład B awaria – zakład A	112 80 61	1,3 (0,86 ÷ 2,01) 1,54 (1,0 ÷ 2,37) 1,56 (0,86 ÷ 2,80)	Boers i in. 2010
21 863 pracowników w 36 kohortach z 12 krajów	2,3,7,8-TCDD lub wyżej chlorowane PCDDs versus nie narażeni na 2,3,7,8-TCDD lub wyżej chlorowane PCDDs lub nie eksponowani na PCDDs	wszystkie zamiany nowotworowe	narażenia na 2,3,7,8-TCDD i wyżej chlorowane PCDDs; narażenia na niżej chlorowane PCDDs lub nie narażeni na PCDDs	710 398	1,1 (1,0 ÷ 1,2) 1,0 (0,9 ÷ 1,1)	Kogevinas i in. 1997 (połączona kohorta międzynarodowa)
Mieszkańcy terenów skażonych podczas awarii w Seveso: strefa A 724 osób; strefa B 4824; strefa R 31647; wiek – 20 ÷ 74 lat; śmiertelność w latach 1977-1996	poziom 2,3,7,8-TCDD: strefa A – w glebie 15,5 ÷ 580 µg/m <sup>2</sup> ; mediana stężeń we krwi u dorosłych – 389 ng/kg*; strefa B – w glebie < 50 µg/m <sup>2</sup> ; mediana stężeń we krwi u dorosłych – 78 ng/kg*	wszystkie zmiany nowotworowe	strefa A + B wszystkie przypadki 15+ lat latencji mężczyźni 15+ lat latencji kobiety 15+ lat latencji	249 83 166 58 83 25	1,0 (0,9 ÷ 1,2) 1,1 (0,9 ÷ 1,4) 1,1 (1,0 ÷ 1,3) 1,3 (1,0 ÷ 1,7) 0,9 (0,7 ÷ 1,1) 0,8 (0,6 ÷ 1,2)	Bertazzoli i in. 2001
Mieszkańcy terenów skażonych podczas awarii w Seveso: strefa A 724 osób; strefa B 4824; strefa R 31647; wiek – 20 ÷ 74 lat; śmiertelność w latach 1977-1996	poziom 2,3,7,8-TCDD: strefa A – w glebie 15,5-580 µg/m <sup>2</sup> ; mediana stężeń we krwi u dorosłych – 389 ng/kg*; strefa B – w glebie < 50 µg/m <sup>2</sup> ; mediana stężeń we krwi u dorosłych – 78 ng/kg*	wszystkie zmiany nowotworowe	strefa A 15+ lat latencji Strefa B 15+ lat latencji Strefa R	44 19 270 92 1808	1,03 (0,76 ÷ 1,38) 1,27 (0,81 ÷ 2,00) 1,00 (0,89 ÷ 1,13) 1,02 (0,83 ÷ 1,26) 0,96 (0,91 ÷ 1,00)	Pesatori i in. 2009

Objaśnienie: \* - ocena retrospektywna.

**Tabela 13.**

**Stężenie polichlorowanych dibenzodioksyn (PCDDs), (ng/kg tłuszczu) we krwi osób zatrudnionych przy produkcji chlorofenoli w zakładach BASF (IARC 1997)**

Nazwa związku	TCP (n = 12)	PCP (n = 20)	Kontrola (n = 102)
2,3,7,8 TCDD	331,8	4,5	3,6
1,2,3,7,8-PeCDD	10,7	28,3	13,8
suma HxCDD	34,5	398,8	78,9
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	44,3	2 514,1	92,4
OCDD	428,9	33 191,5	610,3

Objaśnienia:

TCP – trichlorofenol.

PCP – pentachlorofenol.

Występowanie zmian nowotworowych w grupie osób narażonych podczas awarii w zakładach BASF analizowali m. in. *Ott* i in. (1993) oraz *Ott* i *Zober* (1996). Na podstawie wyników badań stwierdzono, że przy stężeniu TCDD we krwi 38,4 ng/kg tłuszczu nie obserwowano trądzika chlorowego, przy stężeniu 420,8 ng/kg trądzik był w postaci umiarkowanej, postać ciężka występowała u osób, u których stężenie TCDD wynosiło ok. 1 000 ng/kg tłuszczu (*Ott* i in. 1993). *Ott* i in. (1993) oznaczali poziom 2,3,7,8-TCDD 35 ÷ 39 lat po awarii w zakładach, przy ekstrapolacji wyników (ang. *back-calculation*) do czasu narażenia pracowników na TCD i PCP przyjęli dla 2,3,7,8-TCDD  $t_{1/2} = 7$  lat. W innych badaniach stwierdzono niewielki, statystycznie nieznamien-

ny wzrost ryzyka powstawania wszystkich raków wraz ze wzrostem stężenia 2,3,7,8-TCDD (*Ott*, *Zober* 1996). Zaobserwowano 8 przypadków raka płuc w grupie, gdzie stężenie TCDD wynosiło powyżej 1 µg/kg tłuszczu.

W tabeli 14. podano stężenia 2,3,7,8-TCDD w wybranych tkankach osób zmarłych po narażeniu w wyniku awarii w zakładach BASF (IARC 1997). U osób zmarłych, kilka miesięcy przed zgonem, obserwowano znaczące zmniejszenie masy ciała. Było to szczególnie widoczne u osoby określonej jako „przypadek 3” – w osiem miesięcy przed śmiercią spadek masy ciała wyniósł 20 ÷ 25 kg (IARC 1997).

**Tabela 14.**

**Pośmiertne stężenia 2,3,7,8-TCDD (ng/kg tłuszczu) w wybranych tkankach osób narażonych podczas awarii w zakładach BASF (IARC 1997)**

Przypadek	Krew	Tkanka tłuszczowa	Wątroba	Nerki	Mózg
Przypadek 1	255	171	178	198	36
Przypadek 2	32	34	28	–	7
Przypadek 3	7482	13563	13563	11195	2457
Przypadek 4	448	648	550	–	–

Objaśnienie: kontrola stężenia TCDD w tkance tłuszczowej dla populacji niemieckiej – 5 ng/kg.

W fabryce Boehringer-Ingellheim (Hamburg, Niemcy) produkowano herbicydy. Od 48 robotników pobrano 2- i 3-krotnie krew w celu oznaczenia stężeń PCDDs oraz PCDFs (tab. 15. i 16.), (IARC 1997). W tabelach 15. i 16. podano stężenia polichlorowanych dibenzodioksyn i dibenzofuranów. Największe stężenia we krwi pracowników zakładów Boehrin-

ger-Ingelheim stwierdzono dla: 1,2,3,6,7,8-heksa-, 1,2,3,4,6,7,8-hepta- i oktaCDD oraz 2,3,4,7,8-penta-, 1,2,3,4,7,8-heksa- i 1,2,3,4,7,8,9-heptaCDF (IARC 2012). W tabelach 17. i 18. przedstawiono poziom PCDDs oraz PCDFs we krwi pracowników stosujących 2,4,5-T.

**Tabela 15.**

**Stężenia PCDDs (ng/kg tłuszczu) we krwi pracowników zakładów Boehringer-Ingelheim (IARC 1997)**

Nazwa związku	Liczba osób, <i>n</i>	Pierwsza próbka krwi		Druga próbka krwi	
		mediana	zakres	mediana	zakres
2,3,7,8-TCDD	48	84,1	15,6 ÷ 300,2	48,9	7,7 ÷ 277,9
1,2,3,7,8-PeCDD	40	51,1	27,2 ÷ 251,2	35,9	13,2 ÷ 190,3
1,2,3,4,7,8-HxCDD	41	83,2	25,6 ÷ 746,9	51,3	18,7 ÷ 559,7
1,2,3,6,8,9-HxCDD	40	354,7	127,7 ÷ 2939	255,8	101,6 ÷ 2493
1,2,3,7,8,9-HxCDD	39	88,2	29,3 ÷ 680,8	39,5	17,6 ÷ 288,3
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	26	641,2	310,5 ÷ 5152	234,5	94,2 ÷ 1526
OCDD	32	2526	1356 ÷ 17566	1288,5	842 ÷ 10395
TEQ	45	191,9	43,1 ÷ 767,2	115,3	29,4 ÷ 500,4

Objaśnienia:

*n* – liczba osób, u których oznaczony poziom przekraczał górną granicę kontroli.

Pierwsza próbka krwi – pobrana 5,4 lat po zakończeniu zatrudnienia.

Druga próbka krwi – pobrana 5,6 lat po pobraniu pierwszej próbki.

**Tabela 16.**

**Stężenia PCDFs (ng/kg tłuszczu) we krwi pracowników zakładów Boehringer-Ingelheim (IARC 1997)**

Nazwa związku	Liczba osób, <i>n</i>	Pierwsza próbka krwi		Druga próbka krwi	
		mediana	zakres	mediana	zakres
2,3,4,7,8-PeCDF	5	105,9	76,4 ÷ 406,7	71,3	47,9 ÷ 108
1,2,3,4,7,8-HxCDF	42	116,7	37,5 ÷ 103,5	61,5	21,9 ÷ 489,4
1,2,3,6,7,8-HxCDF	31	50,4	28,5 ÷ 374	30,2	13,6 ÷ 205,9
2,3,4,6,7,8-HxCDF	6	16,3	10,1 ÷ 38	8,8	6,1 ÷ 14,8
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	22	123,1	47,3 ÷ 1028	45,8	24,7 ÷ 243
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	6	14,8	3,6 ÷ 26	3	1,6 ÷ 5,4

Objaśnienia:

*n* – liczba osób, u których oznaczony poziom przekraczał górną granicę kontroli.

Pierwsza próbka krwi – pobrana 5,4 lat po zakończeniu zatrudnienia.

Druga próbka krwi – pobrana 5,6 lat po pobraniu pierwszej próbki.

**Tabela 17.**

**Poziom PCDDs (ng/kg tłuszczu) we krwi pracowników (*n* = 9) z Nowej Zelandii, stosujących 2,4,5-T (IARC 1997)**

Nazwa związku	Osoby narażone	Kontrola
2,3,7,8-TCDD	53,3±16,1	5,6±1,1
1,2,3,7,8-PeCDD	12,4±1,1	8,8±0,7
1,2,3,4,7,8-HxCDD	6,8±0,5	5,7±0,4
1,2,3,6,8,9-HxCDD	28,6±5,1	23,3±4,9
1,2,3,7,8,9-HxCDD	9,9±0,9	8,2±0,6
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	121,9±28,5	119,4±18,4
OCDD	788,6±82,3	758,7±92,8

Objaśnienie: grupa kontrolna *n* = 9. W tabeli podano wartości średnie ±SE (błąd standardowy).

Tabela 18.

Poziom PCDFs (ng/kg tłuszczu) we krwi pracowników ( $n = 9$ ) z Nowej Zelandii, stosujących 2,4,5-T (IARC 1997)

Nazwa związku	Osoby narażone	Kontrola
2,3,7,8-TCDF	1,6±0,3	1,7±0,3
1,2,3,7,8-PeCDF	< 2,1±0,2	< 2,0±0,2
2,3,4,7,8-PeCDF	8,0±0,9	7,4±0,8
1,2,3,4,7,8-HxCDF	5,4±0,3	5,1±0,5
1,2,3,6,7,8-HxCDF	5,5±0,4	5,6±0,6
1,2,3,7,8,9-HxCDF	< 0,8±0,1	< 0,8±0,1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	< 1,1±0,4	< 1,7±0,2
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	14,2±0,7	16,0±2,3
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	< 1,6±0,1	< 1,9±0,3

Objaśnienie: grupa kontrolna  $n = 9$ . W tabeli podano wartości średnie ± SE (błąd standardowy).

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych stwierdzono, że narażenie ludzi na duże stężenia 2,3,7,8-TCDD są przyczyną zwiększenia ryzyka powstawania nowotworów (sumy). Natomiast nie ma silnych dowodów, że to narażenie jest przyczy-

ną powstawania nowotworów o określonej lokalizacji. Względne ryzyko powstawania nowotworów w warunkach wysokiego narażenia na 2,3,7,8-TCDD i długiego okresu latencji dla wszystkich subkohort oceniono na SMR 1,4 (IPCS 1998).

## DZIAŁANIA TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i krótkotermiowa

Wartości  $LD_{50}$  oznaczone po jednorazowym podaniu TCDD wyznaczono dla różnych gatunków zwierząt (IPCS 1989). Dane wskazują, że spośród badanych gatunków zwierząt najbardziej wrażliwe na TCDD były świnki morskie (szczep Hartley). Najmniejsze wartości  $LD_{50}$  ( $0,6 \div 2,5 \mu\text{g/kg mc.}$ ) zanotowano, gdy TCDD podawano drogą pokarmo-

wą w oleju kukurydzianym lub w mieszaninie oleju kukurydzianego i acetonu. Natomiast wartość  $LD_{50}$  (dla świnek morskich) uległa kilkukrotnemu wzrostowi, gdy TCDD podawano w metylocelulozie ( $19 \mu\text{g/kg mc.}$ ). Najmniej wrażliwe (największe wartości  $LD_{50}$ ) okazały się chomiki syryjskie – wartość  $LD_{50}$  określono na  $5051 \mu\text{g/kg mc.}$  Wyniki badań przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19.

Wartości  $DL_{50}$  dla polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn (PCDDs), (IPSC 1989)

Liczba atomów chloru i miejsce ich podstawienia	Świnka morska, $\mu\text{g/kg mc.}$	Mysz, $\mu\text{g/kg mc.}$
2,8	powyżej 300 000	brak danych
2,3,7	29 444	> 3 000
2,3,7,8	2	284
1,2,3,7,8	3	338
1,2,4,7,8	1125	> 5 000
1,2,3,4,7,8	73	825
1,2,3,6,7,8	70 ÷ 100	1250
1,2,3,7,8,9	60 ÷ 100	> 440
1,2,3,4,6,7,8	> 600	brak danych

Wartości  $DL_{50}$  po podaniu PCDDs były 10- ÷ 100-krotnie mniejsze w przypadku świnek morskich w porównaniu do myszy (tab. 19.). Większą toksycznością charakteryzują się kongenery, w których pozycje 2,3,7 i 8 są w pełni uchlorowane. Wartości  $DL_{50}$  zanotowane po podaniu 2,7,8-triCDD lub 2,8-diCDD były ok. 1 000- ÷ 100 000-krotnie większe niż po podaniu TCDD. Podstawienie chloru w pozycji *orto*-, np. 1,2,3,7,8 spowodowało tylko niewielkie zmniejszenie toksyczności kongeneru (IPSC 1989). Wprowadzenie do cząsteczki następnym atomów chloru zmniejsza toksyczność dioksyny. Podanie świnkom morskim 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD w dawce 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. spowodowało zmniejszenie masy ciała zwierząt. Zwiększenie dawki do 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. nie powodowało padnięć zwierząt.

W zatruciu ostrym nie jest możliwe określenie organu, którego uszkodzenie (dysfunkcja) byłoby odpowiedzialne za padnięcie zwierzęcia narażonego na TCDD. Podanie dawek śmiertelnych TCDD powodowało postępującą utratę masy ciała narażonych zwierząt. Utrata masy była obserwowana kilka dni po podaniu TCDD. W badaniach pośmiertnych była widoczna utrata tkanki tłuszczowej (IPSC 1989). TCDD powodowało szereg zmian w narządach różnych gatunków zwierząt. Narządem, w którym w pierwszej kolejności występowały zmiany u gryzoni i królików była wątroba. Szczególnie łatwo TCDD wywoływało zmiany patologiczne w tkance nabłonkowej. Zmiany w nabłonku obserwowane u naczelników (*Macaca mulatta*) przypominają (są podobne) zmiany wywoływane przez TCDD w ludzkiej tkance nabłonkowej.

Po narażeniu na TCDD u wszystkich badanych gatunków zwierząt padnięcia następowały od kilku dni do ponad miesiąca. To opóźnienie w czasie

zależało od wielkości podanej dawki, a nie od gatunku badanego zwierzęcia. Największe różnice międzygatunkowe obserwowano podczas nekropsji w obrębie wątroby. Dawka letalna podana świnkom morskim nie powodowała uszkodzenia wątroby w stopniu porównywalnym do zmian stwierdzanych po podaniu 2,3,7,8-TCDD w dużych dawkach (wywołujących zgon): królikom, szczurom lub myszom.

Atrofia grasicy była stwierdzana podczas autopsji u wszystkich badanych zwierząt (które przeżyły 30 dni) po podaniu dawek śmiertelnych TCDD. W przypadku świnek morskich atrofia grasicy i tkanki limfatycznej była głównym skutkiem toksycznego działania TCDD. Histopatologicznie stwierdzano zmniejszenie komórek limfoidalnych w: korze grasicy, śledzionie i węzłach chłonnych. Grasica ulegała atrofii (do  $\frac{1}{4}$  wartości kontrolnych) również po narażeniu zwierząt na inne kongenery PCDDs. Zmiany skórne, podobne do trądzika chlorowego (ang. *chloracne-like*), mogą powstawać po podaniu 2,3,7,8-TCDD u: królików, bezwłosych myszy i naczelników (IPSC 1989). Zatrucie ostre kurczaków charakteryzowało się następującymi objawami: zaburzeniami oddychania, zmniejszeniem masy ciała, obrzękiem podskórnym. Przyczyną nagłych padnięć zwierząt była *chick edema disease* (choroba obrzęku pisklęcia), (Health Assessment Dokument... 1994).

Moore i in. (1979) badali toksyczność 2,3,7,8-TCDF (TCDF) i 2,3,4,7,8-PeCDF (PeCDF) po jednorazowym podaniu drogą pokarmową: myszom, świnkom morskim i małpom. W tabeli 20. podano wartości  $DL_{50}$  po podaniu TCDF. Związek ten okazał się najbardziej toksyczny dla świnek morskich. Autorzy pracy stwierdzają, że wartości  $DL_{50}$  dla 2,3,7,8-TCDF są 2- ÷ 4-krotnie większe niż dla 2,3,7,8-TCDD (Moore i in. 1979).

Tabela 20.

Wartości  $DL_{50}$  dla tetrachlorodibenzofuranu (TCDF), (Moore i in. 1979)

Gatunek zwierząt	Płeć/liczba zwierząt	Okres obserwacji, dni	$DL_{50}$ , $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.	Czas od podania związku do padnięć zwierząt, dni
Mysz C57B1/6	samce, $n = 8$	30	powyżej 6 000	brak danych
Świnka morska (Hartley)	samce, $n = 6$	30	5 ÷ 10	9 ÷ 20
Małpy ( <i>Macaca mulatta</i> )	samice, $n = 2$	60	1 000	14 ÷ 31

Małpy otrzymały dawki TCDF w wysokości: 500, 1 000 lub 1 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. Zwierzęta obserwowano przez 60 dni. Do końca eksperymentu przeżyły 2 zwierzęta. Po 28 dniach obserwacji u wszystkich

zwierząt stwierdzano: anemię, leukocytozę obojętnochłonną (neutrophilia) i limfopenię. Poziom cholesterolu we krwi zwierząt narażonych ulegał zmniejszeniu o 33 ÷ 50% (Moore i in. 1979). U zwierząt

obserwowano takie objawy, jak: powiększenie wątroby, zmniejszenie tkanki tłuszczowej, atrofię grasicy (na skutek zmniejszenia komórek limfoidalnych) oraz atrofię komórek limfoidalnych w śledzionie i węzłach chłonnych (Moore i in. 1979). W badaniach pośmiertnych świnek morskich, którym podano TCDF lub PeCDF, nie stwierdzono różnic w uszkodzeniach tkanek. I tak obserwowano (bez względu na podany związek): wyraźne zmniejszenie grasicy, brak tkanki tłuszczowej i redukcję masy mięśniowej. Histopatologicznie stwierdzono utratę komórek limfoidalnych w korze grasicy, hiperplazję: komórek nabłonka miedniczek nerkowych, moczowodu i pęcherza moczowego (Moore i in. 1979).

Po podaniu świnkom morskim 2,3,7,8-TCDF lub 2,3,4,7,8-PeCDF w dawkach 10 µg/kg mc. lub 15 µg/kg mc. wszystkie zwierzęta padły w ciągu 9 ÷ 20 dni od podania (IARC 1997). Po podaniu myszom przez 22 dni (drogą pokarmową) 2,3,7,8-TCDF w dawkach 30 ÷ 300 µg/kg mc. nie zaobserwowano objawów klinicznych (IARC 1997).

Pośród gryzoni (zwierząt laboratoryjnych) najbardziej wrażliwe na działanie 2,3,7,8-TCDF były świnki morskie, toksyczność ostra tego związku jest zbliżona do toksyczności 2,3,7,8-TCDD. Zarówno w przypadku dioksyn, jak i furanów najbardziej toksyczne są kongenery z atomami chloru podstawionymi w pozycjach 2,3,7,8-, a wraz ze zwiększeniem liczby atomów chloru w związku zmniejszeniu ulega jego toksyczność. Najbardziej widocznymi objawami zatrucia ostrego tymi związkami były: utrata masy ciała, utrata tkanki tłuszczowej i atrofia grasicy.

### Toksyczność przewlekła

Dostępne informacje na temat toksyczności przewlekłej dibenzodioksyn dotyczą głównie TCDD. Toksyczności 2,3,7,8-TCDD po podaniu zwierzętom laboratoryjnym poświęconych jest wiele prac, jednak praca Kociba i in. (1978) należy do najczęściej cytowanych. Opublikowane w tej pracy badania przeprowadzono na szczurach szczepu Sprague-Dawley, samcach i samicach. Zwierzęta przez 2 lata otrzymywały paszę zawierającą TCDD. Dawki TCDD wynosiły: 0,001; 0,01 lub 0,1 µg/kg mc./dzień. 2,3,7,8-TCDD podawana wielokrotnie może powodować wiele zmian nienowotworowych. Kociba i in. (1979) zaobserwowali wzrost padnięć zwierząt narażanych i zmniejszenie masy. Zmiany w obrazie krwi były ocenione na niewielkie. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT), fosfatazy alkalicznej (AP) i γ-glutamylu-transerazy w surowicy ulegała

znaczному zwiększeniu po największej dawce jedynie u samic. Podanie 2,3,7,8-TCDD spowodowało również wzrost wydalania koproporfiryn i kwasu delta-aminolewulinowego (tylko u samic) – zmiany statystycznie znamienne były po dawkach 0,01 oraz 0,1 µg/kg mc./dzień. Dawka 0,001 µg/kg mc./dzień takich zmian nie wywoływała.

Porfirogenne działanie 2,3,7,8-TCDD badali również Cantoni i in. (1981) oraz van Birgelen i in. (1996). Cantoni i in. (1981) podawali dożołądkowo TCDD szczurom CD-COBS (samicom) przez 45 tygodni. Podanie 2,3,7,8-TCDD spowodowało wzrost stężenia porfiryn w: wątrobie, nerkach i śledzionie po największej dawce, a także zależny od dawki wzrost wydalania porfiryn z moczem. Najmniejszą dawką nie wpływającą na poziom porfiryn w wątrobie była dawka 0,1 µg/kg mc./tydzień (wartość NOAEL). Van Birgelen i in. (1996) podawali TCDD myszom (samice B6C3F1) dożołądkowo przez 13 tygodni. Po trzech największych dawkach stężenie porfiryn w wątrobie wzrastało statystycznie znamienne. Najmniejszą dawką nie działającą było 15 ng/kg mc./dzień (wartość NOAEL).

W podsumowaniu badań przeprowadzonych na szczurach (tab. 21.), samicach szczepu Sprague-Dawley w NTP (2006a) stwierdzono, że 2,3,7,8-TCDD powodowała zmiany (uszkodzenia) w: wątrobie, płucach, błonie śluzowej jamy ustnej, trzustce, grasicy, korze nadnerczy, sercu, nerkach, przedżołądku, krezce i tarczycy. Po trzech największych dawkach (22; 46 lub 100 ng/kg mc.) przyrost masy u zwierząt narażanych był mniejszy w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Najwięcej zmian zanotowano w wątrobie i w większości przypadków były one zależne od dawki 2,3,7,8-TCDD. Były to: hipertrofia hepatocytów, wzrost liczby hepatocytów wielojądrzastych, zmiany w rozmieszczeniu lipidów, martwica, hiperplazja komórek owalnych, hiperplazja węzłów chłonnych, toksyczne uszkodzenie wątroby i zwłóknienie dróg żółciowych. Zmiany zależne od stężenia 2,3,7,8-TCDD obserwowano również w: płucach, błonie śluzowej żołądka, trzustce, sercu, przedżołądku i tarczycy. W czasie tych badań w 14., 31. i 53. tygodniu narażenia oznaczano we krwi szczurów poziom: tyroksyny (T4), trijodotyroniny (T3) oraz tyreotropiny (TSH). Poziom T4 ulegał zmniejszeniu (statystycznie znamienne) wraz z dawką 2,3,7,8-TCDD. Natomiast poziom T3 ulegał wzrostowi, po 14 i 31 tygodniach był statystycznie znamienne większy po dawkach 22 ng/kg mc. i większych, w 53. tygodniu uległ zwiększeniu już po 10 ng/kg mc. Proliferację

komórek wątroby oceniano w: 14., 31. i 53. tygodniu narażenia szczurów (samic) na 2,3,7,8-TCDD, na podstawie wbudowywania BrdU do hepatocytów. W 31. i 53. tygodniu indeks proliferacji (procent jąder komórkowych, do których uległa

wbudowaniu BrdU) był statystycznie znamienne większy w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej tylko dla dawek 2,3,7,8-TCDD 46 ng/kg mc. oraz 100 ng/kg mc. (NTP 2006a).

Tabela 21.

Skutki działania TCDD obserwowane u szczurów (zmiany nienowotworowe), (NTP 2006a)

Gatunek zwierząt, płeć	Czas trwania narażenia	Dawkowanie, grupy badane	Wyniki – rodzaje zmian
Szczury – Harlan Sprague-Dawley, samice	105 tygodni	droga pokarmowa dawki: 0; 3; 10; 22; 46; 100 ng/kg mc; 5dni/tydzień przez 105 tygodni; nośnikiem był olej kukurydziany i aceton (91: 1); grupa kontrolna otrzymywała nośnik; liczebność grup – 81 ÷ 82 zwierzęta/grupę. 8 ÷ 10 zwierząt/grupę oceniane było po: 14, 31 i 53 tygodniach; 50 samic otrzymywało 100 ng TCDD/kg przez 30 tygodni, a do końca doświadczenia (104 tygodnie) nośnik (stop-exposure grup); wyniki uzyskane dla tej grupy zaznaczono wytłuszczonym drukiem	u zwierząt otrzymujących dawki TCDD: 22; 46 lub 100 ng/kg mc. oraz w grupie „stop-exposure” – przyrost masy ciała mniejszy niż w grupie zwierząt otrzymujących tylko nośnik; <b>wątroba:</b> - hipertrofia hepatocytów: 0/53; 19/54; 19/53; 42/53; 41/53; 52/53; <b>22/50</b> ; - hepatocyty wielojądrzaste: 0/53; 0/54; 16/53; 26/53; 36/53; 51/53; <b>32/50</b> ; - skupienia eozynofili: 11/51; 14/54; 21/53; 27/53; 27/53; 44/53; <b>27/50</b> ; - zmiany zapalne: 33/53; 46/54; 47/53; 50/53; 52/53; 49/53; <b>43/50</b> ; - przebarwienia: 4/53; 9/54; 34/53; 48/53; 52/53; 53/53; <b>45/50</b> ; - zmiany w rozmieszczeniu lipidów: 0/53; 2/54; 12/53; 17/53; 30/53; 48/53; <b>10/50</b> ; - martwica: 1/53; 4/54; 4/53; 8/53; 10/53; 17/53; <b>8/50</b> ; - hiperplazja komórek owalnych: 0/53; 4/54; 3/53; 20/53; 38/53; 53/53; <b>1/50</b> ; - hiperplazja przewodów żółciowych: 5/53; 4/54; 7/53; 22/53; 40/53; 53/53; <b>7/50</b> ; - torbiele przewodów żółciowych: 3/53; 1/54; 2/53; 2/52; 0/53; 21/53; <b>6/50</b> ; - hiperplazja węzłów chłonnych: 0/53; 0/54; 0/53; 3/53; 7/53; 36/53; <b>0/50</b> ; - zwłóknienie portali: 0/53; 0/54; 0/53; 0/53; 5/53; 27/53; <b>1/50</b> ; - toksyczne uszkodzenie wątroby (toxic hepatopathy): 0/53; 2/54; 8/53; 30/53; 45/53; 53/53; <b>16/50</b> ; - zwłóknienie dróg żółciowych: 1/53; 1/54; 2/53; 1/53; 11/53; 31/53; <b>1/50</b> ; <b>płuca:</b> - przerost nabłonka oskrzelikowo-pęcherzykowego: 2/53; 19/54; 33/53; 35/52; 45/53; 46/52; <b>31/50</b> ; <b>błona śluzowa jamy ustnej:</b> - płaskonabłonkowa hiperplazja: 1/53; 7/54; 14/53; 13/53; 15/53; 16/53; <b>8/50</b> ; <b>trzustka:</b> - wakuolizacja cytoplazmy komórek trzustkowych: 1/51; 0/54; 0/52; 1/53; 15/52; 42/51; <b>0/49</b> ; - przewlekłe zmiany zapalne: 0/51; 0/54; 2/52; 2/53; 3/52; 6/51; <b>4/49</b> ; - atrofia komórek trzustkowych: 1/51; 2/54; 4/52; 4/53; 4/52; 9/51; <b>4/49</b> ; - przewlekłe zapalenie tętnic: 0/51; 1/54; 1/52; 2/53; 2/52; 7/51; <b>2/49</b> ; <b>grasica:</b> - atrofia: 36/51; 41/52/ 44/52; 41/49; 44/46; 42/42; <b>45/49</b> ; <b>kora nadnerczy:</b> - atrofia: 2/53; 0/54; 4/53; 5/53; 5/53; 27/53; <b>3/50</b> ; - hiperplazja: 16/53; 16/54; 18/53; 25/53; 29/53; 30/53; <b>20/50</b> ; <b>serce:</b> - kardiomiopatia: 10/53; 12/54; 22/53; 25/52; 32/53; 36/52; <b>22/50</b> ; <b>nerki:</b> - nefropatia: 34/53; 26/54; 32/53; 36/53; 39/53; 39/53; 52/53; <b>41/50</b> ; <b>przedżołądek:</b> - hiperplazja płaskonabłonkowa: 3/53; 4/54; 4/53; 2/53; 7/53; 11/53; <b>5/50</b> ; <b>tarczycza:</b> - hipertrofia komórek pęcherzykowych: 3/52; 4/54; 4/53; 7/51; 10/53; 17/52; <b>6/49</b>



Po narażeniu na dawkę 3 ng TCDD/kg mc. żaden z oznaczanych parametrów nie uległ zmianie (NTP 2006a). W mikrosomach wątroby oznaczono aktywność: deetylazy 7-etoksyresorufiny (EROD, CYP1A1), deetylazy 7-pentoksyresorufiny (PROD, CYP2B) oraz acetanilido-4-hydroksylazy (A4H, CYP1A2). Oznaczenia wykonano w 14., 31. i 53. tygodniu eksperymentu. Wszystkie podane dawki 2,3,7,8-TCDD spowodowały statystycznie znamienne wzrost aktywności oznaczanych enzymów. W mikrosomach płuc oznaczono aktywność EROD. Podobnie jak w przypadku mikrosomów wątroby, statystycznie znamienne wzrost (14- ÷ 24-krotny) aktywności enzymu zanotowano po wszystkich dawkach 2,3,7,8-TCDD i we wszystkich punktach czasowych (NTP 2006a).

2,3,7,8-TCDD podawana wielokrotnie może powodować u zwierząt wiele zmian nienowotworowych. Najwięcej dotyczy uszkodzeń i zaburzeń

w wątrobie o czym świadczą, m. in.: ocena histopatologiczna tkanki, zmiana aktywności enzymów, zaburzenia syntezy hemoglobiny, zmiana aktywności hormonów oraz czynników wzrostu. Do najczulszych wskaźników narażenia na 2,3,7,8-TCDD zaliczyć można aktywność cytochromów CYP1A. Cytochrom CYP1A1 może być indukowany w takich narządach, jak w: wątrobie, płucach, nerkach, jelicie cienkim, przy czym indukcja ta przebiega z największą wydajnością w wątrobie. TCDD indukuje CYP1A w warunkach *in vivo* i *in vitro* zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi (NTP 2006a). Wartość LOAEL dla CYP1A1 u myszy oceniono na 150 pg TCDD/kg mc./dzień, a dla szczurów na 100 pg/kg mc./dzień (IPCS 1998). W tabeli 22. podano przykłady skutków biochemicznych obserwowanych u zwierząt po narażeniu na 2,3,7,8-TCDD (NTP 2006a).

Tabela 22.

Zmiany biochemiczne wywołane przez TCDD u zwierząt (NTP 2006a)

Enzymy indukowane przez TCDD	Hormony i receptory modulowane przez TCDD	Czynniki wzrostu i receptory modulowane przez TCDD
CYP 1A1 CYP 1B1 CYP 1A2 reduktaza quinonowa UDP-glukuronosylotransferaza glutatio-5-transferaza dehydrogenaza aldehydowa dekarboksylaza ornityny kinaza tyrozynowa deoksynukleotydylo-transferaza karboksykinaza fosfenolopirogronianu inhibitor-2 aktywatora plasminogenu	androgeny estrogeny receptor estrogenowy glucokortykoidy receptor glukokortykoidowy insulina gastryna hormony tarczycy melatonina	witamina A EGF – naskórkowy czynnik wzrostu receptor EGF TGfα – transformujący czynnik wzrostowy α TGfβ – transformujący czynnik wzrostowy β TNFα – czynnik martwicy nowotworu IL-1β – interleukina 1β c-RAS – białko okogenowe c-Erba

Badania toksyczności przewlekłej 2,3,4,7,8-PeCDF przeprowadzono na samicach szczurów Harlan Sprague-Dawley. Zwierzęta otrzymywały badany związek w 5 różnych dawkach w nośniku (olej kukurydziany i aceton, w proporcji 99: 1),

5 razy w tygodniu przez 105 tygodni. Zwierzęta kontrolne otrzymywały tylko nośnik. Po zakończonym doświadczeniu tkanki zwierząt kontrolnych i narażanych na PeCDF były oceniane histopatologicznie. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23.

Skutki obserwowane po podaniu 2,3,4,7,8-PeCDF szczurom (zmiany nienowotworowe), (NTP 2006b)

Gatunek zwierząt, płeć	Czas trwania narażenia	Dawkowanie, grupy badane	Wyniki – rodzaje zmian
Szczury – Harlan Sprague-Dawley, samice	105 tygodni	droga pokarmowa; dawki: 0; 6; 20; 44; 92; 200 ng/kg mc; 5dni/tydzień przez 105 tygodni; nośnikiem był olej kukurydziany i aceton (91: 1);	u zwierząt otrzymujących dawkę 200 ng/kg mc. PeCDF oraz w grupie „stop-exposure” – przyrost masy ciała mniejszy niż w grupie zwierząt otrzymujących tylko nośnik; <b>wątroba:</b> - hipertrofia hepatocytów: 2/53; 13/53; 17/53; 17/52; 24/53; 34/53; <b>14/50</b> ; - hepatocyty wielojądrzaste: 0/53; 0/53; 4/53; 13/52; 18/53; 35/53; <b>25/50</b> ; - skupienia eozynofili: 15/53; 13/53; 18/53; 18/52; 23/53; 28/53; <b>22/50</b> ;

cd tab. 23.

Gatunek zwierząt, płeć	Czas trwania narażenia	Dawkowanie, grupy badane	Wyniki – rodzaje zmian
		<p>grupa kontrolna otrzymywała nośnik; liczebność grup – 81 ÷ 82 zwierzęta/grupę; 8 ÷ 10 zwierząt/grupę oceniane było po: 14, 31 i 53 tygodniach; 50 samic otrzymywało 200 ng PeCDF/kg przez 30 tygodni, a do końca doświadczenia nośnik (stop-exposure grup); wyniki uzyskane dla tej grupy zaznaczono wytłuszczonym drukiem</p>	<p>- zmiany zapalne: 33/53; 46/54; 47/53; 50/53; 52/53; 49/53; <b>43/50</b>; - przebarwienia: 13/53; 11/53; 21/53; 44/52; 42/53; 48/53; <b>48/50</b>; - zmiany w rozmieszczeniu lipidów: 1/53; 4/53; 10/53; 12/52; 20/53; 26/53; <b>6/50</b>; - martwica: 4/53; 10/53; 3/53; 3/52; 6/53; 18/53; <b>11/50</b>; - hiperplazja komórek owalnych: 1/53; 4/53; 2/53; 6/52; 15/53; 35/53; <b>3/50</b>; - hiperplazja przewodów żółciowych: 3/53; 2/53; 2/53; 2/53; 1/53; 13/53; <b>1/50</b>; - rozrost guzkowy: 0/53; 0/53; 0/53; 3/52; 8/53; 12/53; <b>0/50</b>; - zwłóknienie przewodników żółciowych: 0/53; 1/53; 0/53; 3/52; 3/53; 5/53; <b>3/50</b>; - toksyczne uszkodzenie wątroby: 0/53; 2/53; 3/53; 8/52; 27/53; 44/53; <b>9/50</b>; - zwłóknienie dróg żółciowych: 1/53; 4/53; 2/53; 2/52; 3/53; 6/53; <b>1/50</b>; <b>macica:</b> - stan zapalny (chroniczny): 0/53; 5/53; 3/53; 3/52; 4/52; 3/53; 7/49; - metaplaszja płaskonabłonkowa: 17/53; 25/53; 21/53; 36/52; 31/52; 35/53; 28/49; - torbielowaty rozrost endometrium: 31/53; 29/53/29/53; 33/52; 39/52; 37/53; 35/49; <b>płuca:</b> - przerost nabłonka oskrzelikowo-pęcherzykowe-go: 5/53; 6/53; 5/53; 9/53; 23/53; 28/52; <b>7/50</b>; - metaplaszja płaskonabłonkowa: 0/53; 0/53; 0/53; 2/53; 4/53; 3/52; <b>1/50</b>; <b> błona śluzowa jamy ustnej:</b> - płaskonabłonkowa hiperplazja: 15/53; 11/53; 16/53; 19/53; 22/53; 20/53; <b>14/50</b>; <b>trzustka:</b> - wakuolizacja cytoplazmy komórek trzustkowych: 1/51; 0/54; 0/52; 1/53; 15/52; 42/51; <b>0/49</b>; - wakuolizacja komórek gronek trzustki: 0/53; 0/53; 0/53; 0/52; 2/52; 23/52; <b>2/49</b>; <b>grasica:</b> - atrofia: 43/53; 36/49; 36/50; 44/52; 39/49; 48/51; <b>44/49</b>; <b>kora nadnerczy:</b> - torbiele zwyrodnieniowe: 4/53; 17/53; 14/53; 18/52; 12/53; 14/53; <b>12/48</b>; <b>serce:</b> - kardiomiopatia: 15/53; 12/53; 19/52; 13/53; 318/53; 24/52; <b>13/50</b>; <b>nerki:</b> - nefropatia: 34/53; 39/53; 35/53; 42/52; 36/53; 45/53; <b>35/48</b>; <b>przedżołądek:</b> - hiperplazja płaskonabłonkowa: 4/53; 1/53; 5/53; 6/53; 3/52; 10/53; <b>5/50</b>; <b>tarczycza:</b> - hipertrofia komórek pęcherzykowych: 7/53; 13/53; 24/51; 24/53; 24/51; 22/51; <b>23/49</b></p>

W podsumowaniu badań nad toksycznością 2,3,4,7,8-PeCDF przeprowadzonych na szczurach, samicach Sprague-Dawley w NTP (2006b) stwierdzono, że badany związek powodował zmiany (uszkodzenia) nienowotworowe w: wątrobie, macicy, płucach, błonie śluzowej jamy ustnej, nerkach, trzustce, tarczycy (tab. 23.). Najwięcej zmian zanotowano w wątrobie i w większości przypadków były one zależne od dawki PeCDF. Były to: hipertrofia hepatocytów, wzrost liczby hepatocytów wielojądrzastych, zmiany w rozmieszczeniu lipidów, martwica, hiperplazja komórek owalnych (tab. 23.). Podobne zmiany

obserwowano po podaniu szczurom TCDD. W 14., 31. i 53. tygodniu doświadczeń oznaczono w mikrosomach wątroby szczurów kontrolnych i narażanych na PeCDF aktywność deetylazy 7-etoksyresorufiny (EROD, CYP1A1) oraz acetanilido-4-hydroksylazy (A4H, CYP1A2). Wszystkie podane dawki PeCDF spowodowały statystycznie znamiennej wzrost aktywności oznaczanych enzymów. Obserwowane wzrosty zależne były od podanej dawki PeCDF. W mikrosomach płuc oznaczono aktywność EROD. Podobnie jak w przypadku mikrosomów wątroby, statystycznie znamiennej wzrost (24- ÷ 81-krotny)

aktywności enzymu zanotowano po wszystkich dawkach PeCDF i we wszystkich punktach czasowych (NTP 2006b).

1,2,3,4,8-PeCDF; 1,2,3,7,8-PeCDF; 2,3,4,7,8-PeCDF lub 1,2,3,6,7,8-HxCDF były podawane w diecie szczurom Sprague-Dawley przez 13 tygodni. Podawane

związki spowodowały: zmniejszenie masy ciała zwierząt, atrofię grasicy oraz zmniejszenie wątrobowego poziomu witaminy A (IARC 1997).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności PCDDs (głównie 2,3,7,8-TCDD) i PCDFs z wykorzystaniem testów w warunkach *in vitro* i *in vivo* są sprzeczne, jednak dominuje pogląd, że związki te nie wykazują działania mutagennego i genotoksycznego (IPCS 1989; IARC 1997).

Badania przeprowadzone w latach 70. XX wieku z użyciem szczepu *Salmonella* Typhymurium TA1532 wykazały, że 2,3,7,8-TCDD indukuje mutacje powrotne bez aktywacji metabolicznej (Hussain i in. 1972). Jednak najnowsze publikacje nie wskazują na działanie mutagenne 2,3,7,8-TCDD – ujemne wyniki testów bakteryjnych (*Salmonella* Typhymurium TA1530, TA1532, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100) przeprowadzonych zarówno przy braku, jak i w obecności systemów aktywacyjnych (IPCS 1989). Dane literaturowe na temat tego działania dla innych dioksyn są fragmentaryczne.

Mutagenne działanie PCDFs (głównie kongenerów okta- i tetra-) nie wykazały również testy przeprowadzone z użyciem szczepów *Salmonella* Typhymurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 oraz TA1978 (Schoeny 1982). Ponadto octaCDF nie wykazywał działania mutagennego w szczepach: TA92, TS24, TA2322 i TA2637. Testy te przeprowadzono z i bez dodatku metabolicznego układu aktywującego. Badanie czterech monochlorowanych dibenzofuranów z użyciem szczepów *Salmonella* Typhymurium TA98 i TA100 wykazały, że jedynym silnie mutagennym kongenerem był 3-monoCDF (Matsumoto i in. 1988). Działanie mutagenne odnotowano w obu wersjach badania, przy czym zauważono, że aktywacja metaboliczna zwiększała siłę działania mutagennego w przypadku obu szczepów bakteryjnych (Matsumoto, Ando 1991).

W badaniach w warunkach *in vitro* przeprowadzonych dla dioksyn, z wykorzystaniem komórek eukariotycznych, wykazano dodatnie wyniki w te-

stach z udziałem drożdży (*Saccharomyces cerevisiae* szczep D7) po wcześniejszej aktywacji – dotyczyły one mutacji powrotnych (Bronzetti i in. 1983). Rogers i in. (1982) zanotowali dodatni wynik testu z użyciem komórek chłoniaka myszy L5178Y bez wcześniejszej aktywacji. Brak działania genotoksycznego 2,3,7,8-TCDD potwierdzają również wyniki innych testów w warunkach *in vitro* i *in vivo* oceniających wymianę chromatyd siostrzanych, aberracji chromosomowych, test dominujących i recesywnych mutacji letalnych i test mikrojądrowy.

Ujemne wyniki testów uzyskano również w badaniach z użyciem drożdży dla 2,3,7,8-tetraCDF (zarówno z, jak i bez aktywacji metabolicznej), (Fahrig i in. 1978). Chociaż wydaje się, że PCDF na ogół nie są mutagenne w testach w warunkach *in vitro*, ze względu na ich właściwości indukujące enzymy, mogą one nasilać działanie genotoksyczne innych związków przez aktywację do reaktywnych związków pośrednich.

Lundgren i in. (1988) przeprowadzili badanie wymiany chromatyd siostrzanych i aberracji chromosomowych w limfocytach obwodowych 12 kobiet narażonych na PCDFs i PCB w wyniku spożycia skażonego oleju ryżowego. Badacze stwierdzili wzrost częstości występowania wymiany chromatyd siostrzanych – fakt ten tłumaczą wzrostem stężenia cytochromu P-450 w limfocytach, co skutkuje wzrostem stężenia metabolitów odpowiedzialnych za działanie genotoksyczne. Ponadto autorzy pracy zauważyli korelację pomiędzy częstością występowania wymiany chromatyd siostrzanych a stężeniem PCB (a nie PCDF) w surowicy. Badacze wyjaśnili, że brak korelacji w przypadku PCDFs był prawdopodobnie spowodowany faktem, że stężenie PCB w surowicy było 1 000 razy większe niż w przypadku furanów.

Ponadto wykazano brak kowalencyjnego wiązania PCDDs i PCDFs z DNA. TCDD nie reaguje bezpośrednio z DNA, jednak w kilku badaniach wskazano na wzrost powstawania uszkodzeń DNA (Tritscher

i in. 1996; Wyde i in. 2001), najprawdopodobniej poprzez mechanizm pośredni. Wykazano, że TCDD powodował uszkodzenia oksydacyjne (Hassoun i in. 1998; 2000) i to jest prawdopodobnie przyczyną zwiększonej częstości występowania pęknięć nici DNA w wątrobie samic szczura narażanych na letalne dawki TCDD (100 µg/kg mc.), (Wahba i in. 1988). Brak dowodów na bezpośrednie genotoksyczne działanie pentaCDF. Na podstawie podobieństwa

do TCDD można wnioskować, że furan ten może mieć pośrednie działanie genotoksyczne zależne od badanej tkanki lub dawki.

Reasumując, w testach w warunkach *in vitro* i *in vivo* przeprowadzonych u ludzi i zwierząt nie wykazano działania mutagennego i genotoksycznego PCDDs i PCDF s (dominowały ujemne wyniki badań).

## DZIAŁANIE EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE ORAZ WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ

### Badania na zwierzętach

W badaniach na zwierzętach wykazano, że narażenie na polichlorowane dibenzo-*p*-dioksyny i polichlorowane dibenzofurany (szczególnie na 2,3,7,8-TCDD) wpływa negatywnie na rozrodczość.

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu samcom szczurów 2,3,7,8-TCDD w dawkach 0,5 ÷ 5 µg/kg mc., za poziom niepowodujący zaburzeń w płodności przyjęto dawkę 1 µg/kg mc. (wartość NOAEL). Po narażeniu na dawkę 3 µg/kg mc. stwierdzono znaczne zmniejszenie liczby plemników (Chahound i in. 1992). Zmniejszenie spermatogenezy oraz atrofie jąder zanotowali także Al-Bayati i in. (1988).

Moore i in. (1985) wykazali, że jednorazowa, dożołądkowa dawka (4,5 µg/kg mc.) 2,3,7,8-TCDD wywoływała u samców szczurów zmniejszenie masy pęcherzyków nasiennych oraz spadek poziomu androgenów (w 6. dniu po narażeniu). Podobne skutki zanotowali Khera i Ruddick (1973) po jednorazowej dawce 12,5 µg/kg mc. oraz po 7 dawkach po 4 µg/kg mc.

Chahound i in. (1989; 1991) przeprowadzili eksperyment, w którym samcom szczurów podawano 2,3,7,8-TCDD podskórnie, raz w tygodniu (w dawce początkowej 25 µg/kg mc. i kolejnych dawkach podtrzymujących po 5 µg/kg mc.), 10 tygodni przed kojarzeniem i całe dalsze życie. Stwierdzono, że 15% szczurów było bezpłodnych. Po kojarzeniu pozostałych (płodnych) samców z nienarażonymi samicami nie zanotowano toksyczności rozwojowej TCDD.

Podprzewlekłe (13 tygodni), dożołądkowe podawanie 2,3,7,8-TCDD samcom szczurów w dawce 1 µg/kg mc./dzień spowodowało zmniejszenie poziomu testosteronu i dihydrotestosteronu oraz osłabienie procesu spermatogenezy. U samic stwierdzo-

no: zmiany morfologiczne jajników i macicy oraz zahamowanie cyklu estralnego (Kociba i in. 1976).

U samic szczurów narażonych dożołądkowo (w ciągu 2 tygodni przez kojarzeniem) na 2,3,7,8-TCDD w dawce 0,125 µg/kg mc./dzień nie zanotowano żadnych zmian (wartość NOAEL). Po dawce 0,5 µg/kg mc./dzień obserwowano zwiększenie strat pre- i post-implantacyjnych, a po dawce 2 µg/kg, c./dzień dodatkowo – opóźnienie rozwoju i wady płodów (Giavini i in. 1983).

Przewlekłe, dożołądkowe narażenie myszy na TCDD w dawce 3 µg/kg mc./dzień spowodowało zahamowanie cyklu estralnego u samic, ale nie wpływało na reprodukcję samców (Umbreit i in. 1987; 1988a; 1988b).

Podprzewlekłe podawanie samicom myszy (przez 4 tygodnie przed kojarzeniem, okres ciąży i 3 tygodnie laktacji) 2,3,7,8-TCDD w dawce 0,35 µg/kg mc./dzień spowodowało wzrost padnięć zwierząt wśród potomstwa (Thomas, Hinsdill 1979).

Przewlekłe narażenie małych na 2,3,7,8-TCDD w dawce 0,00012 µg/kg mc./dzień (5 µg/kg w diecie) nie wpływało na reprodukcję (wartość NOAEL dla matek), lecz u potomstwa obserwowano zaburzenia (m.in. opóźnienia) w rozwoju psychomotorycznym. Zaburzenia rozrodczości, wzrost częstości poronień stwierdzono po podawaniu małym większej dawki – 0,00064 µg/kg mc./dzień (25 ppt w paszy podawanej przez 4 lata), (Schantz i in. 1992; Bowman i in, 1989a; 1989b).

2,3,7,8-TCDD podawano dożołądkowo ciężarnym samicom szczurów różnych szczepów. Po jednorazowym podaniu związku w: 8., 12. lub 15. dniu ciąży w dawkach do 1 µg/kg mc. nie zanotowano niekorzystnych skutków u matek. Wyjątkiem były szczury Holtzman, u których po dawce 1 µg/kg mc. stwierdzono

zmniejszenie poziomu estrogenów u matek i młodych samic (*Chaffin* i in. 1996; 1997). Jednorazowe narażenie ciężarnych samic tego szczepu na 2,3,7,8-TCDD w dawkach  $0,0064 \div 1,0 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$  spowodowało zaburzenia układu rozrodczego u samców pokolenia F1. Obserwowano u nich: zmniejszenie liczby plemników i poziomu testosteronu, demaskulinizację i feminizację, opóźnienie zstępowania jąder i zmianę zachowań seksualnych. Dawkę  $0,0064 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$  można uznać za wartość LOAEL dla pokolenia F1 samców (*Mably* i in. 1992a; 1992b; 1992c). U samic szczurów Holtzman, którym 2,3,7,8-TCDD podawano jednorazowo w 15. dniu ciąży w dawce  $0,7$  lub  $1 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$  zanotowano ponadto zwiększenie resorpcji i śmiertelności płodów oraz zmniejszenie masy ciała płodów i noworodków (*Bjerke, Peterson* 1994; *Bjerke* i in. 1994).

Jednorazowe, dożołądkowe podanie 2,3,7,8-TCDD ciężarnym samicom szczepu Long-Evans w dawkach  $0,05 \div 1,0 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$  spowodowało spadek liczby plemników, wady rozwojowe zewnętrznych narządów płciowych (*Grey* i in. 1995a; 1995b; 1997a; 1997b). U samic pokolenia F1, których matki w czasie ciąży otrzymały jednorazowo 2,3,7,8-TCDD w dawkach  $0,2 \div 1,0 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$  stwierdzono zmiany morfologiczne w układzie moczowo-płciowym (*Grey* i in. 1997a; 1997b).

U szczurów Sprague-Dawley po podaniu dawki  $10 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$  stwierdzono: zaburzenia cyklu estralnego i owulacji, zmniejszenie masy jajników oraz zwiększenie stężenia hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH). Dawkę  $3 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$  przyjęto za wartość NOAEL (*Li* i in. 1995a; 1995b).

Po podaniu samicom szczurów CRCD (między 1. a 3. dniem ciąży) 2,3,7,8-TCDD w dawce  $0,125 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$  nie stwierdzono zmian (wartość NOAEL). Większe dawki ( $0,5$  lub  $2 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$ ) spowodowały zmniejszenie średniej masy płodów (*Giavini* i in. 1982a).

Dawkę  $0,125 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$  podaną samicom szczurów Sprague-Dawley (między 6. a 15. dniem ciąży) można uznać za wartość NOAEL. Po podaniu dawki  $0,5 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$  zanotowano wyraźną toksyczność dla matek i płodów (*Sparschau* i in. 1971).

W badaniach toksyczności TCDD dla ciężarnych samic myszy stwierdzono, że po jednorazowym podaniu (w 9., 10. lub 11. dniu ciąży) związku myszom szczepu C57B1/6N w szerokim zakresie dawek ( $1 \div 150 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$ ) zanotowano wyraźne skutki teratogenne – wodonercze i rozszczep podniebienia (*Moore* i in. 1973; *Abbott, Birnbaum* 1989; *Abbott* i in. 1987; *Dasenbrock* i in. 1992; *Nau, Bass* 1981; *Weber* i in. 1985). Najbardziej czułym skutkiem było

wodonercze, które notowano po dawkach znacznie (ponad 5-krotnie) mniejszych od dawek powodujących rozszczep podniebienia. W badaniach przeprowadzonych przez *Webera* i in. (1985) stwierdzono, że po jednorazowym podaniu myszom 2,3,7,8-TCDD i 2,3,7,8-TCDF w 11. dniu ciąży anomalie u płodów były podobne, choć w przypadku rozszczepu podniebienia 2,3,7,8-TCDD działał ok. 30 razy silniej niż 2,3,7,8-TCDF.

Wielokrotne (9 lub 10 dni podawania w czasie ciąży) narażenie samic myszy na 2,3,7,8-TCDD w małych dawkach:  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$  (*Smith* i in. 1976) lub  $0,3 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$  (*Neubert, Dillman* 1972) nie spowodowały zmian (wartość NOAEL). Po dawkach większych ( $0,5 \div 9 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$ ) zanotowano: wzrost resorpcji płodów, rozszczep podniebienia (*Neubert, Dillman* 1972; *Smith* i in. 1976), zmniejszenie względnej masy wątroby i grasicy oraz wodonercze u potomstwa (*Silkworth* i in. 1989).

Narażenie matek (między 14. a 17. dniem ciąży) na TCDD w dawce  $12,5 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$  spowodowało 75% śmiertelności płodów. Dalsze narażenia (przez 2 tygodnie) z mlekiem matki nie wywołało nieprawidłowości w rozwoju młodych myszy (*Nau* i in. 1986).

Jednorazowe, dożołądkowe podanie 2,3,7,8-TCDD samicom świnek morskich i chomików w dawkach  $1,5 \div 18 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$  powodowało zaburzenia w przebiegu ciąży i rozwoju młodego pokolenia. Oprócz resorpcji płodów i wzrostu śmiertelności, zanotowano: wodonercze, zaburzenia funkcji grasicy, opóźnienie dojrzewania plemników i zmniejszenie rozrodczości samic pokolenia F1 (*Grey* i in. 1995b; *Olson, McGarrigle* 1992).

Wodonercze, zaburzenia szkieletowe, wzrost strat postimplantacyjnych zanotowano także u samic królików, które otrzymywały 2,3,7,8-TCDD (między 6. a 15. dniem ciąży) w dawkach  $0,1 \div 0,5 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$ . Wyraźną toksyczność matczyną (4 z 10 samic padły) zaobserwowano po dawce  $1 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$  (*Giavini* i in. 1982b).

Najbardziej niebezpiecznym okresem podawania (jednorazowego) 2,3,7,8-TCDD samicom małp były 25. i 30. dzień ciąży – zanotowano wtedy toksyczność związku zarówno dla matek, jak i płodów. Stwierdzono wzrost liczby poronień. Po 9-krotnym podawaniu związku ciężarnym małpom (3 tygodnie, 3 dni/tyg.) w dawce  $0,02 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$  nie zaobserwowano wad płodów. Po dawkach  $0,1$  lub  $0,6 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$  zanotowano poronienia u 3 z 4 małp (*McNulty* 1984; 1985).

Rier i in. (1993) opisali po raz pierwszy występowanie endometriozy (o nasileniu zależnym od wielkości ekspozycji) u samic małp narażonych przewlekle (4 lata) na 2,3,7,8-TCDD w dawkach 0,00012 lub 0,00064 µg/kg mc./dzień (tab. 24.).

Badania przeprowadzone u gryzoni (u których endometrioza nie występuje) wymagały zainicjowania patologicznych zmian metodą chirurgiczną. Po późniejszym podawaniu 2,3,7,8-TCDD (zwykle 5 dawek w odstępach 3-tygodniowych) samicom myszy i szczurów w dawkach 1 ÷ 10 µg/kg mc. zaobserwowano zależny od dawki roz-

rost endometrium, któremu towarzyszyły najczęściej także zaburzenia płodności (Cummings i in. 1996; Johnson i in. 1997). Według Cummings i in. (1996) myszy były bardziej wrażliwe niż szczury na zmiany w endometrium.

Podawanie samicom myszy 1,3,6,8-TCDD w dawce 2000 lub 20000 µg/kg mc. nie miało wpływu na endometriozę. Po podawaniu 2,3,4,7,8-PeCDF myszom nasilenie endometriozy zanotowano po dawce 100 µg/kg mc. Po mniejszych dawkach (10 lub 30 µg/kg mc.) skutku takiego nie zaobserwowano (Johnson i in. 1997), (tab. 24.).

Tabela 24.

Wpływ wybranych polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn i polichlorowanych dibenzofuranów na rozwój endometriozy u samic zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Związek/ droga narażenia	Czas narażenia	Dawka, µg/kg mc.	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley	2,3,7,8-TCDD p.o.	5 dawek (w odstępach 3 tygodnie)	0 3 10	zależny od dawki rozrost endometrium (wcześniej zaindukowanego chirurgicznie); zmniejszenie masy jajników, nasilenie uporczywej rui po 9 i 12 tygodniach,	Cummings i in. 1996
Mysz B6C5F1	2,3,7,8-TCDD p.o.	5 dawek (w czasie 16 tygodni)	0 3 10	zależny od dawki rozrost endometrium (wcześniej zaindukowanego chirurgicznie); wg autorów myszy wydają się bardziej niż szczury wrażliwe na nasilenie zmian endometrium	Cummings i in. 1996
Mysz B6C5F1	2,3,7,8-TCDD p.o.	5 dawek (w odstępach 3 tygodnie)	0 1 3 10	zależny od dawki rozrost endometrium (wcześniej zaindukowanego chirurgicznie); wzrost masy jajników brak dalszego rozwoju endometrium	Johnson i in. 1997
Mysz B6C5F1	1,3,6,8-TCDD p.o.	5 dawek (w odstępach)	2 000 20 000	brak wpływu na endometriozę	Johnson i in. 1997
Mysz B6C5F1	2,3,4,7,8-PeCDF p.o.	5 dawek (w odstępach 3 tygodnie, w okresie 16 tygodni)	10 30 100	brak zmian w nasileniu chirurgicznie wywołanej endometriozy nasilenie endometriozy wywołanej chirurgicznie	Johnson i in. 1997
Małpa Rhesus	2,3,7,8-TCDD p.o. (w diecie)	4 lata	0,00012 (5 ppt w diecie) 0,00064 (25 ppt w diecie)	zależne od dawki nasilenie endometriozy (po 10 latach od zakończenia narażenia); 70% zwierząt z endometriozą (w grupie kontrolnej – 33%) zależne od dawki nasilenie endometriozy (po 10 latach od zakończenia narażenia); 80% zwierząt z endometriozą (w grupie kontrolnej – 33%)	Rier i in. 1993

Objaśnienie: p.o. – podanie dożołądkowe.

W tabeli 25. przedstawiono wyniki badań dotyczących dożołądkowego podawania wybranych polichlorowanych dibenzofuranów na płodność zwierząt laboratoryjnych. Zaburzeń w płodności nie obserwowano u szczurów po jednorazowym podaniu 2,3,4,7,8-PeCDF w dawkach  $\leq 2000$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. (Brewster, Birnbaum 1988) oraz po 13-tygodniowym narażeniu na 1,2,3,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,7,8-PeCDF i 2,3,4,7,8-PeCDF w dawce 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. oraz 1,2,3,4,8-PeCDF w dawce 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień (wartość NOAEL), (Pluess i in. 1988a; 1988b; Poiger i in. 1989).

Zmian w płodności szczurów nie stwierdzono także po 4 tygodniach podawania mieszaniny PCDF (TCDF, PeCDF i HxCDF) w dawkach mniejszych od 97  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień. Po dawce 97  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień zanotowano niewielki wzrost względnej masy jąder, a po dawce 960  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień – zaburzenia funkcji rozrodczych samców (Oishi i in. 1978), (tab. 25.).

Najbardziej toksyczne dla płodności były 2,3,7,8-TCDF i 2,3,4,7,8-PeCDF, które podane jednorazowo w dawkach 3 ÷ 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. (i większych) powodowały zmiany w kanalikach nasiennych świnek morskich (Moore i in. 1979).

Tabela 25.

Wpływ dożołądkowego podawania wybranych polichlorowanych dibenzofuranów na płodność zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Związek	Czas narażenia	Dawka, $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dzień	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczur	2,3,4,7,8-PeCDF	1 x p.o.	$\leq 2000$	NOAEL (brak zmian w jądrach samców)	Brewster, Birnbaum 1988
Szczur	mieszanina: dwa TCDF cztery PeCDF cztery HxCDF	4 tygodnie (z paszą)	< 97 $\geq 97$  960	brak zmian (NOAEL) niewielki wzrost względnej masy jąder (może wynikać z obniżenia masy ciała) zmniejszenie względnej masy pęcherzyków nasiennych, obniżenie stężenia testosteronu w jądrach	Oishi i in. 1978
Szczur, Iva: SIV50 (SD)	1,2,3,6,7,8-HxCDF 1,2,3,7,8-PeCDF 1,2,3,4,8-PeCDF 2,3,4,7,8-PeCDF	13 tygodni (z paszą)	10 10 300 10	NOAEL (brak zmian histologicznych jąder, jajników i macicy)	Pluess i in. 1988a; 1988b; Poiger i in. 1989
Świnka morska	2,3,7,8-TCDF 2,3,4,7,8-PeCDF	1 x p.o.	$\geq 5$ $\geq 3$	zmiany w kanalikach nasiennych	Moore i in. 1979

Objaśnienie: p.o. – podanie dożołądkowe.

Badania wpływu innych (niż 2,3,7,8-TCDD) dioksyn na reprodukcję przeprowadzono na szczurach i myszach. Z przebadanych związków tylko po narażeniu samic szczurów (między 6. a 15. dniem ciąży) na mieszaninę heksachlorodibenzo-*p*-dioksyn w dawce 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień zanotowano: zwiększoną częstość resorpcji płodów, opóźnienie kostnienia i rozszerzone miedniczki nerkowe u płodów. Skutków takich nie stwierdzono po dawce 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień (wartość NOAEL), (Schwetz i in. 1973).

Niekorzystnego wpływu na płodność i rozrodczość nie zanotowano po podawaniu szczurom: 2-chlorodibenzo-*p*-dioksyny w dawce 2000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień, 1,2,3,4-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksyny w dawce 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień (Khera, Ruddick 1973) oraz 2,7-dichlorodibenzo-*p*-dioksyny w dawce 100 000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień, i oktachlorodibenzo-*p*-

-dioksyny w dawce 500 000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień (Schwetz i in. 1973). Wartości te można przyjąć za NOAEL.

U samic myszy narażonych dożołądkowo (między 7. a 16. dniem ciąży) na 1,2,3,4-TCDD za wartość NOAEL można przyjąć dawkę 1 000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień, a dla OCDD – 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień (Courtney 1976). Są one znacznie większe niż notowane dla najbardziej toksycznej 2,3,7,8-TCDD.

Dla rozszczipu podniebienia obserwowanego u płodów matek narażonych w okresie organogenezy, wyliczono wartość ED<sub>50</sub>. Dla 2,3,7,8-TCDD wynosi ona 3,4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień (Birnbaum i in. 1987a; 1987b; Weber, Birnbaum 1985).

Znacznie większe wartości ED<sub>50</sub> dla rozszczipu podniebienia wyliczono dla szczurów narażonych prenatalnie na polichlorowane dibenzofurany: dla 2,3,7,8-TCDF ED<sub>50</sub> = 70,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dzień,

dla 2,3,4,7,8-PeCDF – 35,9 µg/kg mc./dzień, dla 1,2,3,7,8-PeCDF – 132,9 µg/kg mc./dzień, a dla 1,2,3,4,7,8-HxCDF – 344,8 µg/kg mc./dzień (Birnbau i in. 1987a; 1987b; Weber, Birnbau 1985), (tab. 26.).

Dla najbardziej toksycznego pentachlorodibenzofuranu (2,3,4,7,8-PeCDF) po jednorazowym podaniu związku w 1. dniu ciąży w dawce 15 µg/kg mc. zanotowano zaburzenia w układzie rozrodczym potomstwa (Waalkers-Berensen i in. 1996). Za wartość NOAEL dla 2,3,4,7,8PeCDF podanego w 16. dniu ciąży samicom szczurów przyjęto dawkę 0,5 µg/kg mc. (Madsen, Larsen 1989), (tab. 26.).

Wodonercze u płodów zanotowano po podaniu myszom 2,3,7,8-TCDF (między 10. a 13. dniem ciąży) w dawce 10 µg/kg mc./dzień, a rozszczep podniebienia – po 50 µg/kg mc./dzień (Weber i in. 1984). Podobne, 5-krotne różnice w wartości ED<sub>50</sub> dla wodonercza i rozszczepu podniebienia zanotowano także u myszy, którym podawano 1,2,3,7,8-PeCDF (Birnbau i in. 1987a). Różnice 3-krotne stwierdzono po narażeniu na heksachlorodibenzofurany (Birnbau i in. 1987a; 1987b), (tab. 26.).

Tabela 26.

Wpływ dożołądkowego podania wybranych polichlorowanych dibenzofuranów na przebieg ciąży i zdrowia potomstwa zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Związek	Czas narażenia	Dawka, µg/kg mc.	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczur Fischer 344	2,3,4,7,8-PeCDF	1 x p.o. 10. lub 12. dnia ciąży	30 100 300	zmniejszenie masy grasicy u matek, zmniejszenie masy ciała płodów zmniejszenie masy grasicy u matek, wzrost śmiertelności płodów zmniejszenie masy grasicy i płuc u matek, rozszczep podniebienia (brak wodonercza), opóźnienie kostnienia czaszki; dane dotyczące śmiertelności płodów wskazują, że szczury są bardziej niż myszy wrażliwe na działanie fetotoksyczne PeCDF	Couture i in. 1989
Szczur Wistar	2,3,4,7,8-PeCDF	1 x p.o. 16. dzień ciąży	0,5 2 30	NOAEL (nieistotne statystycznie zmniejszenie względnej masy grasicy o 6%) zmniejszenie (o 14%) względnej masy grasicy u młodych szczurów zmniejszenie (o 30%) względnej masy grasicy, wzrost aktywności enzymów mikrosomalnych wątroby u 1-tygodniowego potomstwa	Madsen, Larsen 1989
Szczur	p.o. 2,3,7,8-TCDF 2,3,4,7,8-PeCDF 1,2,3,7,8-PeCDF 1,2,3,4,7,8-HxCDF	1 x p.o. w okresie organogenezy lub między 10. a 13. dniem ciąży	70,1 0 ÷ 30 30 100 300	rozszczep podniebienia (ED <sub>50</sub> ); ED <sub>50</sub> dla wodonercza – 5 razy mniejsze niż dla rozszczepu podniebienia 35,9 µg/kg mc. – ED <sub>50</sub> dla rozszczepu podniebienia 132,9 µg/kg mc. – ED <sub>50</sub> dla rozszczepu podniebienia 344,8 µg/kg mc. – ED <sub>50</sub> dla rozszczepu podniebienia	Weber, Birnbau 1985; Birnbau i in. 1987a; 1987b
Szczur	2,3,4,7,8-PeCDF p.o.	1 x p.o. 1. dzień ciąży	15	zmniejszenie liczby plemników u młodych samców, opóźnienie otwarcia pochwy u samic	Waalkers-Berensen i in. 1996
Mysz C57BL/6N,	2,3,7,8-TCDF	1 x p.o. 10. dzień ciąży 4 x p.o. między 10. a 13. dniem ciąży	≥ 250 10 50	wzrost śmiertelności płodów, wodonercze wodonercze wodonercze, rozszczep podniebienia	Weber i in. 1984



cd tab. 26.

Gatunek zwierząt	Związek	Czas narażenia	Dawka, µg/kg mc.	Skutki działania	Piśmiennictwo
Mysz C57BL/6N	2,3,4,7,8-PeCDF	4 x p.o. między 10. a 13. dniem ciąży	3 5 10 30	NOAEL wodonercze (ED <sub>50</sub> = 7 µg/kg mc./dzień) wodonercze, rozszczep podniebienia (ED <sub>50</sub> = 36 µg/kg mc./dzień)	<i>Birnbaum</i> i in. 1987a; 1987b
Mysz C57BL/6N	1,2,3,7,8-PeCDF	4 x p.o. między 10. a 13. dniem ciąży	10 30 100	NOAEL (brak wpływu na przebieg ciąży) wodonercze (ED <sub>50</sub> = 54 µg/kg mc./dzień) wodonercze, rozszczep podniebienia (ED <sub>50</sub> = 133 µg/kg mc./dzień)	<i>Birnbaum</i> i in. 1987a
Mysz C57BL/6N	1,2,3,4,7,8-HxCDF	4 x p.o. między 10. a 13. dniem ciąży	100 300	wodonercze (ED <sub>50</sub> = 81 µg/kg mc./dzień) wodonercze, rozszczep podniebienia (ED <sub>50</sub> = 342 µg/kg mc./dzień)	<i>Birnbaum</i> i in. 1987a; 1987b
Mysz C57BL/6N	1,2,3,6,7,8-HxCDF	4 x p.o. między 10. a 13. dniem ciąży	100 300	wodonercze wodonercze, rozszczep podniebienia	<i>Birnbaum</i> i in. 1987a; 1987b

Objaśnienia:

p.o. – podanie dożołądkowe.

ED<sub>50</sub> – dawka skuteczna dla 50% zwierząt.

W 3-pokoleniowych badaniach przeprowadzonych na szczurach (Sprague-Dawley), którym podawano przewlekle 2,3,7,8-TCDD w dawce 0,001 µg/kg mc./dzień (NOAEL) nie zanotowano żadnych zmian w płodności i rozrodczości wszystkich trzech pokoleń (F0, F1 i F2). Po narażeniu zwierząt na większą dawkę (0,01 µg/kg mc./dzień) w pokoleniu F0 nie stwierdzono zmian w płodności, choć zanotowano zmniejszenie wielkości miotu oraz przeżycia i wzrostu noworodków. Dawka 0,1 µg/kg mc./dzień znacznie zmniejszyła płodność i czas przeżycia noworodków, co uniemożliwiło kontynuację narażenia następnych pokoleń na tak wysoką dawkę 2,3,7,8-TCDD (*Murray* i in. 1979).

## Wnioski

Pośród PCDDs i PCDFs związkiem najsilniej wpływającym na: płodność, rozrodczość i rozwój płodów jest 2,3,7,8-TCDD. Już po jednorazowym podaniu związek chemiczny powodował zmniejszenie liczby plemników u samców (LOAEL = 3 µg/kg mc.), (*Chahound* i in. 1992). Podawany samicom przez 2 ÷ 4 tygodnie przed zapłodnieniem (w dawkach 0,35 ÷ 0,5 µg/kg mc./dzień) wywołał wzrost strat pre- i post-implantacyjnych (*Giavini* i in. 1983; *Thomas*,

*Hinsdill* 1979). Przewlekle (4 lata) narażenia małp (Rhesus) na 2,3,7,8-TCDD w dawce 0,00012 µg/kg mc./dzień nie wpływało na rozrodczość matek, ale powodowało zaburzenia rozwoju psychomotorycznego potomstwa (*Bowman* i in. 1989a; 1989b; *Schantz* i in. 1992).

Najbardziej wrażliwe na działanie 2,3,7,8-TCDD okazały się samice szczurów Holtzman – zaburzenia płodności u młodych samców pokolenia F1 zanotowano po jednorazowej dawce 0,0064 µg/kg mc. podanej matce w 15. dniu ciąży (*Mably* i in. 1992a; 1992b; 1992c), a po dawce 1 µg/kg mc. stwierdzono także zaburzenia u samic (zmniejszenie poziomu estrogenów u matek i samic F1), (*Chaffin* i in. 1996; 1997).

Narażenie ciężarnych samic szczurów na 2,3,7,8-TCDD w dawce 0,5 µg/kg mc. spowodowało wzrost częstości resorpcji płodów (NOAEL = 0,125 µg/kg mc.), (*Sparschau* i in. 1971).

Teratogenne działanie 2,3,7,8-TCDD (wodonercze i zaburzenia szkieletowe) zanotowano po narażeniu samic królików (między 6. a 15. dniem ciąży w dawce 0,1 µg/kg mc./dzień), (*Giavini* i in. 1982b) oraz chomików i świnek morskich (w dawce 1,5 µg/kg mc./dzień), (*Olson, McGarrigle* 1992).

Spośród pozostałych PCDDs i PCDFs istotny wpływ na płodność i rozrodczość notowano tylko po 2,3,7,8-TCDF i 2,3,4,7,8-PeCDF – u samców świnek morskich stwierdzono zmiany w kanalikach nasennych, odpowiednio po dawkach: 5 µg/kg mc. oraz 3 µg/kg mc. (Moore i in. 1979).

U płodów ciężarnych myszy narażonych przez 4 dni na 2,3,4,7,8-PeCDF w dawce 5 µg/kg mc./dzień oraz na 1,2,3,7,8-PeCDF w dawce 30 µg/kg mc./dzień zanotowano wodonercze (Birnbauum i in. 1987a; 1987b).

### Obserwacje u ludzi

W piśmiennictwie brakuje dokładnych danych ilościowych dotyczących wpływu polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn i polichlorowanych furanów na płodność i rozrodczość ludzi. Dostępne informacje w niewielkim stopniu odnoszą się do ekspozycji zawodowej, gdy PCDDs i PCDFs były zanieczyszczeniem występującym w czasie produkcji chlorowanych związków organicznych. Nieco więcej danych pochodzi z incydentów niezamierzonego narażenia populacji ogólnej w wyniku zanieczyszczenia żywności w Japonii (choroba „Yusho”, 1968 r.) i na Tajwanie (choroba „Yu-Cheng”, 1979 r.), po wybuchu w Seveso (1976 r.) oraz w czasie używania defoliantów w wojnie w Wietnamie (1961-1975). Informacje na temat zagrożeń stwarzanych przez PCDDs i PCDFs dla płodności i rozrodczości ludzi są jednak niespójne. Można znaleźć zarówno dane o niekorzystnym wpływie tych związków na płodność i przebieg ciąży, jak i dane o braku takich skutków.

Narażenie zawodowe na polichlorowane dibenzo-*p*-dioksyny i polichlorowane dibenzofurany nie mogło dotyczyć tych związków jako takich. Jest to oczywiste, jeśli weźmie się pod uwagę, że związki te nie mają żadnego zastosowania w przemyśle. Są one jedynie zanieczyszczeniami występującymi przy produkcji chlorowanych związków aromatycznych, m. in. PCB oraz herbicydów (głównie 2,4,5-T, który od wielu lat nie jest dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej).

Ocenę zawodowego narażenia na związki chlorowe zanieczyszczone PCDDs i PCDFs (o nieznanym składzie i stężeniach) przeprowadzono w Kolumbii Brytyjskiej (Dimich-Ward i in. 1996). Wieloetapowe badania przeprowadzono, oceniając 19 675 dzieci urodzonych w latach 1952-1988. Ich ojcowie (kohorta licząca 9 512 mężczyzn) przez co najmniej rok pracowali w tartakach, gdzie związki chlorowe stosowano do impregnacji drewna. U potomstwa tych mężczyzn stwierdzono zwiększone ryzyko rozwoju anomalii oka (szczególnie wrodzonej zaćmy), bez-

mózgowia, rozszczepu kręgosłupa oraz anomalie narządów rozrodczych. Nie zanotowano z kolei żadnych związków narażenia z: małą masą urodzeniową, wcześniactwem, martwymi urodzeniami lub zgonami płodów. Autorzy opracowania (Dimich-Ward i in. 1996) stwierdzili, że ich wyniki badań potwierdzają hipotezę o toksyczności rozwojowej PCDDs/PCDFs, spowodowanej ekspozycją ojców.

Narażenie zawodowe na PCDDs, którymi skażone były produkowane związki chemiczne, opisali także Revich i in. (2001). Dotyczyły one miasta Chapeyevsk w Rosji. U jego mieszkańców zanotowano zależność między narażeniem na PCDDs/PCDFs a spontanicznymi poronieniami, przedwczesnymi porodami i wadami wrodzonymi. Zależności takiej nie stwierdzono w przypadku małej masy urodzeniowej. Przeciwnie skutki – zwiększoną częstotliwość małej masy urodzeniowej – zaobserwowano u dzieci Szwedek, które spożywały znaczne ilości ryb zanieczyszczonych PCDDs/PCDFs (Rylander, Hagmar 2000; Svensson i in. 1991).

W innych badaniach przeprowadzonych przez Lawsona i in. (2004) uczestniczyło 281 pracowników (62% osób, które wytypowano do badań), narażonych na PCDDs/PCDFs będące zanieczyszczeniem produkowanych związków chemicznych. Średnie stężenie TCDD w surowicy robotników wynosiło 254 pg/g tłuszczu (w przeliczeniu na lipidy w surowicy), (zakres stężeń: 3 ÷ 16 340 pg/g tłuszczu), podczas gdy w grupie kontrolnej średnia to 6 pg/g tłuszczu. Mimo wysokich poziomów TCDD we krwi ojców, nie zanotowano zmian w długości trwania ciąży oraz masie urodzeniowej donoszonych noworodków.

Informacje na temat narażenia zawodowego rolników opryskujących pola herbicydem 2,4,5-T (zanieczyszczonego PCDD/PCDF) przedstawił Smith i in. (1982). Na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród 989 respondentów pracujących w narażeniu w latach 1969-1980 (w okresie roku przed zapłodnieniem i w roku zapłodnienia) nie stwierdzono, by ekspozycja ta wpłynęła na wzrost ryzyka poronień i wad wrodzonych u potomstwa. Nie zanotowano również wpływu na rozrodczość i płodność żon rolników, które pomagały w rozpylaniu i prały skażoną odzież.

Najbardziej niepokojące informacje na temat wpływu polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn i polichlorowanych dibenzofuranów na płodność i rozrodczość ludzi pochodzą z: Japonii, Tajwanu i Wietnamu. Dotyczyły one narażenia środowiskowego ogółu populacji.

Narażenie ciężarnych kobiet na PCDDs/PCDFs, będących zanieczyszczeniem polichlorowanych bifenyli (PCB), które znaleziono w spożywanym przez nie oleju ryżowym, znane są jako choroba „Yusho” (*Yamashita, Hayashi* 1985) i „Yu-Cheng” (*Guo* i in. 1995). Zanotowano wtedy opóźnienie wzrostu płodów. Natomiast u kobiet stwierdzono nieregularne cykle miesięczkowe oraz zmniejszone wydalanie estrogenów i pregnanodiolu z moczem. Zmiany te sugerowały możliwą niewydolność ciała żółtego i opóźnienie dojrzewania pęcherzyków. Autorzy publikacji (*Kuratsune* 1989; *Rogan* 1989) nie badali płodności i wskaźników spontanicznych poronień u pacjentek z „Yusho” i „Yu-Cheng”.

U dzieci urodzonych przez matki narażone w czasie incydentów „Yusho” i „Yu-Cheng” zaobserwowano: zmniejszoną masę urodzeniową, deficyty neurobehawioralne i zmiany skórne podobne do tych, jakie występowały u dorosłych. Nie stwierdzono wad wrodzonych (*Rogan* 1989; *Rogan* i in. 1988; *Gladen* i in. 1990; *Yu* i in. 1991).

Podobne skutki obserwowano u wietnamskich kobiet przebywających na obszarach spryskiwanych defoliantami (Orange Agent) w czasie wojny w Wietnamie. Związki skażone TCDD spowodowały wzrost ryzyka wystąpienia: spontanicznych poronień, martwych płodów, wad cewy nerwowej. Informacje te nie zostały jednak potwierdzone w dobrze udokumentowanych badaniach obejmujących pomiary narażenia (*Constable, Haich* 1985; *Le, Johansson* 2001).

W czwartej, 2-letniej analizie skutków narażenia weteranów wojny w Wietnamie, narażonych na herbicydy zanieczyszczone PCDDs, NAS (2003) stwierdziła, że nie ma wystarczających dowodów dla istnienia związku między ekspozycją ojców a przedwczesnym porodem lub małą masą urodzeniową noworodka. Uznano również, że istnieją sugestie świadczące o związku między narażeniem ojców na defolianty a rozszczepem kręgosłupa (NAS 1997), ale nie było wystarczających dowodów w odniesieniu do innych wad wrodzonych (NAS 2003). Wnioski te NAS wyciągnęło na podstawie trzech wysokiej jakości (wg nich) badań weteranów z Wietnamu: (1) badań wad wrodzonych przeprowadzonych przez Ośrodek Kontroli i Zapobiegania Chorób (CDC 1989; *Erikson* i in. 1984), (2) badań CDC w Wietnamie (CDC Wietnam Experience Study) oraz (3) Ranch Hand Study (*Wolfe* i in. 1995). Wszystkie trzy badania sugerowały związek między narażeniem na herbicydy zanieczyszczone PCDDs a zwiększonym ryzykiem rozszczepu kręgosłupa u potomstwa.

Dane dotyczące wpływu ekspozycji na 2,3,7,8-TCDD na rozrodczość u ludzi ograniczają się do stwierdzenia, że związek ten powodował zmniejszenie masy jąder (ale bez zmian hormonalnych) u mężczyzn-weteranów wojny w Wietnamie narażonych na działanie tej dioksyny w czasie Operacji Ranch Hand (1962-1971). Zmiany te jednak nie zostały potwierdzone, gdy zastosowano badanie ultrasonograficzne (*Henriksen* i in. 1996). *Wolfe* i in. (1995) nie stwierdzili w tej grupie badanych żadnych zmian jakościowych i ilościowych plemników.

Wyniki analiz przeprowadzonych przez *Wolfe* i in. (1995) u potomstwa ojców (weteranów z Wietnamu) narażonych na Orange Agent nie wskazały na zwiększone ryzyko spontanicznych poronień lub urodzenia martwego dziecka. Analiza wad wrodzonych (podwyższone ryzyko zaburzeń układu nerwowego, opóźnienie rozwoju, zespół hiperkinetyczny) nie pozwoliły (z powodu nielicznych danych) na stwierdzenie związku z ekspozycją ojców na TCDD.

Wśród uczestników Operacji Ranch Hand badano ewentualny wpływ narażenia na 2,3,7,8-TCDD na poziom testosteronu, FSH, LH, liczbę plemników oraz zmiany w jądrach (parametry te oceniano na przestrzeni kilku lat w: 1982, 1987 i 1992 roku). Badacze nie wykazali statystycznie istotnych zmian w ocenianych parametrach (*Henriksen* i in. 1996; *Wolfe* i in. 1995).

Analiza danych dotyczących dzieci (201 kobiet) urodzonych w szpitalu wojskowym w Bostonie między lipcem 1976 r. a lutym 1978 r., których ojcowie służyli w Wietnamie wykazała, że narażenie mężczyzn na zanieczyszczone dioksynami defolianty nie zwiększyło ryzyka spontanicznych poronień u matek (*Aschengrau, Manson* 1989).

Najwięcej informacji na temat działania polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn i polichlorowanych dibenzofuranów na płodność i rozrodczość u ludzi pochodzi z obserwacji poczynionych w Seveso. Po eksplozji (10 lipca 1976 r.) w fabryce produkującej 2,4,5-T oceniano zależność między stężeniami TCDD w surowicy ludzi, pobranej w latach 1976-1977, a stanem zdrowia potomstwa urodzonego między 1977 a 1996 rokiem (*Mocarelli* i in. 2000). Przebadano 239 mężczyzn i 296 kobiet oraz ich potomstwo: 346 dziewczynek i 328 chłopców. Stężenia TCDD w surowicy ojców mieściły się w bardzo szerokich granicach 2,8 ÷ 26 400 ppt (mediana 96,5 ppt), (były 20 razy większe niż we krwi ludzi z terenów wysoko-uprzemysłowionych, ale nie narażonych na skutki wybuchu). U matek poziomy

TCDD we krwi wynosiły  $6,45 \div 12\,500$  ppt (mediana 62,75 ppt).

W latach 1966-1972 (przed awarią) stosunek płodów męskich do żeńskich wynosił 0,524. W latach 1973-1976 zmniejszył się istotnie do 0,341. Na zmniejszonym poziomie wskaźnik ten utrzymywał się jeszcze w latach 1977-1984 (wynosił 0,414). W 1976 r. mniejsza liczba chłopców (43,8% wśród wszystkich urodzonych dzieci) urodziła się u ojców, których stężenie TCDD w surowicy osiągało nawet bardzo niskie stężenia ( $15,1 \div 31,3$  ppt). U ojców, we krwi których poziom TCDD wynosił  $118 \div 264$  ppt, rodziło się 40% chłopców, a u mężczyzn ze stężeniem dioksyn na poziomie  $281 \div 26400$  ppt – było ich tylko 38,3%. Bardzo interesujący jest fakt, że u mężczyzn, którzy w 1976 r. mieli poniżej 19 lat rodziło się 38,2% chłopców. Chłopcy, którzy w momencie awarii mieli  $13 \div 15$  lat, a w wieku  $27 \div 29$  lat zostali ojcami stosunek płci u potomstwa wynosił 33:67% (chłopcy: dziewczynki). Autorzy publikacji wykazali, że narażenie mężczyzn (nawet w wieku chłopięcym) na TCDD o stężeniu poniżej 10 ng/kg mc. spowodowało częstsze urodzenia dziewczynek. Na płeć dziecka nie wpływało narażenie matek na dioksyny (Mocarelli i in. 2000).

Zwiększony stosunek dzieci płci żeńskiej do męskiej odnotowano także u robotników zakładu produkującego 2,4,5-T w Ufie (Rosja), (Basharova 1996) oraz u dzieci mężczyzn narażanych na środki konserwujące drewno, zanieczyszczone CDD (Dimich-Ward i in. 1996; James 1997).

W 1996 roku (20 lat po awarii) zainicjowano retrospektywne badania Seveso Women's Health Study (SWHS), które objęło kohortę kobiet zamieszkujących okolice Seveso w momencie eksplozji w zakładach produkujących 2,4,5-T (Eskenazi i in. 2003). Badania SWHS są dotychczas największymi badaniami epidemiologicznymi, obejmującymi największą populację kobiet narażonych na największe stężenia TCDD w środowisku, z jakimi dotąd spotkano się. Do początku 1978 r. zanotowano znaczące zwiększenie ryzyka spontanicznych poronień, którymi zakończyło się 10,9% ciąż. W późniejszych latach takich drastycznych skutków już nie zanotowano. W ciągu pierwszych 8 lat po awarii (czyli jednego okresu półtrwania dioksyn, ocenianego na  $7 \div 8$  lat) stwierdzono pewną zależność między narażeniem na PCDDs/PCDFs a masą urodzeniową i przedwczesnym porodem (Eskenazi i in. 2003).

Dwadzieścia lat po wypadku w Seveso nie zanotowano już związku między stężeniem TCDD we krwi matek (w ramach SWHS przebadano 888 ciąż

u 510 kobiet) a niekorzystnymi zmianami w czasie ciąży i porodu (nie notowano zmian w liczbie spontanicznych poronień, czasie trwania ciąży czy wzroście płodu). Ciągłe jeszcze 25% kobiet (najmłodszych w czasie awarii) nie przebadano pod kątem płodności i rozrodczości (Eskenazi i in. 2003).

Wesselink i in. (2014) opisali dalszą analizę wyników badań w ramach SWHS. Badania przeprowadzono w latach 2008-2009 na kohorcie kobiet (1 211 ciąż, w tym 323 ciążę u pierworódek). Trzydzieści lat po wybuchu w Seveso nie zanotowano zależności między narażeniem na TCDD a liczbą spontanicznych poronień, wzrostem płodów i długością trwania ciąży.

W 2014 r. rozpoczęto badania oceniające wpływ awarii w Seveso na drugie pokolenie ludzi (Seveso Second Generation Health Study, SSGHS). Badano dzieci z kohorty SWHS, które urodziły się po eksplozji lub które były narażone na TCDD w okresie prenatalnym. Do badań przeprowadzonych przez Ye i in. (2018) zakwalifikowano 677 dzieci. W surowicy ich matek w 1976 r. stężenia TCDD były 10-krotnie większe (zakres  $29,9 \div 179$  ppt, mediana 64,7 ppt, w okresie ciąży zakres:  $5,3 \div 29,9$  ppt, mediana 11,2 ppt w przeliczeniu na stężenie lipidów surowicy) niż w populacji nienarażonej. Przeprowadzone przez autorów badania dotyczyły potencjalnych skutków ze strony układu odpornościowego. W drugim pokoleniu nie stwierdzono wpływu TCDD na zwiększoną częstość występowania astmy i kataru siennego. Mniejsze ryzyko wystąpienia zmian wypryskowych, spowodowanych działaniem uczulającym, wskazuje na osłabienie działania układu odpornościowego (Ye i in. 2018).

W ostatnich 20 latach szczególną uwagę zwrócono na związek między patogenezą endometriozy a narażeniem na związki zaburzające układ hormonalny (EDs – Endocrine Disruptors), w tym 29 dioksyn i substancji dioksynopodobnych. Związki te mogą zwiększać (agoniści) lub zmniejszać (antagoniści) działanie hormonów, zakłócając ich syntezę, wydzielanie, transport, wiązanie, eliminację (Birnbau, Cummings 2002).

Badania epidemiologiczne dotyczące związku między narażeniem na TCDD a endometriozą są kontrowersyjne (Sofa i in. 2015). W 1997 r. Mayani i in. opisali występowanie endometriozy u 18% kobiet z Izraela, u których stwierdzono obecność TCDD we krwi (o stężeniach powyżej 2 ppt w przeliczeniu na lipidy w surowicy). W grupie kontrolnej, w której nie stwierdzono obecności TCDD w surowicy, endometrioza występowała u 3% kobiet (Mayani i in. 1997).

W badaniach przeprowadzonych u kobiet z Seveso również zdiagnozowano zwiększoną częstotliwość występowania endometriozy (Eskenazi i in. 2002). Inni autorzy (Tsukino i in. 2005; Niskar i in. 2009) zależności takiej nie zanotowali.

Wpływ związków chloroorganicznych (w tym dioksyn) na rozwój endometriozy nie jest jasny. W promowaniu i rozwoju endometrium może brać udział bardzo wiele mechanizmów (wpływ cytokin, układu hormonalnego i immunologicznego). Według belgijskich epidemiologów (Koninckx i in. 1994) większa częstotliwość występowania endometrium, notowana w klinikach leczenia niepłodności, mogła być spowodowana stosunkowo dużymi stężeniami związków chloroorganicznych we krwi populacji kobiet w Belgii.

Pauwels i in. (2000) przeprowadzili badania, w których całkowite TEQ zmierzono w próbkach osocza Belgijek. Stwierdzono duże względne ryzyko wystąpienia endometriozy, zależne od wartości TEQ (na którą składały się: PCDDs, PCDFs i dioksynopodobne PCB – DL-PCB). Z powodu niewielkiej liczby kobiet w badaniu, nie udało się tego skutku udowodnić statystycznie.

Reasumując, informacje dotyczące skutków narażenia ludzi na polichlorowane dibenzo-*p*-dioksyny i polichlorowane dibenzofurany na płodność i rozrodczość są niespójne. PCDDs mogą wpływać na płodność narażonych mężczyzn: obserwowano zmniejszenie masy jąder (Hendriksen i in. 1996), ale bez zmian ilościowych i jakościowych plemników (Wolfe i in. 1995). Narażenie ojców skutkowało również zmianą stosunku płci ich dzieci – rodziło się więcej dziewczynek (Mocarelli i in. 1996; Besharova 1996; Dimich-Ward i in. 1996; James 1997).

Zaburzenia płodności kobiet narażonych na PCDDs i PCDFs (choroby „Yusho” i „Yu-Cheng”) objawiały się nieregularnym miesiączkowaniem (Kuratsune 1989; Rogan 1989) oraz zwiększoną częstością występowania endometriozy (Eskenazi i in. 2002). Wzrost częstości spontanicznych poronień u kobiet notowano w niedługim czasie po eksplozji w Seveso (w latach 1976-1978). W późniejszym czasie (8 lat po awarii) stwierdzono zmniejszoną masę urodzeniową i przedwczesne porody (Eskenazi i in. 2002).

Po narażeniu na TCDD weteranów wojny z Wietnamu oraz Wietnamczyków, notowano czasami zwiększoną częstotliwość występowania rozszczepu kręgosłupa u potomstwa (NAS 1997; Erikson i in. 1984; Wolfe i in. 1995).

## Działanie rakotwórcze

### Działanie rakotwórcze na ludzi

Podstawą do oceny działania rakotwórczego dioksyn (w tym 2,3,7,8-TCDD) i furanów u ludzi są badania epidemiologiczne. Kohorty obejmują osoby narażone zawodowo na: chlorofenole, herbicydy fenoksyoctowe oraz mieszaninę polichlorowanych dibenzodioksyn i furanów. Narażenie na te związki miało także miejsce w czasie awarii w zakładach BASF i Seveso. Informacje dotyczące tych zdarzeń pochodzą w większości z lat 60. i 70. XX wieku.

Ze względu na:

- narażenie na wiele substancji jednocześnie (w tym na 2,3,7,8-TCDD),
- ocenę narażenia na podstawie ankiet,
- oznaczenia poziomu dioksyn (TCDD) we krwi osób narażonych po ok. 20 ÷ 40 latach,
- niejednokrotnie brak informacji o czynnikach zakłócających,

trudno jest ocenić zależność pomiędzy wystąpieniem raków i zgonów a wielkością narażenia.

W tabeli 27. zamieszczano (dane opracowane przez grupę ekspercką IARC) podsumowanie oceny występowania poszczególnych raków i sumy raków w grupach osób narażonych na: duże stężenia chlorofenoli i herbicydów oraz mieszaninę polichlorowanych dibenzodioksyn i furanów. Obliczony standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR) zgonów zależnych od sumy wszystkich nowotworów i raków płuc (wszystkie raki układu oddechowego) oraz wielkości narażenia w obu przypadkach wynosi 1,4. Wartość ta wskazuje na niską zależność liczby zgonów (raków) od wielkości narażenia (IARC 1997).

Tabela 27.

Zestawienie wyników uzyskanych dla kohorty międzynarodowej i wybranych kohort przemysłowych (badania dotyczyły osób narażonych na duże stężenia związków chemicznych), (IARC 1997)

Obs.	Wszystkie raki			Rak płuc			Chłoniak niegrasicy			Rak tkanek miękkich			Rak przewodu pokarmowego			Pisminiactwo (rodzaj kohorty)	
	SMR	95% CI	Obs.	SMR	95% CI	Obs.	SMR	95% CI	Obs.	SMR	95% CI	Obs.	SMR	95% CI	Obs.		
394	1,2	1,1-1,3	127	1,2	1,0-1,4	14	1,6	0,9-2,7	3	2,3	0,5-6,6	190	1,0	0,9-1,2	190	Kogevinasi in. 1997 (a) kohorta międzynarodowa	
114	1,5	1,2-1,8	40	1,4	1,0-1,9	2	0,9	0,1-3,4	3	9,2	1,9-27,0	28	1,4	0,9-2,0	28	Fingerhut i in. 1991 (b) kohorta przemysłowe	
105	[1,3]	[1,0-1,5]	33	[1,4]	[1,0-2,0]	6	[4,6]	[1,7-10,0]	0	0,0	-	27	[0,9]	[0,6-1,4]	27	Becher i in. 1996 (c)	
51	1,5	1,1-1,9	14	1,0	0,5-1,7	3	3,8	0,8-11,0	0	0,0	-	NR	1,8	0,7-4,0	6	Hooiveld i in. 1996 (d) Olt & Zober 1996 (e); awaria w BASF	
18	1,9	1,1-3,0	7	2,4	1,0-5,0	NR			NR				[1,2]	[0,9-1,5]	[6]	suma przypadków w kohortach przemysłowych	
[288]	[1,4]	[1,2-1,6]	[94]	[1,4]	[1,1-1,7]	[11]	[2,6]	[1,3-4,7]	[3]	[4,7]							
	< 0,001			< 0,01			< 0,01							0,23			wartość p

Objaśnienia:

Obs. – liczba obserwowanych przypadków.

NR – brak danych.

[wartości w nawiasach] – wyniki wynikające z obliczeń przeprowadzonych przez grupę ekspertów IARC.

(a) – kohorta międzynarodowa zawiera wyniki z co najmniej 4 kohort; dane uzyskano od osób, które pierwszy raz były narażone co najmniej 20 lat wcześniej (z wyjątkiem osób z nowotworami przewodu pokarmowego).

(b) – kohorta obejmowała mężczyzn narażonych przez okres dłuższy niż 1 rok; okres latencji ≥ 20 lat.

(c) – kohorta obejmowała mężczyzn z zakładów Boehringer-Ingelheim i Bayer-Uerdlingen.

(d) – kobiety i mężczyźni z zakładu A.

(e) – mężczyźni, u których stwierdzono trądzik chlorowy, okres latencji ≥ 20 lat.

W ostatnich latach opublikowano wyniki wielu prac, w których autorzy próbują ocenić ryzyko narażenia na PCDDs i PCDFs w różnego rodzaju zakładach pracy, np. w: spalarniach śmieci, zakładach metalurgicznych, zakładach chemicznych (Aries i in. 2008; Jackson i in. 2012; Sun i in. 2017; Yang i in. 2017). W zakładach tych występowało narażenie na wiele związków chemicznych. W powietrzu obok dioksyn i furanów, stwierdzano także: PCB, PCN, PAH. Szacowanie ryzyka wystąpienia nowotworów przeprowadzono łącznie dla PCDDs/PCDFs i PCB lub dla PCDDs/PCDFs, PCB i PCN (tab. 28.).

Sun i in. (2017) oceniali narażenie pracowników takich zakładów pracy, jak: spalarni śmieci, spalarni odpadów medycznych oczyszczalni ścieków, papierni, zakładów farmaceutycznych, zakładów chemicznych i mechanicznych. Zakres stężeń sumy PCDDs/PCDFs w powietrzu wymienionych zakładów pracy, wyrażone w wartościach TEQ, wynosiły  $0,0814 \div 1,224$  pg I-TEQ/m<sup>3</sup>. Największe wartości odnotowano w spalarniach śmieci. Na podstawie wykonanych oznaczeń oszacowano ryzyko powstawania dodatkowych przy-

padków raka: zakres wartości ryzyka dla wszystkich ocenianych zakładów wynosił  $1,78 \cdot 10^{-6} \div 2,67 \cdot 10^{-5}$ , a wartości średnie wyniosły  $7,77 \cdot 10^{-6} \div 7,77 \cdot 10^{-5}$ . Największe ryzyko stwierdzono w spalarni odpadów medycznych, natomiast najmniejsze – w zakładach chemicznych (chemii nieorganicznej), (Sun i in. 2017). Według autorów pracy ryzyko powstania dodatkowego raka poniżej  $10^{-6}$  jest nieistotne, w granicach  $10^{-6} \div 10^{-4}$  wskazuje na potencjalne ryzyko, powyżej  $10^{-4}$  na wysokie potencjalne ryzyko. Otrzymane wyniki (Sun i in. 2017) są większe niż  $10^{-6}$ , co sugeruje potencjalne ryzyko wystąpienia dodatkowych przypadków raka w warunkach pracy w badanych zakładach.

W zakładach metalurgicznych według innych autorów (Yang i in. 2017) istnieje narażenie na wiele związków chemicznych, w tym na: PCDDs/PCDFs, polichlorowane bifenyle (PCB) i polichlorowane nadtaleny (PCN). Autorzy ocenili dzienne pobranie drogą inhalacyjną tych związków przez pracowników kilku zakładów metalurgicznych w Chinach (tab. 28.).

Tabela 28.

Dzienne pobranie drogą inhalacyjną: PCDDs/PCDFs, PCB, PCN oraz ryzyko wystąpienia raka u pracowników różnych zakładów metalurgicznych (Yang i in, 2017)

Zakład pracy	Dzienne pobranie drogą inhalacyjną PCDDs/PCDFs, PCB, PCNs	Ryzyko wystąpienia raka
Zakłady spiekania rud żelaza	85,1 fg TEQ/kg mc./dzień (4,9 ÷ 213,4 fg TEQ/kg mc./dzień)	$8,7 \cdot 10^{-7} - 3,8 \cdot 10^{-5}$
Zakłady otrzymywania miedzi	1330,7 fg TEQ/kg mc./dzień (21,4 ÷ 4026,4 fg TEQ/kg mc./dzień)	$3,8 \cdot 10^{-6} - 7,1 \cdot 10^{-4}$
Zakłady otrzymywania aluminium	212,6 fg TEQ/kg mc./dzień (28,7 ÷ 630,0 fg TEQ/kg mc./dzień)	$5,1 \cdot 10^{-6} - 1,1 \cdot 10^{-4}$

W tabeli podano wartości średnie i zakres wyników.

Autorzy pracy stwierdzają, że otrzymane wyniki są większe od wyników uzyskanych dla populacji generalnej (mieszkańcy Guangzhou –  $19,7 \div 145,0$  fg TEQ/kg mc./dzień; mieszkańcy Shanghai –  $30,6 \div 106,0$  fg TEQ/kg mc./dzień). Natomiast są znacznie mniejsze od wyników uzyskanych dla pracowników zatrudnionych w zakładach demontażu sprzętu elektronicznego (dzienne pobranie drogą inhalacyjną –  $1,88 \div 6,08$  pg TEQ/kg mc./dzień) i wcześniej raportowanych wyników dla pracowników hut metali nieżelaznych ( $0,17 \div 10,85$  pg TEQ/kg mc./dzień), (Yang i in 2017).

Aries i in. (2008) oraz Jackson i in. (2012) oceniali narażenie na: PCDDs/PCDFs, PCB i PAH (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne)

w zakładach metalurgicznych (Wielka Brytania). Oznaczane były stężenia tych związków w powietrzu, oceniane dzienne pobranie drogą inhalacyjną i ryzyko powstawania nowotworów (tab. 29.). Ryzyko wystąpienia nowotworu szacowano dla 40-letniego okresu zawodowego narażenia, 8 godzin pracy dziennie, szybkości oddychania –  $1,5$  m<sup>3</sup>/h i  $70$  kg masy ciała pracowników. Uzyskany wynik dla dziennego pobrania PCDDs/PCDFs i PCB drogą inhalacyjną mnożono przez współczynnik siły działania rakotwórczego (przy narażeniu inhalacyjnym) 2,3,7,8-TCDD, który wynosił  $1,3 \cdot 10^5$  mg/kg mc./dzień (Aries i in. 2008; Jackson i in. 2012).

Tabela 29.

Dzienne pobranie i stężenie w powietrzu sumy PCDDs/PCDFs i dioksynopodobnych PCB oraz ocena ryzyka wystąpienia raka u pracowników w zakładzie produkcji stali w piecu elektryczno-lukowym (Aries i in. 2008)

Stanowisko pracy	Wartości średnie, pg TEQ/m <sup>3</sup>	Wartości największe, pg TEQ/m <sup>3</sup>	Średnie dzienne pobranie, pg TEQ/kg mc.	Największe dzienne pobranie, pg TEQ/kg mc.	Ryzyko (wartości średnie)	Ryzyko (wartości największe)
Wytop stali – praca: lekka, średnio ciężka	2,71	8,62	0,13	0,36	$2,05 \cdot 10^{-5}$	$6,54 \cdot 10^{-5}$
	2,71	8,62	0,15	0,41	$2,37 \cdot 10^{-5}$	$7,54 \cdot 10^{-5}$
Odlewnia – praca: lekka, średnio ciężka	0,75	2,50	0,08	0,21	$5,69 \cdot 10^{-6}$	$1,86 \cdot 10^{-5}$
	0,75	2,50	0,09	0,24	$6,56 \cdot 10^{-6}$	$2,14 \cdot 10^{-5}$
Kontrola – praca lekka	0,31	0,39	0,04	0,06	$2,35 \cdot 10^{-6}$	$2,96 \cdot 10^{-6}$

Aries i in. (2008) stwierdzili, że ryzyko powstania dodatkowych przypadków raka, mieszczące się w granicach od  $1,0 \cdot 10^{-4}$  do  $10^{-6}$ , jest akceptowalne.

#### Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Najwięcej badań dotyczących działania rakotwórczego na zwierzętach przeprowadzono, podając 2,3,7,8-TCDD – najczęściej myszom i szczurom.

Prowadzone były również badania w ramach programu NTP, ostatnie opublikowane w roku 2006 (NTP 2006a). TCDD była podawana zwierzętom w okresie od 5 tygodni do około 2 lat, drogą dermalną lub pokarmową. Wyniki badań zostały przedstawione w tabelach (tab. 30. i 31.).

Tabela 30.

Działanie rakotwórcze TCDD po podaniu myszom (IARC 2012)

Gatunek zwierząt, płeć	Czas trwania narażenia	Dawkowanie, grupy badane	Wyniki – rodzaje nowotworów	Piśmiennictwo
Swiss-Webster, samce, samice	99 lub 104 tygodnie	TCDD podawana była na skórę w roztworze acetonowym 3 razy/tydzień; dawki: samce – 0,001 µg/zwierzę (co odpowiada 0,15 µg/kg mc./tydzień), samice – 0,005 µg/zwierzę (co odpowiada 0,75 µg/kg/tydzień); grupa kontrolna – 45 zwierząt; 0,1 ml acetonu 3 razy w tygodniu; części zwierząt, na tydzień przed TCDD, podano pojedynczą dawkę DMBA (50 µg); w tej części badań nie było kontroli – zwierząt otrzymujących tylko DMBA. Grupy badane: TCDD – 30 zwierząt/płeć, TCDD + DMBA – 30 zwierząt/płeć	wyniki dla grup badanych: grupa kontrolna otrzymująca nośnik, otrzymująca tylko TCDD oraz TCDD+DMBA <b>skóra</b> – fibrosarkoma (włóknakiomęsak): samce – 3/42 (7%); 6/28 (21%); 5/30 (17%) samice – 2/41 (5%); 8/27 (30%); 8/29 (27%) myxomas (śluzak): samice – 0/41; 0/27; 1/29 (3%)	NTP 1982
Tg.AC, samice	26 tygodni	podanie na skórę: dawki: 0; 5; 17; 36; 76; 121; 166; 355 lub 760 ng/kg mc; TCDD w acetonie, 3x/tydzień; podawane dawki odpowiadały: 0; 2,1; 7,3; 15; 33; 52; 71; 152; 326 ng/kg mc/dzień; grupy badane – każda po 20 zwierząt	<b>skóra</b> – brodawczak płaskonabłonkowy: 0/20; 1/20 (5%); 3/20 (15%); 11/20 (55%); 10/20 (50%); 13/20 (65%); 17/20 (85%); 19/20 (95%); 20/20 (100%) <b>skóra</b> – rak płaskonabłonkowy: 0/20; 0/20; 1/20 (5%); 1/20 (5%); 3/20 (15%); 5/20 (25%); 8/20 (40%); 14/20 (70%); 16/20 (80%) <b>skóra</b> – rogowiak kolczystokomórkowy: 0/20; 0/20; 0/20; 3/20 (15%); 3/20 (15%); 2/20 (10%); 3/20 (15%); 1/20 (5%)	Wyde i in. 2004



cd tab. 30.

Gatunek zwierząt, płeć	Czas trwania narażenia	Dawkowanie, grupy badane	Wyniki – rodzaje nowotworów	Piśmiennictwo
Swiss/H/ Riop, samce	cały okres życia; grupa kontrolna – 588 dni; grupa otrzymująca 7,0 µg/kg – 428 dni	droga pokarmowa – dawki: 0; 0,007; 0,7; 7,0 µg/kg mc. w oleju słonecznikowym, 1 raz/tydzień; grupa kontrolna otrzymywała olej słonecznikowy; 45 zwierząt w grupie	<b>wątroba</b> (guzy; nie określono ich rodzaju): kontrola – 7/38 (18%); 0,007 µg/kg – 13/44 (29%); 0,7 µg/kg – 21/44 (48%); 7,0 µg/kg – 13/43 (30%)	<i>Toth</i> i in. 1979
B6C3F1, samce, samice	104 tygodnie	droga pokarmowa; dawki – samce: 0,01; 0,05; 0,5 µg/kg mc.; samice : 0,04; 0,2; 2,0 µg/kg mc.; TCDD podawano w zawiesinie: olej kukurydziany/aceton (9: 1) 2 razy w tygodniu; liczebność grup: grupa kontrolna otrzymująca nośnik – 75 myszy/płeć; zwierzęta czyste – 25 myszy/płeć; grupa otrzymująca TCDD – 50 mysz/płeć/dawkę	<b>wątroba</b> – gruczolakorak wątrobowokomórkowy – samce: 7/73 (9%); 3/49 (6%); 5/49 (10%); 10/50 (20%); samice: 2/73 (3%); 4/50 (8%), 4/48 (8%); 5/47 (11%) <b>wątroba</b> – rak wątrobowokomórkowy – samce: 8/73 (11%); 9/49 (18%); 8/49 (8%); 17/50 (34%); samice: 1/73 (1%); 2/50 (4%); 2/48 (4%); 6/47 (13%) <b>tarczyca</b> – gruczolako- rak pęcherzykowy – samce: 0/69; 3/48 (6%); 0/48; 0/49; samice: 0/69; 3/50 (6%); 1/47 (2%); 5/46 (11%) <b>płuca</b> – gruczolakorak oskrzelikowo-pęcherzykowy – samce: 7/71 (10%); 2/48 (4%); 4/48 (8%); 11/50 (22%) <b>płuca</b> – rak lub gruczolakorak oskrzelikowo-pęcherzykowy – samce: 10/71 (14%); 2/48 (4%); 4/48 (8%); 11/50 (26%) <b>tkanka podskórna</b> – fibrosarkoma – samice: 1/74 (1%); 1/50 (2%); 1/48 (2%); 5/47 (11%) <b>tkanka limfoidalna</b> – chłoniak histiocytarny – samice: 9/74 (12%); 4/50 (8%); 8/48 (17%); 14/47 (30%)	NTP 1982
C57BL/6J x C3Hf, samce, samice	podawanie TCDD – 52 tygodnie; obser- wacja zwierząt – do 110 tygodni	droga pokarmowa; dawki: 0; 2,5; 5,0 µg/kg mc. w oleju kukurydzianym zawierającym 1,2% acetonu, 1 raz/tydzień przez 52 tygodnie; liczebność grup – 45 ÷ 55 zwierząt/grupę	<b>wątroba</b> – gruczolakorak wątrobowokomórkowy – samce: 10/43; 11/51; 10/50; samice: 2/49; 4/42; 11/48 rak wątrobowokomórkowy – samce: 5/43 (12%); 15/51 (29%); 33/50 (66%) samice: 1/49 (2%); 12/42 (29%); 9/48 (19%)	<i>Della Porta</i> i in. 1987

cd tab. 30.

Gatunek zwierząt, płeć	Czas trwania narażenia	Dawkowanie, grupy badane	Wyniki – rodzaje nowotworów	Piśmiennictwo
Tg.AC, samice	26 tygodni	droga pokarmowa; dawki: 0; 105; 450; 1250 ng/kg mc., 5 dni w tygodniu przez 26 tygodni (dawki odpowiadają: 0; 75; 321; 893 ng TCDD/kg mc./dzień; liczebność grup – 20 zwierząt/grupę	<b>skóra</b> – brodawczak płaskonabłonkowy: 1/20 (5%); 2/20 (10%); 3/20 (15%); 11/20 (55%); <b>skóra</b> – rak płaskonabłonkowy: 0/20; 0/20; 1/20 (5%); 13/20 (65%) <b>skóra</b> – rogowiak kolczystokomórkowy: 0/20; 0/20; 0/20; 1/20 (5%)	Wyde i in. 2004
B6C3 i B6C, samce, samice	podawanie 5 tygodni, obserwacja zwierząt – do 78 tygodni	podanie dootrzewnowe; dawki: 0; 1; 30; 60 µg/kg mc. w oleju kukurydzianym zawierającym 1,2% acetonu; podawanie rozpoczęto w 10. dniu życia myszy i kontynuowano przez 5 tygodni (1 raz/tydzień); grupa kontrolna – zwierzęta otrzymywały olej kukurydziany z acetonem; łączna liczba zwierząt: myszy B6C3 – 151 ÷ 186; grupa kontrolna 97; myszy B6C – 89 ÷ 138; grupa kontrolna 105	<b>myszy B6C3</b> – gruczolakorak wątrobowokomórkowy – samce: 6/45 (13%); 5/55 (9%); 5/52 (10%); 11/43 (26%) samice: 0/42; 1/57 (2%); 1/48 (2%); 5/56 (9%) rak wątrobowokomórkowy – samce: 3/45 (7%); 1/55 (2%); 9/52 (17%); 14/43 (32%); samice: 0/42; 0/57; 1/48 (2%); 1/57 (2%) chłoniak grasicy – samce: 0/45; 0/55; 1/52 (2%); 2/43 (5%) samice: 0/42; 0/57; 0/48; 5/57 (9%) chłoniaki nieziarniczy – samce: 1/45 (2%); 2/55 (4%); 1/52 (2%); 1/43 (2%) samice: 0/42; 1/57 (2%); 8/48 (17%); 3/57 (5%) <b>myszy B6C</b> – gruczolakorak wątrobowokomórkowy – samce: 1/32 (3%); 2/54 (4%); 1/27 (4%); 0/30 chłoniak grasicy – samce: 0/32; 0/54; 2/27 (7%); 2/30 (7%) samice: 0/48; 0/57; 1/39 (3%); 2/38 (5%) chłoniak nieziarniczy – samce: 0/32; 0/54; 1/27 (4%); 2/30 (7%) samice: 1/48 (2%); 3/57 (5%); 5/39 (13%); 3/38 (8%)	Della Porta i in. 1987

**Tabela 31.**  
**Działanie rakotwórcze TCDD po podaniu szczurom i chomikom**

Gatunek zwierząt, płeć	Czas trwania narażenia	Dawkowanie, grupy badane	Wyniki – rodzaje nowotworów	Piśmiennictwo
Szczury – Osborne-Mendel, samce, samice	104 tygodnie	droga pokarmowa; dawki: 0; 0,01; 0,05; 0,5 µg/kg mc, 2 razy/tydzień w zawiesinie oleju kukurydzianego i acetonu (9: 1); liczebność grup: zwierzęta otrzymujące nośnik – 75 zwierząt/płeć, zwierzęta otrzymujące TCDD – 50 szczurów/płeć	<b>wątroba</b> (gruczolokoraki) – samce: 0/74; 0/50; 0/50; 3/50; samice: 5/75 (7%); 1/49 (2%); 3/50 (6%); 12/49 (24%) guzki nowotworowe i raki watrobokomórkowe – samce: 0/74; 0/50; 0/50; 3/50 (6%) samice: 5/75 (7%); 1/49 (2%); 3/50 (6%); 14/49 (29%) <b>tarczyca</b> (gruczolokorak pęcherzykowy) – samce: 1/69 (1%); 5/48 (10%); 6/50 (12%); 10/50 (20%) samice: 3/74 (4%); 2/45 (4%); 1/49 (2%); 6/47 (13%) gruczolokorak/rak pęcherzykowy – samce: 1/69 (1%); 5/48 (10%); 8/50 (16%); 11/50 (22%) samice: 5/73 (7%); 2/45 (4%); 1/49 (2%); 6/47 (13%); <b>nadnercza</b> (gruczolokorak) – samce: 6/72 (8%); 9/50 (18%); 12/49 (24%); 9/49 (18%); samice: 11/73 (15%); 8/49 (16%); 4/49 (8%); 14/46 (30%) <b>tkanka podskórna</b> (włókniak (ang. <i>fibromas</i> )) – samce: 3/75 (4%); 1/50 (2%); 3/50 (6%); 7/50 (14%) włókniakomięsak – samice: 0/75; 2/50 (4%); 3/50 (6%); 4/49 (8%) <b>gruczolokorak przysadki</b> – samice: 1/66 (1%); 5/47 (8%); 2/44 (4%); 3/43 (7%)	NTP 1982
Szczury – Harlan Sprague-Dawley, samice	105 tygodni	droga pokarmowa; dawki: 0; 3; 10; 22; 46; 100 ng/kg mc.; 5 dni/tydzień przez 105 tygodni; nośnikiem był olej kukurydziany i aceton (91: 1); grupa kontrolna otrzymywała nośnik; liczebność grup – 81 ÷ 82 zwierzęta/grupę; 8 ÷ 10 zwierząt/grupę było oceniane po: 14; 31 i 53 tygodniach; 50 samic otrzymywała 100 ng TCDD/kg przez 30 tygodni, a do końca doświadczenia (104 tygodnie) nośnik (ang. <i>stop-exposure grup</i> ); wyniki uzyskane dla tej grupy zaznaczono wytłuszczonym drukiem	<b>wątroba</b> (gruczolokorak wątrobowokomórkowy) – 0/53; 0/54; 0/53; 0/53; 1/53 (2%); 13/53 (25%); <b>2/50 (4%)</b> rak wywodzący się z przewodów żółciowych – 0/53; 0/54; 0/53; 1/53 (2%); 4/53 (8%); 25/53 (47%); <b>2/50 (4%)</b> ; <b>płuca</b> (torbielowaty rogowaciejący nabłonkowiec) – 0/53; 0/54; 0/53; 0/52; 0/53; 9/52 (17%); <b>0/50</b> <b>błona śluzowa jamy ustnej</b> (rak płaskonabłonkowy) – 1/53 (2%); 2/54 (4%); 1/53 (2%); 0/53; 4/53 (8%); 10/53 (19%); <b>5/50 (10%)</b> <b>macica</b> (rak płaskokomórkowy) – 0/53; 0/54; 0/53; 0/53; 5/53 (9%); 0/53; <b>2/50 (4%)</b> <b>trzustka</b> (rak lub gruczolokorak o budowie groniastej) – 0/51; 0/54; 0/52; 0/53; 0/52; <b>3/51 (6%)</b>	NTP 2006; Yoshizawa i in. 2005

cd tab. 31.

Gatunek zwierząt, płeć	Czas trwania narażenia	Dawkowanie, grupy badane	Wyniki – rodzaje nowotworów	Piśmiennictwo
Szczury – Sprague-Dawley (ang. <i>Spartan substrain</i> ), samce, samice	24 miesiące	droga pokarmowa; dawki: 0; 0,001; 0,01; 0,1 µg/kg mc./dzień w diecie (co odpowiadało stężeniom w diecie: 0; 22; 210; 2200 ppt); zwierzęta kontrolne otrzymywały standardową paszę z dodatkiem nośnika – acetonu; liczebność grup: grupa kontrolna – 86 zwierząt/płeć; zwierzęta narażane – 50 szczurów/płeć	<b>wątroba</b> (guzki rozrostowe) – samce: 6/85 (7%); 0/50; 3/50 (6%); 2/50 (4%); samice: 8/86 (9%); 3/50 (6%); 18/50 (36%); 23/49 (47%) rak wątrobowokomórkowy – samce: 2/85; 0/50; 0/50; 1/50 (2%) samice: 1/86 (1%); 0/50; 2/50 (4%); 11/49 (22%) <b>podniebienie twarde</b> (rak kolczystokomórkowy obejmujący podniebienie twarde i małżowiny nosowe) – samce: 0/85; 0/50; 0/50; 4/50 (8%) samice: 0/86; 0/50; 1/50 (2%); 4/49 (8%) <b>język</b> (rak płaskokomórkowy) – samce: 0/85; 1/50 (2%); 1/50 (2%); 3/50 (6%) samice: 1/86 (1%); 0/50; 0/50; 2/49 (4%) <b>płuca</b> (rak rogowaciejący kolczystokomórkowy) – samce: 0/85; 0/50; 0/50; 1/50 (2%) samice: 0/86; 0/50; 0/50; 7/50 (14%)	<i>Kociba</i> i in. 1978; <i>Hays</i> i in. 1997; <i>Goodman</i> , <i>Sauer</i> 1992
Chomik – Syrian Golden, smace	12 ÷ 13 miesięcy	<b>podanie dootrzewnowe;</b> dawki: 0; 100 µg/kg mc. TCDD w dioksanie podana była w 6 iniekcjach, 1 raz na 4 tygodnie; dodatkowa grupa otrzymała dwukrotnie 100 µg/kg mc TCDD; grupa kontrolna otrzymywała dioksan; liczebność grup – 12 ÷ 24 zwierzęta/grupę  <b>podanie podskórne</b> – dawki: 0; 50; 100 µg/kg mc. TCDD w dioksanie była podana w 6 iniekcjach, 1 raz na 4 tygodnie; grupa kontrolna otrzymywała dioksan; liczebność grup – 10 lub 17 zwierząt/grupę	<b>skóra</b> (rak płaskokomórkowy) – dioksan (grupa kontrolna) – 0/12; 100 µg/kg TCDD, 6 dawek – 4/18 (21%); 100 µg/kg TCDD, 2 dawki – 0/20  <b>skóra</b> (rak płaskokomórkowy): dioksan (grupa kontrolna) – 0/10; 50 µg/kg TCDD – 0/10 100 µg/kg TCDD – 3/14 (21%)	<i>Rao</i> i in. 1988

Po podaniu myszom szczepu Swiss-Webster na skórę TCDD w roztworze acetonowym stwierdzano włókniakomięsaki (NTP 1982). *Wyde* i in. (2004) podawali TCDD myszom szczepu Tg.AC. U narażanych zwierząt stwierdzono (na skórze) brodawczaki płaskonabłonkowe i raki płaskonabłonkowe, których liczba była zależna od podanej dawki. *Wyde* i in. (2004) oceniali również występowanie zmian na skórze po podaniu TCDD myszom szczepu Tg.AC (drogą pokarmową). Autorzy stwierdzili zmiany nowotworowe – brodawczaki i raki płaskonabłonkowe.

Po podaniu TCDD drogą pokarmową myszom (samcom i samicom) zmiany nowotworowe stwierdzono w: wątrobie, tarczycy, płucach, tkance

podskórnej i limfoidalnej (NTP 1982). W wątrobie zidentyfikowano gruczolakoraka i raka wątrobowokomórkowego, w przypadku obu płci, jednak u samic występowanie tych zmian było zależne od podanej dawki. W tarczycy stwierdzono gruczolakoraka pęcherzykowego, u samców tylko po dawce najmniejszej, a u samic po wszystkich dawkach. W przypadku: płuc, tkanki podskórnej i limfoidalnej informacje dotyczą zmian wykrytych tylko u jednej płci.

Na podstawie wyników badań (NTP 1982) stwierdzono, że 2,3,7,8-TCDD jest rakotwórcza dla samców i samic myszy (NTP 2006a).

Do najczęściej cytowanych wyników badań nad rakotwórczym działaniem TCDD u szczurów zalicza

się badania *Kociba* i in. (1978). Badania były przeprowadzone na szczurach (samcach i samicach) szczepu Sprague-Dawley, którym TCDD podawano w diecie przez 24 miesiące. Guzki rozrostowe stwierdzano przede wszystkim w wątrobie samic, po największej dawce TCDD u 47% zwierząt; u samców było to tylko 4% zwierząt. Natomiast raka wątrobowokomórkowego, po tej samej dawce, u samic stwierdzano u 22 % zwierząt, a u samców u 2% (tab. 32.), (*Kociba* i in. 1978). Do badań opublikowanych przez NTP w 2006 roku wybrano szczury, samice szczepu Sprague-Dawley: po pierwsze dlatego, że są one często wybierane do badań nad toksycznością dioksyn, a po drugie dlatego, że we wcześniejszych badaniach (*Kociba* i in. 1978) samice szczurów okazały się bardziej wrażliwe na działanie TCDD niż samce – miarnikiem tej wrażliwości jest indukcja rakotwórczego działania w wątrobie. Samce szczurów szczepu Sprague-Dawley nie były brane pod uwagę w tych badaniach, ponieważ we wcześniejszych nie obserwowano zmian nowotworowych w wątrobie i płucach. W badaniu NTP (2006a) samicom szczurów Sprague-Dawley TCDD podawano w mieszaninie oleju kukurydzianego i acetonu drogą pokarmową, przez 105 tygodni. Dominującymi zmianami nowotworowymi były zamiany w wątrobie, a występowanie ich było zależne od dawki. Po największej dawce

gruczolakorak wątrobowokomórkowy występował u 25% zwierząt, natomiast rak wywodzący się z przewodów żółciowych u 47% zwierząt. Raka płaskonabłonkowego błony śluzowej jamy ustnej, po największej dawce TCDD, zaobserwowano u 19% zwierząt (NTP 2006a). Zmiany nowotworowe w wątrobie obserwowano w większości badań przeprowadzonych nad kancerogennością TCDD.

W tabeli 32. przedstawiono podsumowanie wyników badań *Kociba* i in. (1978), *Squire* (1980) oraz *Goodman i Sauer* (1992). We wszystkich wynikach badań stwierdzano w wątrobie samic szczurów Sprague-Dawley występowanie: guzków rozrostowych i nowotworowych, gruczolakoraków lub raków wątrobowokomórkowych. Dla dawek 10 lub 100 ng/kg mc. uzyskane wyniki były statystycznie znamienne różne od kontroli (tab. 32.), (NTP 2006a).

W podsumowaniu raportu NTP (2006a) autorzy opracowania stwierdzili, że w warunkach 2-letnich badań uzyskano dowody, że TCDD wykazuje działanie rakotwórcze u samic szczurów Harlan Sprague-Dawley, ponieważ powoduje wzrost przypadków: raka (wywodzącego się z przewodów żółciowych) i gruczolakoraka w wątrobie, raka rogowaciejącego kolczystokomórkowego oraz raka płaskonabłonkowego błony śluzowej jamy ustnej (NTP 2006a).

Tabela 32.

Nowotwory wątroby (liczba przypadków w grupie) obserwowane u szczurów samic Sprague-Dawley po 2-letnim narażeniu na TCDD; dawka TCDD wyrażona w ng/kg mc./dzień (NTP 2006a)

Rodzaj nowotworu	Wyniki, dawki TCDD (ng/kg):				Piśmiennictwo
	0	1	10	100	
Guzki rozrostowe, rak wątrobowokomórkowy, guzki rozrostowe lub rak wątrobowokomórkowy	8/86 1/86 9/86	3/50 0/50 3/50	18/50* 2/50 20/50*	23/49* 11/49* 34/49*	<i>Kociba</i> i in. 1978
Guzki nowotworowe lub rak wątrobowokomórkowy	16/86	8/50	27/50*	33/47*	<i>Squire</i> 1980
Gruczolakorak wątrobowokomórkowy	2/86	1/50	9/50*	14/45*	<i>Goodman, Sauer</i> 1992
Rak wątrobowokomórkowy Wątrobowokomórkowy rak lub gruczolakorak	0/86 2/86	0/50 1/50	0/50 9/50*	4/45* 18/45*	

Objaśnienie: \* – wynik statystycznie znamieny w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej.

W 1979 r. opublikowano wyniki badań działania rakotwórczego 2,7-dichlorodibenzo-*p*-dioksyny (2,7-DCDD), (IARC 1997). Związek ten był podawa-

ny myszom (samce i samice B6C3F1) w paszy, przez 90 tygodni w dwóch dawkach – małej (5 000 mg/kg paszy) oraz dużej (10 000 mg/kg paszy). U samców

stwierdzano raka wątrobowokomórkowego, jednak zmiany te nie były zależne od dawki, stwierdzano je także w grupie zwierząt kontrolnych. Natomiast liczba gruczolakoraków wątrobowokomórkowych była zależna od wielkości dawki 2,7-DCDD. Szczurom, samcom i samicom Osborne-Mendel podawano 2,7-DCDD przez 110 tygodni w takich samych dawkach, jak myszom (IARC 1997). Zmian nowotworowych u szczurów nie stwierdzono, natomiast w wątrobie zaobserwowano zarówno po małej, jak i dużej dawce zmiany martwicze oraz zmiany tłuszczowe w centralnej części zrazika.

Przeprowadzono również badania rakotwórczego działania mieszaniny dwóch związków: 1,2,3,6,7,8-heksachlorodibenzo-*p*-dioksyny i 1,2,3,6,7,9-heksachlorodibenzo-*p*-dioksyny (IARC 1997). Mieszanina miała

czystość 98,6%, a zawartość obu dioksyn w mieszaninie wynosiła 31 i 67%. Mieszanina podawana była myszom B6C3F1 w trzech dawkach, dozołdkowo 2 razy w tygodniu przez 104 tygodnie. Gruczolakoraki wątrobowokomórkowe stwierdzano po największej dawce. U samców nie stwierdzono raka wątrobowokomórkowego, natomiast u samic zmiany te były zależne od dawki.

TCDD i inne PCDDs podawano szczurom i myszom łącznie ze znanymi czynnikami rakotwórczymi dla sprawdzenia, czy działanie rakotwórcze PCDD może ulec nasileniu. W tabeli 33. przedstawiono przykłady otrzymanych wyników.

Tabela 33.

Występowanie zmian nowotworowych u myszy i szczurów po łącznym podaniu PCDDs i związków rakotwórczych (cyt. za IARC 1997)

Lokalizacja nowotworu/zwierzę	Związek rakotwórczy	Droga podania związku rakotwórczego	PCDDs	Droga podania PCDDs	Nasilenie zmian nowotworowych
Skóra, myszy HRS/1	MNNG	dermalna	2,3,7,8-TCDD 2,7-DCDD	dermalna	wynik dodatni wynik ujemny
Płuca, myszy Swiss	NDMA	<i>i.p.</i>	2,3,7,8-TCDD	dootrzewnowa	w 2 badaniach na 3 – wynik ujemny
Płuca, myszy DBA/2; C57BL/6; B6D2F1;	NDEA	<i>i.p.</i>	2,3,7,8-TCDD	dootrzewnowa	wynik ujemny
Wątroba, szczury SD, Fischer	PH, NDEA	droga pokarmowa	2,3,7,8-TCDD	domięśniowa	w 2 badaniach na 6 – wynik ujemny
Wątroba, szczur SD	PH, NDEA	<i>i.p.</i>	1,2,3,7,8-PeCDD	podskórna	w 3 badaniach na 3 wynik dodatni
Wątroba, szczur Wistar	NDEA	droga pokarmowa	HpCDD	podskórna	w 3 badaniach na 3 wynik dodatni
Wątroba, szczur Wistar	nitrozomorfolina w wodzie do picia	droga pokarmowa	HpCDD	podskórna	w 1 badaniu na 3 – wynik dodatni
Wątroba, szczur Wistar	nitrozomorfolina w wodzie do picia	droga pokarmowa	mieszanina PCDD	podskórna	w 3 badaniach na 3 – wynik dodatni

Objaśnienia:

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

NDEA – *N*-nitrozodietylamina.

SD – szczep Sprague-Dawley.

PH – częściowa hepatektomia.

Badanie działania rakotwórczego 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuranu (PeCDF) przeprowadzono na grupie 81 szczurów, samic Harlan Sprague-Dawley (NTP 2006b). Zwierzęta otrzymywały PeCDF (w oleju kukurydzianym z acetonem – 99: 1) drogą

pokarmową 5 razy w tygodniu, przez 105 tygodni w dawkach: 6; 20; 44; 92 lub 200 ng/kg mc. Grupę kontrolną stanowiły zwierzęta, które otrzymywały olej kukurydziany z acetonem. Zmiany nowotworowe stwierdzano w wątrobie oraz w błonie śluzowej

jamy ustnej eksponowanych zwierząt (tab. 34.). W płucach, trzustce i macicy zaobserwowano także pojedyncze przypadki zmian nowotworowych, jednak wyniki te uznano za niejednoznaczne (NTP 2006b).

Tabela 34.

Zmiany nowotworowe w tkankach szczurów narażanych na PeCDF przez 2 lata (NTP 2006b)

Rodzaj zmian	Lokalizacja nowotworu	Rodzaj nowotworu	Częstość występowania nowotworu
Zmiany nowotworowe	wątroba	gruczolakorak wątrobowokomórkowy	1/53; 0/53; 1/53; 0/53; 2/53; 4/53
	błona śluzowa	rak wywodzący się z przewodów żółciowych	0/53; 0/53; 0/53; 1/52; 1/53; 2/53
		dziąsłowy rak płaskonabłonkowy	1/53; 2/53; 1/53; 0/53/ 1/53; 3/53
Wyniki niejednoznaczne	płuca	torbielowaty rogowaciejący nabłonkowiec	0/53; 0/53; 0/53; 0/53; 0/53; 1/52
	trzustka	rak lub gruczolakorak o budowie groniastej	0/53; 0/53; 0/53; 0/52; 2/52; 0/52
	macica	rak	1/53; 1/53; 0/53; 1/53; 5/53; 2/53

Na podstawie wyników badań NTP (2006b) stwierdzono, że w warunkach 2-letniego narażenia (drogą pokarmową) samic szczurów Harlan Sprague-Dawley na PeCDF istnieją dowody działania rakotwórczego badanego związku (ang. *some evidence of carcinogenic activity*). Podstawą do takiego stwierdzenia jest wzrost przypadków gruczolakoraka wątrobowokomórkowego i raka wywodzącego się z przewodów żółciowych w wątrobie oraz dziąsłowego raka płaskonabłonkowego w błonie śluzowej jamy ustnej. Wystąpienie w płucach raka płaskonabłonkowego, w trzustce raka lub gruczolakoraka o budowie groniastej oraz raka w macicy mogło być spowodowane podaniem PeCDF (NTP 2006b).

Poland i in. (1982) oraz Hebert i in. (1990) prowadzili badania nad działaniem rakotwórczym: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuranu (TCDF), 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuranu (PeCDF) i 1,2,3,4,7,8-heksachlorodibenzofuranu (HxCDF), podając te związki na skórę myszy (samice HRS/J hairless (hr/hr)) oddzielnie i łącznie z *N*-metylo-*N'*-nitro-*N*-nitrozoguanidyną (MNNG). W przypadku TCDF po łącznym podaniu z MNNG u wszystkich myszy (19/19) stwierdzono obecność brodawczaków skóry, po podaniu jedynie TCDF brodawczaki zaobserwowano u jednej myszy (1/19), a po podaniu jedynie MNNG nie wykryto brodawczaków u zwierząt narażanych (0/19), (Poland i in 1982). PeCDF był podawany na skórę myszy w 3 różnych dawkach łącznie z MNNG (MNNG w stałej jednej dawce). Po łącznym podaniu obu

związków brodawczaki skóry stwierdzono we wszystkich grupach narażanych – 9/19; 11/18 i 8/18. W grupie otrzymującej jedynie furan nie wykryto brodawczaków (0/20), a w grupie otrzymującej jedynie MNNG wykryto 1 przypadek brodawczaka (1/19). Raki skóry wykryto w grupie myszy otrzymującej najmniejszą dawkę (1/20) oraz największą dawkę (1/20) PeCDF łącznie z MNNG, podobny wynik otrzymano w przypadku zwierząt narażanych jedynie na MNNG (1/10), (Hebert i in. 1990). Podobny schemat doświadczenia zachowano przy narażeniu myszy na HxCDF. Po łącznym podaniu HxCDF i MNNG brodawczaki wystąpiły u: 15/19; 7/14 i 3/17 narażanych myszy. Raki skóry wykryto w grupie myszy otrzymującej najmniejszą dawkę (1/19) oraz największą dawkę (2/17) HxCDF łącznie z MNNG (Hebert i in. 1990).

Nishizumi i Masuda (1986) podawali w wodzie do picia *N*-nitrozodietylaminę (NDEA) i 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) lub 1,2,3,4,7,8-heksachlorodibenzofuran (HxCDF) podskórnie szczurom Wistar. Narażenie trwało: 16; 20 i 24 tygodnie. Autorzy pracy stwierdzają, że w przypadku obu furanów podanych łącznie z NDEA liczba nowotworów wątroby u jednego zwierzęcia była znacznie większa niż po podaniu jedynie NDEA. W pracy nie podano liczby zwierząt, u których wystąpiły zmiany nowotworowe.

## Jakościowa ocena działania rakotwórczego

PCDDs i PCDFs zostały ocenione pod względem działania rakotwórczego przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC). Według IARC wystarczające dowody działania rakotwórczego na ludzi istnieją jedynie dla 2,3,7,8-TCDD (CAS 1746-01-6) i 2,3,4,7,8-pentaCDF (CAS 57117-31-4), zatem związki te zostały zaklasyfikowane do grupy 1. czynników rakotwórczych. Pozostałe PCDD/F są zaliczane do grupy 3. – substancje niemożliwe do zaklasyfikowania jako rakotwórcze dla człowieka (ACGIH 2018; IARC 2018).

Jedyne dane dostępne w literaturze, dotyczące klasyfikacji substancji jako rakotwórczej, dotyczą TCDD. Zarówno NIOSH (Narodowy Instytut

Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia, USA), jak i NTP (ang. *National Toxicology Program*, USA) zaliczył 2,3,7,8-TCDD do potencjalnych kancerogenów zawodowych (substancje oznakowane „Ca” i „K”), (ACGIH 2018).

Komisja do Badań Zagrożenia Zdrowia Związkami Chemicznymi w Miejscu Pracy Niemieckiego Towarzystwa Naukowego (DFG) zakwalifikowała 2,3,7,8-TCDD do kategorii 4. – substancji o potencjalnych właściwościach rakotwórczych (DFG 2003).

Pomimo braku urzędowej, zharmonizowanej klasyfikacji w Unii Europejskiej (Rozporządzenie... 2008) dla PCDD/F, większość producentów zalicza 2,3,7,8-TCDD i 2,3,4,7,8-pentaCDF do potencjalnych kancerogenów, z przypisanym zwrotem H350 – może powodować raka.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

#### *Narażenie drogą oddechową*

Nie ma dostępnych danych ilościowych dotyczących wchłaniania dioksyn drogą oddechową u ludzi, jednak na podstawie danych pochodzących z badań nad związkami o podobnej budowie zakłada się, że dioksyny są wchłaniane tą drogą. Tezę tę potwierdzają również dane dotyczące poziomów dioksyn we krwi populacji narażonej zawodowo.

Za znaczną emisję dioksyn do środowiska odpowiadają nieprawidłowe procesy spalania różnego rodzaju odpadów. Tak więc znaczne narażenie na dioksyny i związki pokrewne może wynikać z wdychania zanieczyszczonego powietrza.

Dostępne dane literaturowe nt. toksykokinetyki dioksyn dotyczą w głównej mierze 2,3,7,8-TCDD. *Nessel* i in. (1990; 1992) na podstawie wyników badań dotyczących inhalacyjnego narażenia szczurów na TCDD wykazali, że objawy ogólnoustrojowe obserwowane u zwierząt potwierdzają wchłanianie związku tą drogą.

Skuteczność wchłaniania tą drogą potwierdzają wyniki badań przeprowadzone przez *Diliberto* i in. (1992; 1996). Na podstawie wyników uzyskanych w tym badaniu (wchłonięciu uległo 92 ÷ 95% dawki), sformułowano tezę, że ekspozycja inhalacyjna jest równie skuteczną drogą narażenia na dioksyny, jak droga pokarmowa.

#### *Narażenie drogą pokarmową*

Głównym źródłem narażenia człowieka na PCDD jest dieta. Na podstawie dostępnych danych literaturowych dotyczących całej grupy dioksyn stwierdzono, że wchłanianie drogą pokarmową jest zmienne i zależy od budowy związku (kongeneru) i nośnika. Lepiej rozpuszczalne kongenery ulegają prawie całkowitemu wchłonięciu, podczas gdy mniej rozpuszczalne są słabo wchłaniane. Nie stwierdza się jednak istotnych różnic międzygatunkowych w wielkości wchłaniania tą drogą.

*Poiger* i *Schlatter* (1986) przeprowadzili badanie, w którym 42-letniego mężczyznę narażano na 2,3,7,8-TCDD (dożołądkowo, 1,14 ng/kg mc.). Wyniki badań wykazały, że wchłanianie wynosiło ponad 87% podanej dawki. W doświadczeniu tym oszacowano okres połowicznego zaniku na 2 120 dni. Ponieważ dioksyny są obecne w mleku matek karmiących, *McLachlan* (1993) zbadał ich absorpcję u niemowląt i wykazał, że wchłonięciu ulega ponad 90% dawki.

Ocenę wielkości wchłaniania 2,3,7,8-TCDD (narażenie jednorazowe, dożołądkowe) przeprowadzono w kilku eksperymentach (*Nolan* i in. 1979; *Olson* i in. 1980; *Piper* i in. 1973; *Rose* i in. 1976;). Wielkość dawki wchłoniętej wahała się od 50 (świnka morska) do 84% (szczur). Wyniki innych badań (*McConnell* i in. 1984; *Lucier* i in. 1986; *Poiger*, *Schlatter* 1980) wskazują także, że biodostępność 2,3,7,8-TCDD jest



uwarunkowana użytym nośnikiem – użycie oleju kurzydianego zdecydowanie zwiększa wchłanianie tą drogą.

### **Narażenie drogą dermalną**

W dostępnej literaturze brak danych ilościowych dotyczących wchłaniania dioksyn przez skórę u ludzi. Uważa się jednak, że ze względu na wysoką rozpuszczalność dioksyn w tłuszczach, droga ta może być istotnym źródłem narażenia zawodowego na dioksyny.

### **Rozmieszczanie**

Po wchłonięciu dioksyny wiążą się z lipidami oraz lipoproteinami osocza i są transportowane do tkanek i narządów. W badaniach w warunkach *in vitro* przeprowadzonych z użyciem ludzkiej krwi *Henderson i Patterson* (1988) wykazali, że 2,3,7,8-TCDD w około 80% jest związana z frakcją lipoprotein. Wiązanie z lipoproteinami osocza zależy też od rodzaju kongeneru – stopniowo zmniejsza się wraz ze wzrostem liczby atomów chloru w cząsteczce. W przypadku narażenia na 2,3,7,8-TCDD wiązaniu ulega 75% dawki, natomiast w przypadku OCDD tylko 45% (*Patterson i in.* 1989).

Na podstawie pomiaru stężenia dioksyn w różnych tkankach wiadomo, że związki te gromadzą się przede wszystkim w wątrobie i tkance tłuszczowej – nie zaobserwowano różnic międzygatunkowych w rozmieszczaniu tkankowym (*Allen i in.* 1975; *Fries, Marrow* 1975; *Olson i in.* 1980; *Van Miller i in.* 1976; *Piper i in.* 1973; *Pohjanvirta i in.* 1990; *Rose i in.* 1976). Natomiast dane literaturowe dotyczące wpływu dawki na poziomy tkankowy są sprzeczne – według jednych autorów stężenie dioksyn w wątrobie i tkance tłuszczowej jest proporcjonalne do dawki (*Kociba i in.* 1978), a inne badania nie potwierdzają tej teorii (*Rose i in.* 1976). Wyniki badań dotyczące rozmieszczania tkankowego PCDDs wykazały, że wyżej uchlorowane kongenery dioksyn mają większą retencję w wątrobie (*Van den Berg i in.* 1994). Podsumowując, stosunek stężenia związków w wątrobie do stężenia w tkance tłuszczowej znacznie wzrasta wraz ze wzrostem liczby atomów chloru w cząsteczce.

### **Metabolizm**

Znaleziono tylko fragmentaryczne dane dotyczące przemian metabolicznych TCDD u ludzi. Istnieją jednak dowody, że 2,3,7,8-TCDD jest częściowo wydalany w postaci metabolitów z kałem (*Wendling i in.* 1990). W dostępnej literaturze znaleziono jedynie

informacje o metabolitach wykrytych u Wiktora Juszczenki – w kale i moczu wykryto dwa związki: 2,3,7-trichloro-8-hydroksydibenzo-*p*-dioksynę (OH-TriCDD) i 1,3,7,8-tetrachloro-2-hydroksydibenzo-*p*-dioksynę (OH-TCDD), (*Sorg i in.* 2009).

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że 2,3,7,8-TCDD u ssaków jest metabolizowany powoli (*Koshakji i in.* 1984). Biotransformacja w fazie I obejmuje utlenianie i redukcyjne odchlorowanie, a także cięcie mostka tlenowego. Następnie w fazie II następują reakcje ułatwiające wydalanie (sprzęgania).

Metabolizm PCDDs badano głównie u gryzoni. U szczurów utlenianie (cytochrom P450CYP1A1) prowadzi do powstania przede wszystkim mono- i dihydroksypochoodnych. Metabolity 2,3,7,8-TCDD nie są powszechnie wykrywane w tkankach, co sugeruje, że w przypadku większości gatunków związek ten jest łatwo eliminowany na drodze metabolizmu.

Identyfikacja metabolitów zawierających siarkę wskazuje, że w metabolizm jest zaangażowany glutation (*Tulp, Hutzinger* 1978). Obecność w żółci metabolitów w postaci glukuronidów wskazuje na drogę biotransformacji dioksyn również poprzez sprzęganie z kwasemglukoronowym (*Poiger, Buser* 1984; *Wróblewski, Olson* 1985). Uważa się, że szlaki metaboliczne u gryzoni są podobne, ale można zaobserwować znaczne różnice ilościowe – świnki morskie wykazują mniejszą zdolność metaboliczną niż: szczury, chomiki syryjskie czy myszy (*Van den Berg i in.* 1994; *Larsen i in.* 1996; *Wróblewski, Olson* 1985).

*Mason i Safe* (1986) nie zaobserwowali żadnych skutków toksycznego działania metabolitów 2,3,7,8-TCDD (zsyntetyzowanych 2-hydroksy-2,3,7-TrCDD i 2-hydroksy-1,3,7,8-TCDD) po podaniu dootrzewnowym szczurom Wistar. Brak toksyczności metabolitów 2,3,7,8-TCDD sugeruje, że autoindukcja własnego metabolizmu u zwierząt jest mechanizmem detoksykacji.

### **Wydalenie**

Najnowsze badania toksykokinetyczne wykazały, że okres połowicznego zaniku ( $t_{1/2}$ ) PCDD zależy od dawki (przy większych stężeniach eliminacja jest szybsza) oraz od ilości tkanki tłuszczowej w organizmie (wzrost zawartości tkanki tłuszczowej zwiększa trwałość dioksyny), (*Aylward i in.* 2005; *Emond i in.* 2005).

Reakcje sprzęgania prowadzą do powstania pochodnych hydroksylowych i związków sprzężo-

nych (przede wszystkim z kwasem glukuronowym), które są eliminowane z organizmu, głównie z żółcią. Badania obecności 2,3,7,8-TCDD przeprowadzone u: szczurów, myszy, świnki morskiej i chomików wykazały, że ponad 90% metabolitów obecnych w moczu i żółci to związki polarne. Główną drogą wydalania jest kał, ale wraz z wydłużeniem czasu narażenia zwiększa się wydalanie dioksyn z moczem.

Czas połowicznego zaniku 2,3,7,8-TCDD jest znacznie dłuższy u gatunków naczelnych w porównaniu do gryzoni. Oszacowany dla ludzi (4 populacje – weterani wojny w Wietnamie, kohorta BASF AG, pracownicy zatrudnieni przy produkcji pestycydów oraz mieszkańcy Seveso) wynosił  $5,8 \div 8,7$  lat, natomiast u szczurów  $2 \div 7$  tygodni (Pirkle i in. 1989; Rose i in. 1976).

Według danych literaturowych dioksyny przechodzą przez łożysko i do mleka matek karmiących – ważna droga eliminacji (i jednocześnie narażenia) tych związków (Bowman i in. 1989; Korte i in. 1990; Nau i in. 1986).

Furst i in. (1989) oznaczali stężenia dioksyn i furanów w mleku kobiet. Średnie stężenia w mleku ludzkim zależały od kongeneru – malały wraz z liczbą atomów chloru w cząsteczce; dla 2,3,7,8-TCDD wynosiły (w przeliczeniu na tłuszcz) 2,9 pg/kg (ppt). Poziomy oznaczanych substancji w mleku matek zmniejszały się też o  $20 \div 30\%$  przy kolejnym dziecku. Oznaczono również stężenie dioksyn w mleku matki po roku karmienia dziecka – wynosiły one  $30 \div 50\%$  stężenia początkowego. Autorzy wskazują, że największe stężenia dioksyn w mleku matek występują w ciągu pierwszych tygodni po porodzie. Podsumowując, laktacja stanowi istotną drogę narażenia niemowląt na dioksyny, ale potencjalny wpływ na zdrowie jest uzależniony od izomeru i czasu narażenia.

Hagenmaier i in. (1990) na podstawie wyników badań uzyskanych w eksperymencie prowadzonym na ciężarnych samicach małp (marmoset) eksponowanych na 2,3,7,8-TCDD wyliczyli, że eliminacja związku w wyniku laktacji stanowiła  $17 \div 44\%$ .

### Toksykokinetyka PCDFs

Dane dotyczące toksykokinetyki PCDFs u ludzi ograniczają się do informacji, pochodzących z przypadkowego spożycia i/lub narażenia przez drogi oddechowe i skórę. Wykazano, że związki te mogą wchłaniać się drogą: inhalacyjną, pokarmową i dermalną. Szybkość wchłaniania zależy od rodzaju kongeneru i zastosowanego nośnika. Rozmieszczenie tkankowe PCDFs jest podobne u ludzi i zwierząt, ze

względem na ich lipofilny charakter, związki te gromadzą się w tkankach bogatych w lipidy – największe stężenia osiągają w: wątrobie, tkance tłuszczowej, skórze i mięśniach. Kumulacja w tkankach jest determinowana miejscami podstawienia chloru, co z kolei wpływa na tempo metabolizmu. PCDFs są metabolizowane przez cytochrom P-450 do polarnych metabolitów, ulegających glukuronidacji. Umiejscowienie podstawników w pozycjach 4. i 6. utrudnia biotransformację, a zatem kongenery te będą dłużej obecne w organizmie lub wydalane w niezmienionej postaci (dotyczy to ludzi i zwierząt). Wyniki badań (zwierzęta) wykazały, że główną drogą wydalania, niezależnie od drogi narażenia, jest kał. Dokładny mechanizm działania PCDFs nie jest znany, sugeruje się jednak, że jest on związany z cytozolowym receptorem Ah.

### Wchłanianie

#### Narażenie inhalacyjne

W dostępnej literaturze brak danych ilościowych dotyczących wchłaniania PCDFs u ludzi i zwierząt po narażeniu inhalacyjnym. Jednak wyniki badań u ludzi (obecność związku we krwi i tkankach) po przypadkowym (pożar transformatora) lub zawodowym (spalanie odpadów komunalnych) narażeniu wskazują, że związki te wchłaniają się przez drogi oddechowe. Niestety nie można ustalić względnego udziału drogi dermalnej (Schechter, Ryan 1989b; Schechter i in. 1991).

#### Droga pokarmowa

Ograniczone dane dotyczące wchłaniania PCDFs drogą pokarmową u zwierząt wskazują, że związki te są dobrze wchłaniane tą drogą, a skuteczność wchłaniania zależy od zastosowanego nośnika i rodzaju kongeneru (podstawniki chloru). W badaniach przeprowadzonych na samicach szczurów Sprague-Dawley wykazano, że podanie dożołądkowe (pasza), jednorazowe trzech różnych kongenerów PCDFs (2,3,4,7,8-penta-, 1,2,3,7,8-penta- i 1,2,3,6,7,8-heksa-) skutkowało odpowiednio: 80-, 34- i 43-procentową retencją w wątrobie (pomiar po 24 h). Jednak z dostępnych danych nie można ustalić wyraźnych zależności między wchłanianiem a strukturą, np. olej arachidowy ułatwiał wchłanianie 1,2,3,7,8-pentaCDF i 1,2,3,6,7,8-heksaCDF, ale nie wpłynął na wchłanianie 2,3,4,7,8-pentaCDF (Van den Berg i in. 1989b).

#### Rozmieszczanie

Jedyne dane dotyczące rozmieszczania PCDFs u ludzi pochodzą z badań pośmiertnych 2 osób narażonych na furany o dużych stężeniach (brak

danych ilościowych). Obecność penta-, heksa- i heptaCDF stwierdzono w: tkance podskórnej, wątrobie, mięśniach i nerkach (Ryan i in. 1985). Obecność PCDFs stwierdzono także w tkankach niemowląt, co oznacza, że związki te przechodzą przez łożysko i do mleka matki (Schechter i in. 1989a). Największe stężenia PCDFs (1,2,4,7,8-penta-; 2,3,4,7,8-penta- i 1,2,3,4,7,8-heksa-) u ludzi dotyczyły wątroby, w pozostałych tkankach stężenia furanów były co najmniej o rząd mniejsze, natomiast profil kongenerowy dla innych tkanek niż wątroba był bardzo podobny.

W badaniach na zwierzętach (szczury Fischer-344, narażenie dożołądkowe) na podstawie pomiaru radioaktywności wykazano, że niezależnie od stosowanej dawki, największe stężenia dotyczyły wątroby. W pozostałych tkankach stwierdzono jedynie ślady radioaktywności (Birnbbaum i in. 1980; Brewster, Birnbbaum 1987).

Badania nad rozmieszczaniem PCDFs przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że związki te, ze względu na swój lipofilny charakter, mają skłonność do gromadzenia się w tkankach bogatych w lipidy. Dwa badania przeprowadzone na szczurach narażanych na 2,3,7,8-tetraCDF (Birnbbaum i in. 1980) i 2,3,4,7,8-pentaCDF (Brewster, Birnbbaum 1987) wyraźnie wskazują, że istnieje zależność pomiędzy schematem podstawienia a retencją w wątrobie: ponad 50% dla kongeneru 2,3,4,7,8-penta- i 3 ÷ 5% dla kongeneru 2,3,7,8-tetra-. Według Burka i in. (1990) wynika to z faktu obecności podstawników w pozycji 4., co zdecydowanie opóźnia przemianę metaboliczną. Tezę tę potwierdzają również badania przeprowadzone na szczurach i myszach narażanych na 2,3,7,8-tetra- i 2,3,4,7,8-pentaCDF określające okres połowicznego zaniku dla wątroby. U szczurów  $t_{1/2}$  wynosił odpowiednio 3,3 i 108 dni, a u myszy 1,5 i 65 dni (Van den Berg i in. 1989a; de Jongh i in. 1992; Weber, Birnbbaum 1985).

Brewster i Birnbbaum (1988) badali rozmieszczenie PCDFs u szczurów (Fischer) po jednorazowym, dermalnym narażeniu. W eksperymencie użyto 3. kongenerów (2,3,7,8-tetra-, 1,2,3,7,8-penta- i 2,3,4,7,8-penta-) w dawkach 31 ÷ 340 µg/kg mc. Podobnie jak przy narażeniu dożołądkowym, największe tkankowe stężenia kongenerów dotyczyły wątroby (2,3,4,7,8-penta- > 2,3,7,8-tetra- ≥ 1,2,3,7,8-penta-), co potwierdza znaczącą rolę tej tkanki w metabolizmie PCDFs.

W badaniach, w których stosowano pozajelitowe drogi podania PCDFs wykazano, że rozmieszczenie tkankowe tych związków jest analogiczne, jak

przy narażeniu dożołądkowym i dermalnym. Dożylna iniekcja 2,3,7,8-tetraCDF: szczerom, małpom i świnkom morskim spowodowała kumulację tego związku w: wątrobie, tkance tłuszczowej, mięśniach i skórze (ponad 75% podanej dawki). Poziom radioaktywności, oznaczany w innych tkankach, był minimalny (Decad i in. 1981a; 1981b).

## Metabolizm

Brak dokładnych danych dotyczących metabolizmu PCDFs u zwierząt, jednak na podstawie dostępnych informacji można dokonać pewnych uogólnień. Przyjmuje się, że metabolizm tych związków zachodzi głównie w wątrobie i obejmuje reakcje: hydroksylacji, odchlórowania, pęknięcia mostka tlenowego, a następnie sprzężanie z kwasem glukuronowym. W metabolizm są zaangażowane izoenzymy cytochromu P-450 (Van den Berg i in. 1989a,b). Główne wnioski wynikające z analizy metabolizmu PCDFs:

- obecność chloru w pozycjach 4 lub 6 hamuje szybkość przemian,
- tempo przemian metabolicznych zmniejsza się wraz ze wzrostem liczby atomów chloru.

Podobnie jak w przypadku PCDDs utlenianie PCDFs zachodzi w pozycjach: 2; 3; 7 lub 8, ale z powodu asymetrycznej struktury cząsteczki dibenzofuranu, powstaje większa liczba hydroksylowych metabolitów. Na podstawie wyników badań na zwierzętach (szczury) narażanych na 2,3,7,8-TCDF wykazano, że preferowanym miejscem hydroksylacji jest C4, a enzymem bezpośrednio odpowiedzialnym za metabolizm jest CYP1A1. W przeciwieństwie do PCDDs pozycje 4 ÷ 4a w cząsteczce dibenzofuranu są bardziej podatne na działanie oksydazy, w rezultacie biotransformacja 2,3,7,8-tetra- i 1,2,3,7,8-pentaCDF jest znacznie szybsza niż w przypadku ich analogów dioksyn (IARC 1997).

## Wydalenie

Wyniki badań przeprowadzone na ludziach i zwierzętach wskazują, że preferowaną drogą eliminacji PCDFs jest kał (IPCS 1989).

Eliminacja PCDFs, podobnie jak PCDDs, zależy w dużym stopniu od pozycji atomów chloru. Najwolniejsze tempo eliminacji we wszystkich badanych gatunkach laboratoryjnych wykazują kongenery o wzorze podstawienia 2,3,7,8, ponie-

waż są magazynowane w wątrobie i tkance tłuszczowej.

Chociaż informacje toksykokinetyczne dla PCDFs są ograniczone, uważa się, że szybkość eliminacji zarówno PCDFs, jak i PCDDs jest zbliżona (Van den Berg i in. 1994). Wyjątkiem są 2,3,7,8-TCDF i 1,2,3,7,8-PeCDF, dla których eliminacja u gryzoni jest znacznie szybsza niż dla pozostałych 2,3,7,8-podstawionych PCDFs. Szybka eliminację przypisuje się większej podatności metabolicznej pozycji C-4 w cząsteczce dibenzofuranu. Obecność atomu chloru w pozycji C-4 znacznie zmniejsza szybkość eliminacji (Ahlborg i in. 1990; Birnbaum i in. 1980; Brewster, Birnbaum 1988; Van den Berg i in. 1989a; 1989b). W rezultacie okres połowicznego zaniku w wątrobie szczura wzrasta od kilku dni dla 1,2,3,7,8-pentaCDF do ponad 100 dni dla 2,3,4,7,8-pentaCDF (Brewster, Birnbaum 1988; Van den Berg i in. 1989b). To znaczenie podstawienia atomu chloru w pozycji 4/6 jest również widoczne w krótkim okresie połowicznego zaniku 1,2,3,7,8,9-heksaCDF trwającym krócej niż 10 dni u szczurów, w porównaniu do: 2,3,4,6,7,8-heksaCDF, 1,2,3,6,7,8-heksaCDF i 1,2,3,4,7,8-heksaCDF (Ahlborg i in. 1990).

Świnki morskie eliminują 2,3,7,8-TCDF mniej wydajnie niż myszy, okres połowicznego zaniku

w przypadku świnek wynosi 20 dni w porównaniu do 4 dni u myszy DBN2J i zaledwie 2 dni u myszy C57BL/6J (Decad i in. 1981a, 1981b; Ioannou i in. 1983). Fakt, że objawy ostrej toksyczności 2,3,7,8-TCDD i 2,3,7,8-TCDF obserwowane u świnek morskich są bardzo podobne, przypisano ograniczone zdolności tego gatunku do metabolizowania i eliminacji wymienionych kongenerów (Van den Berg i in. 1994).

U naczelnych, podobnie jak u gryzoni, współczynniki eliminacji 2,3,7,8-tetraCDF i 1,2,3,7,8-pentaCDF są większe niż pozostałych: 2-; 3-; 7-; 8-podstawionych kongenerów. Okresy połowicznego zaniku dla obu związków u małp (rezus i marmoset) oszacowano na około jeden tydzień (Neubert i in. 1990a; 1990b). W przypadku ludzi eliminacja tych związków z organizmu zachodzi znacznie wolniej (tab. 35.), (Millbrath i in. 2009).

Podobnie jak w przypadku PCDD, eliminacja PCDFs z większości tkanek może być opisana jako model otwarty jednokompartamentowy, ale u gryzoni i małp odnotowano modele z dwu- lub trójfazowymi eliminacjami dla 2,3,7,8-TCDF (Carer i in. 1995a; 1995b).

Tabela 35.

Wartości czasu połowicznego zaniku u ludzi wyznaczone dla PCDDs/PCDFs (Millbrath i in. 2009)

Kongener PCDD	T <sub>1/2</sub> , lata	Kongener PCDFs	T <sub>1/2</sub> , lata
2,3,7,8-TCDD	5 ÷ 8	2,3,7,8-TCDF	2,1
1,2,3,7,8-PeCDD	11,2	2,3,4,7,8- PeCDF	7,0
1,2,3,4,7,8-HxCDD	9,8	1,2,3,7,8- PeCDF	3,5
1,2,3,6,7,8-HxCDD	13,1	1,2,3,4,7,8- HxCDF	6,4
1,2,3,7,8,9-HxCDD	5,1	1,2,3,6,7,8- HxCDF	7,2
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	4,9	1,2,3,7,8,9- HxCDF	7,2
OktaCDD	6,7	2,3,4,6,7,8- HxCDF	2,8
		1,2,3,4,6,7,8- HpCDF	3,1
		1,2,3,4,7,8,9- HpCDF	4,6
		OktaCDF	1,4

### Mechanizm działania toksycznego

Na podstawie wyników badań stwierdzono, że PCDDs/PCDFs mają wspólny mechanizm działania toksycznego związany z receptorem Ah (receptor węglowodorów aromatycznych), (ang. *aryl hydrocarbon receptor*, AhR). Aktywacja tego

wewnątrzkomórkowego receptora (wiązanie) skutkuje wywołaniem podobnego spektrum odpowiedzi biologicznych (biochemicznych, komórkowych, tkankowych), zachodzących w organizmach narażanych na te związki (Arisawa i in. 2005; Chopra, Schrenk 2011; Hahn, Stegeman 1992). Tezę tę potwierdza fakt, iż brak receptora

Ah u bezkręgowców skutkuje brakiem wrażliwości tych organizmów na działanie toksyczne dioksyn.

Liczne obserwacje pozwoliły na opracowanie „modelu” mechanizmu działania dioksyn. Według niego cząsteczki przenikają do komórki przez błonę w wyniku dyfuzji biernej i łączą się z receptorem Ah. Związanie liganda uwalnia białko szoku termicznego hsp90 i aktywuje AhR do formy, która dimeryzuje z białkiem Arnt. Kompleks ligand-AhR-Arnt przyłącza się do specyficznej sekwencji regulatorowej DNA, co prowadzi do transkrypcji genów CYP1A1 oraz indukuje: transferazy S-glutationowe, cytochromy CYP1B1, CYP1A2 oraz inne enzymy metabolizując ksenobiotyki w fazie I i II (Birnbaum 1994; Nebert, Duffly 1997).

Szerokie spektrum działania na: układ hormonalny, czynniki wzrostu i cytokiny wskazuje, że PCDDs/PCDFs są silnymi dysregulatorami wzrostu (Birnbaum 1994). Ponieważ związki te nie są bezpośrednio genotoksyczne, uważa się, że zmiany patologiczne związane z narażeniem są zasadniczo spowodowane wiązaniem i aktywacją AhR, kolejnymi zmianami w ekspresji genów podlegających regulacji Ah i zmienioną sygnalizacją szlaków biologicznych (Poland, Knutson 1982).

Najwięcej badań oceniających wpływ narażenia na PCDDs/PCDFs dotyczy indukcji cytochromów CYP1A1 i CYP1A2 (Whitlock 1999). CYP1A1 jest indukowany w większości tkanek, w tym w: wątrobie, płucach, nerkach i jelicie cienkim, przy czym największą indukcję odnotowano w wątrobie szczurzej. Zwiększona indukcja CYP1A1 służy jako przydatny marker do oceny narażenia na tzw. substancje dioksynopodobne (ang. *dioxin-like compounds*). PCDDs i PCDFs indukują CYP1A1 w badaniach w warunkach *in vivo* i *in vitro* przeprowadzonych przy użyciu modeli ludzkich i zwierzęcych.

Oddziaływanie PCDDs/PCDFs na: syntezę, wydzielanie, transport, eliminację oraz wiązanie hormonów z odpowiednim receptorem powoduje zaburzenia w gospodarce hormonalnej, o czym świadczą liczne wyniki badań. Podobna budowa dioksyn i hormonów steroidowych sprawia, iż głównymi miejscami ich negatywnego działania są: gonady męskie i żeńskie, tarczyca oraz inne narządy, w których są wytwarzane hormony steroidowe.

PCDDs i PCDFs, poprzez indukcję UDP-glukuronylotransferazy (UGT), zaburzają również homeostazę tarczycy (zmniejszenie poziomu T4). Indukcja syntezy mRNA UGT zachodzi za

pośrednictwem mechanizmu transkrypcyjnego zależnego od receptora Ah. Konsekwencją indukcji UDT jest wzrost stężenia TSH, który prowadzi do hiperstymulacji komórek tarczycy (NTP 2006a).

To, czy poszczególne kongenery PCDDs i PCDFs mają toksyczność podobną czy też nie, zależy w dużej mierze od ich struktury chemicznej, a mianowicie od liczby i położenia atomów chloru w cząsteczce. Te dwa czynniki determinują kształt cząsteczki i zdolność konkretnego kongeneru do dopasowania do receptora Ah. Szczególną aktywność biologiczną wykazują związki, w których atom chloru jest podstawiony w pozycjach: 2; 3; 7 i 8 – w przypadku dioksyn takich kongenerów jest 7, a przypadku furanów 10.

PCDD/PCDFs indukują aktywność enzymów mikrosomalnych (monooksygenazy zależne od cytochromu P-4501A1) głównie w wątrobie. Najwięcej informacji dotyczy indukcji AHH (hydroksylaza węglowodorów aromatycznych), (ang. *aryl hydrocarbon hydroxylase*) i EROD (O-deetylaza etoksyrezorufiny), (ang. *ethoxyresorufin-O-deethylase*) w wątrobie. Badania na gryzoniach laboratoryjnych wykazały, że kongenery podstawione w pozycjach: 2; 3; 7 i 8 wykazywały indukcję typową dla 3-metylocholanotrenu.

Kolejnym potencjalnym mechanizmem toksycznego działania PCDDs/PCDFs jest indukcja stresu oksydacyjnego prowadząca, poprzez reaktywne formy tlenu, do inicjowania procesu kancerogenezy (IARC 2012).

Na podstawie przedstawionych danych, stwierdzono, że mechanizm toksycznego działania PCDDs i PCDFs jest wielokierunkowy. Może to być przyczyną występowania różnych skutków po narażeniu na te związki.

## Działanie łączne

Prawdopodobnie najważniejsze interakcje ze względu na negatywny wpływ na zdrowie człowieka dotyczą: chlorowanych dioksyn i furanów oraz PCB. Związki te są również szeroko rozpowszechnione w środowisku, a narażenie ludzi odbywa się tymi samymi drogami. Niektóre z kongenerów PCB wiążą się z receptorem Ah i wywołują ten sam rodzaj toksyczności, co PCDDs i PCDFs. Istnieją dane literaturowe wskazujące na synergistyczne działanie: PCDDs, PCDFs i PCB. Uważa się, że chloropochodne aromatyczne są przyczyną podobnych skutków, które różnią się nasileniem w zależności od liczby atomów chloru w cząsteczce, pozycji i podatności gatunkowej. Narażenie na chloropochodne aromatyczne jest

powszechnie – zarówno w środowisku życia, jak i w środowisku pracy nie ma narażenia tylko na jeden ze związków. Ludzie są narażeni na mieszaninę związków, tj.: PCDDs, PCDFs, PCB i niejednokrotnie PCN i/lub PAH. Ocena ryzyka zdrowotnego związanego z narażeniem na mieszaniny chloropochodnych aromatycznych umożliwia TEF (równoważny współczynnik toksyczności – dla 2,3,7,8-TCDD jest równy jedności), (Toxicological profile....1998).

Wyniki badań oceniające interakcje różnych chloropochodnych aromatycznych wskazują, że reakcje te mogą być bardziej skomplikowane. W badaniach w warunkach *in vitro*, przeprowadzonych na komórkach ludzkich, porównywano względną toksyczność różnych chloropochodnych aromatycznych na podstawie monitorowania indukcji enzymów i wiązaniu z receptorem Ah (Nagayama i in. 1985; Safe 1987). Badania w warunkach *in vivo* koncentrowały się na: monitorowaniu indukcji enzymów, hamowaniu przyrostu masy ciała oraz działaniach immunotoksycznych i teratogennych. Narażenie szczurów Long Evans na łączne działanie 2,3,7,8-TCDD i 6-metylo-1,3,8-trichlorodibenzofuranu wywołała częściowe zahamowanie indukcji monooksygenazy, którą odnotowano w grupie zwierząt otrzymujących tylko 2,3,7,8-TCDD (Harris i in. 1989).

Inne badania wskazują, że PCB mogą działać antagonistycznie na receptor Ah w stosunku do 2,3,7,8-TCDD. Łączne narażenie myszy C57BL/6 na 2,3,7,8-TCDD i różne preparaty handlowe Arocloru (mieszanina PCB) spowodowała antagonistyczne działanie w stosunku do 2,3,7,8-TCDD, który hamuje tworzenie w śledzionie PFC (ang. *plaque-forming cell*), (Bannister i in. 1987; Davis, Safe 1989). Podobnie antagonistyczne działanie na indukcję monooksygenaz, zależnych od cytochromu P-450, zaobserwowano u myszy C57BL/6J narażanych na 2,3,7,8-TCDD i Aroclor 1254. Obserwowane skutki zależały od dawki zarówno 2,3,7,8-TCDD, jak i Arocloru 1254. Współczynnik dawek Aroclor 1254/2,3,7,8-TCDD, przy którym obserwowano ww. zmiany, był podobny do stosunku PCB/CDDs oznaczonym w tkankach ludzkich i próbkach środowiskowych. Autorzy pracy przypuszczają, że związki chloropochodne mniej toksyczne mogą wykazywać działanie „ochronne” w stosunku do związków bardziej toksycznych obecnych w środowisku.

NTP (2006c) przeprowadziło 2-letnie badania, w których szczury, samice Harlan Spague-Dawley były narażane drogą pokarmową na mieszaninę 3 związków: 2,3,7,8-TCDD, 2,3,4,7,8-pentachloro-

dibenzofuran (PeCDF) i 3,3',4,4',5-pentachlorobifenyl (PCB-126). Łączne stężenia tych związków wynosiły: 0; 10; 22; 46; 100 ng TEQ/kg. Wszystkie badane związki są zaliczane przez IARC do grupy 1. Zmiany nienowotworowe stwierdzano, m.in. w: wątrobie, płucach, trzustce, błonie śluzowej jamy ustnej, nerkach, sercu, tarczycy. W większości przypadków były one zależne od dawki. Zmiany nowotworowe były w wątrobie i płucach, były one podobne do zmian obserwowanych po podaniu jedynie TCDD lub PeCDF, ale mniej nasilone niż po podaniu 2,3,7,8-TCDD (NTP 2006a; 2006c). Po podaniu jedynie PeCDF zanotowano także raki lub gruczolakoraki o budowie groniastej w trzustce, jednak NTP (2006b) uważa ten wynik za niejednoznaczny. Zmiany nowotworowe w trzustce według NTP były wynikiem podania: TCDD, PeCDF i PCB. Na podstawie wyników badań NTP (2006c) stwierdzono, że mieszaniny: TCDD, PeCDF i PCB w warunkach 2-letniego narażenia szczurów, samic Harlan Spague-Dawley wykazują działanie rakotwórcze. Podstawą takiego orzeczenia były: rak wątrobowokomórkowy, rak wywodzący się z przewodów żółciowych oraz torbielowaty, rogowaciejący nabłonkowiec (w płucach), (NTP 2006a; 2006c).

W wielu eksperymentach zaobserwowano zmianę działania fetotoksycznego i teratogennego 2,3,7,8-TCDD, podawanego zwierzętom wraz z innymi związkami. Synergistyczne działanie na indukcję rozszczepu podniebienia obserwowano u potomstwa myszy C57BL/6N narażanych (w 10. lub 12. dniu ciąży) dożoładkowo na 2,3,7,8-TCDD i kwas retinowy (Abbott, Birnbaum 1989; Birnbaum i in. 1989). Jednoczesne podanie obu substancji nie wpłynęło na częstość występowania wodonercza.

Wyniki badań eksperymentalnych wykazały, że łączne narażenie zwierząt na 2,3,7,8-TCDD i 2,3,7,8-TCDF/PCB powodowało skutki fetotoksyczne i teratogenne u potomstwa. Narażenie ciężarnych myszy C57BL/6N (10. dzień ciąży) na 2,3,7,8-TCDD, podawany dożoładkowo razem z 2,3,7,8-TCDF, spowodowało u potomstwa rozszczep podniebienia oraz wodonercze (Weber i in. 1985). Podobnie u potomstwa myszy C57BL/6N narażanych w trakcie trwania ciąży na działanie 2,3,7,8-TCDD i 2,3,4,5,3',4'-heksachlorobifenylu stwierdzono wzrost częstości (10 razy) występowania rozszczepu podniebienia w stosunku do grupy narażanej tylko na 2,3,7,8-TCDD. Zmian takich nie odnotowano w grupie narażanej na 2,3,4,5,3',4'-heksachlorobifenyl (Birnbaum i in. 1985). Haake i in. (1987) wykazali, że łączne narażenie ciężarnych myszy C57BL/6J na

2,3,7,8-TCDD i Aroclor 1254 skutkowało znacznym zmniejszeniem incydentów rozszczepu podniebienia w miocie (8,5%) w stosunku do liczby tych zmian obserwowanych w grupie narażonej jedynie na 2,3,7,8-TCDD (62%).

Lamb i Moore (1981) wykazali, że narażenie (z dietą) samców myszy na chlorowane kwasy fenoksyoctowe i 2,3,7,8-TCDD, wykonane na 8 tygodni przed kojarzeniem zwierząt, nie wpłynęło na rozwój potomstwa w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej.

Wyniki eksperymentu przeprowadzonego przez Blank i in. (1987) na myszach B6C3F<sub>1</sub> wskazują na antagonizyczne, w stosunku do 2,3,7,8-TCDD, działanie  $\alpha$ -naftoflawonu. Wnioski te zostały stwierdzone na podstawie aktywności EROD oznaczanej w spleocytach mysich. Według badaczy,  $\alpha$ -naftoflawon hamuje supresję limfocytów B poprzez współzawodnictwo o wiązanie z receptorem Ah. Mechanizm działania tych związków potwierdzono w badaniach w warunkach *in vitro* na hepatocytach szczurzych i mysich (Gasiewicz, Rucci 1991).

### Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia

Na podstawie wyników badań na samicach szczurów szczepu Sprague-Dawley wynika, że szereg zmian obserwowanych po 2-letnim narażeniu występowało zależnie od dawki 2,3,7,8-TCDD (NTP 2006a). Do takich zmian zaliczamy:

- hipertofię hepatocytów – występuje już po najmniejszej dawce (3 ng/kg mc.);
- występowanie hepatocytów wielojądrzastych – zmiany pojawiały się przy dawce 10 ng/kg mc. (LOAEL), przy dawce najmniejszej hepatocyty wielojądrzaste nie występowały;
- martwicę – liczba przypadków martwicy wzrastała wraz z dawką 2,3,7,8-TCDD;
- hiperplazję komórek owalnych – występowała już po najmniejszej dawce (3 ng/kg mc.);
- toksyczne uszkodzenie wątroby – występowało już po najmniejszej dawce, a po dawce największej (100 ng/kg mc.) martwicę stwierdzono u wszystkich zwierząt (53/53);
- metaplastę błony śluzowej dróg oddechowych – występowała po wszystkich dawkach, ale w sposób zależny od dawki.

Cantoni i in. (1981) obserwowali u szczurów po podaniu dożołądkowo TCDD statystycznie znamienne, zależne od dawki wydalanie z moczem

porfiryn, a van Birgelen i in. (1996) zanotowali u myszy zależny od dawki wzrost stężenia porfiryn w wątrobie.

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia obserwowano również w badaniach działania rakotwórczego 2,3,7,8-TCDD u myszy i szczurów. U myszy po podaniu naskórnym stwierdzano gruczolakoraki i raki płaskonabłonkowe, a ich liczba była zależna od dawki TCDD (Wyde i in. 2004). W innych badaniach (NTP 1982) w wątrobie myszy stwierdzano obecność gruczolakoraków i raków wątrobowokomórkowych, występowanie ich było zależne od dawki 2,3,7,8-TCDD. Zależność ta była szczególnie dobrze widoczna u samic. NTP (1982) oceniło również działanie rakotwórcze 2,3,7,8-TCDD u szczurów. W tarczycy narażanych szczurów obserwowano występowanie zależne od dawki gruczolakoraków i raków pęcherzykowych (NTP 1982).

Narażenia szczurów, samic szczepu Sprague-Dawley na PeCDF w dawkach: 6; 20; 44; 92 lub 200 ng/kg mc. trwało 105 tygodni (NTP 2006b), po zakończonym eksperymencie odnotowano szereg zmian nienowotworowych. Najwięcej zmian wystąpiło w wątrobie, część z nich była zależna od dawki PeCDF. Do takich zmian zaliczamy:

- hipertofię hepatocytów – występowały już po najmniejszej dawce (6 ng/kg mc.);
- występowanie hepatocytów wielojądrzastych – zmiany pojawiały się przy dawce 20 ng/kg mc. (LOAEL), przy dawce najmniejszej hepatocyty wielojądrzaste nie występowały;
- zmiany w rozmieszczeniu lipidów – zmiany te nasilały się wraz z dawką 2,3,4,7,8-PeCDF;
- hiperplazję komórek owalnych – występowały już po najmniejszej dawce (6 ng/kg mc.);
- toksyczne uszkodzenie wątroby – występowało już po najmniejszej dawce, a po dawce największej (200 ng/kg mc.) stwierdzono je u ponad 80% zwierząt (44/53).

W badaniach toksyczności PeCDF oznaczano aktywność enzymów P450 we frakcji mikrosomalnej wątroby i płuc. Zawiesiny mikrosomalne badano pod kątem aktywności O-deetylazy 7-etoksyrezoruniny (EROD, CYP1A1) i aktywności 4-hydroksylazy acetanilidu (A4H, CYP1A2). Próbkę mikrosomów z płuc analizowano tylko pod kątem aktywności EROD.

Zwiększenie aktywności (statystycznie znamienne) EROD i A4H w wątrobie (w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej) odnotowano we wszystkich

grupach zwierząt narażanych na PeCDF. Znacząca indukcja aktywności P450 w wątrobie wystąpiła już przy najmniejszej dawce (6 ng/kg mc.) dla wszystkich trzech czasów narażenia (14, 31 i 53 tygodnie) i rosła wraz ze wzrostem dawki. Narażenie na największą stosowaną w eksperymencie dawkę (200 ng/kg mc.) skutkowało 44-, 57- i 47-krotnym wzrostem tego parametru odnotowanym po odpowiednio: 14; 31 i 53 tygodniach narażenia. Podobne wyniki (wzrost indukcji skorelowany z dawką PeCDF) odnotowano dla aktywności A4H – w grupach zwierząt narażanych na największą dawkę związku stwierdzono odpowiednio: 5,6-, 6,3- i 4,6-krotny wzrost aktywności tego parametru.

Wyniki pomiaru aktywności EROD w płucach wykazały również, że PeCDF indukuje CYP1A1 – we wszystkich narażanych grupach odnotowano skorelowany z dawką wzrost aktywności tego enzymu (statystycznie znamienne). Przy najmniejszej dawce (6 ng/kg mc.) aktywność EROD była 6-, 41- i 18-krotnie większa niż w grupie kontrolnej (czas narażenia odpowiednio: 14; 31 i 53 tygodnie). Maksymalne wartości EROD w płucach uzyskano po podaniu PeCDF w dawce 200 ng/kg mc. – narażenie trwające: 14, 31 i 53 tygodnie spowodowało odpowiednio: 24-, 81- i 41-krotny wzrost aktywności tego parametru (NTP 2006b).

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

### Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) oraz najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) dla PCDDs/PCDFs w powietrzu na stanowiskach pracy.

### Podstawy proponowanej wartości NDS i NDSch

W roku 2017, w ramach przygotowywania dokumentacji dla 2,3,7,8-TCDD, oceniono ryzyko wystąpienia dodatkowego nowotworu wątroby u ludzi narażonych w środowisku pracy na podstawie obserwacji u zwierząt opisanych przez *Kociba* i in. (1978). Za podstawę wyznaczenia wartości NDS dla 2,3,7,8-TCDD przyjęto wyniki badań na zwierzętach, ponieważ obserwacje (dane epidemiologiczne) u ludzi nigdy nie dotyczyły narażenia tylko na TCDD. Najczęściej było to łączne narażenie na zmienne ilościowo i jakościowo mieszaniny toksycznych kongenerów PCDDs (w tym 2,3,7,8-TCDD), PCDFs i PCB.

Cechą wspólną tych związków jest taki sam mechanizm działania, w którym pośredniczy wewnątrzkomórkowy receptor Ah i zdolność do wywoływania podobnego spektrum odpowiedzi biologicznych (*Arisawa* i in 2005; *Chopra* i *Schrenk* 2011). Spośród wszystkich PCDDs i PCDFs dwa związki, tj. 2,3,7,8-TCDD i 2,3,4,7,8-PeCDF, zostały przez IARC zaliczone do grupy 1. (czynniki rakotwórcze dla człowieka), (IARC 2018). W obu przypadkach w wyniku narażenia przewlekłego szczurów najwięcej

zmian stwierdzano w wątrobie. Podobne zmiany występowały również z mniejszą częstotliwością w innych tkankach (NTP 2006a; 2006b).

Szacowanie ryzyka przeprowadzono na podstawie wyników badań uzyskanych w 2-letnim doświadczeniu. Szczurom podawano 2,3,7,8-TCDD drogą pokarmową (*Kociba* i in. 1978). Uzyskane wyniki (zmiany nowotworowe w wątrobie) stały się podstawą szacowania ryzyka wystąpienia dodatkowego nowotworu w wątrobie przy narażeniu na 2,3,7,8-TCDD.

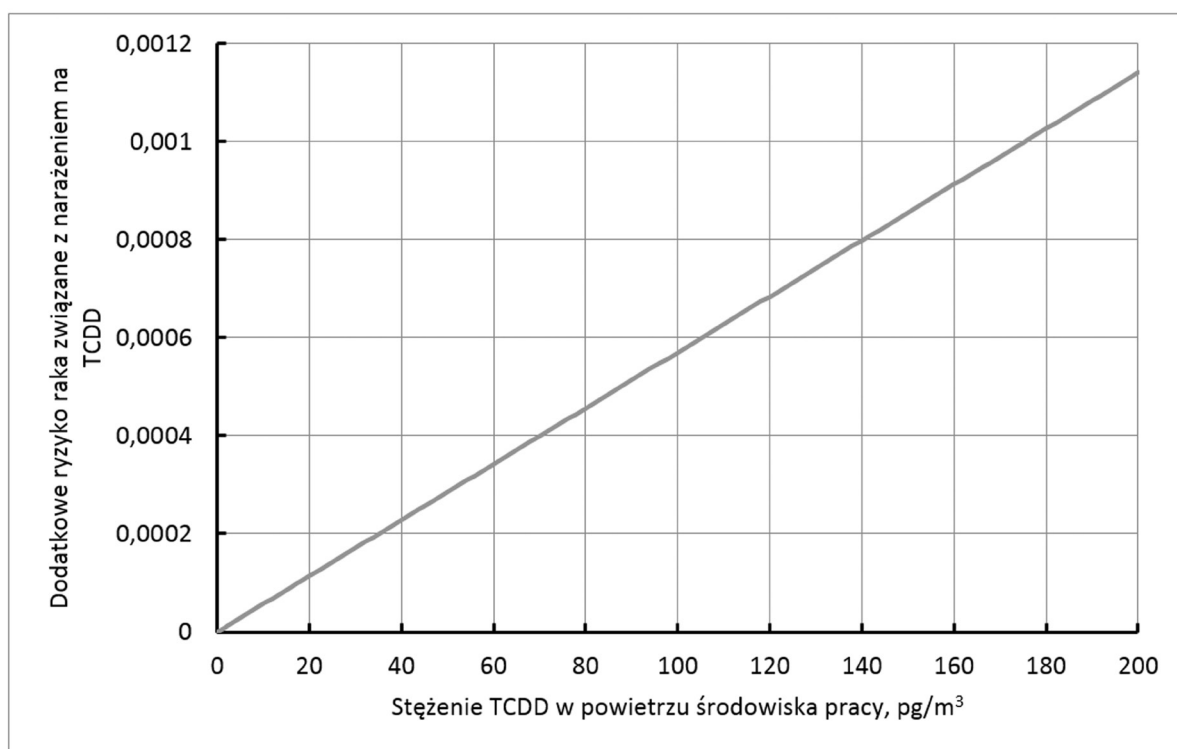
Obliczenia wykonano, przyjmując:

- zużycie powietrza przez człowieka w ciągu zmiany roboczej – 10 m<sup>3</sup>,
- zużycie powietrza przez człowieka w ciągu doby – 18 m<sup>3</sup>,
- średnią masę ciała człowieka – 70 kg,
- średnią masę samicy szczura w narażeniu – 0,3 kg,
- liczbę dni pracy w roku – 220 dni,
- maksymalną liczbę lat pracy w narażeniu – 40 lat,
- średni czas trwania życia człowieka – 70 lat.

Wartość dodatkowego ryzyka wystąpienia raka wątroby (rys. 2.) obliczono na podstawie modelu jednostopniowego, korzystając ze wzoru:

$$\text{Ryzyko} = 1 - \exp(-(0,159 + 5,238 \times d)).$$





Rys. 2. Zależność wystąpienia ryzyka dodatkowego nowotworu w wątrobie od stężenia 2,3,7,8-TCDD w powietrzu

Na podstawie zamieszczonych danych, ryzyko wystąpienia dodatkowego nowotworu wątroby u ludzi narażonych w środowisku pracy wynosi:

- $2,3 \cdot 10^{-4}$  dla 40 lat narażenia na 2,3,7,8-TCDD w stężeniu 40 pg/m<sup>3</sup>,
- $1 \cdot 10^{-4}$  dla 40 lat narażenia na 2,3,7,8-TCDD w stężeniu 18 pg/m<sup>3</sup>.

Jako wartość NDS dla 2,3,7,8-TCDD zaproponowano przyjąć stężenie 18 pg/m<sup>3</sup>.

W przypadku narażenia łącznego, zawartość polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn i furanów w badanych próbkach (powietrza, żywności, gleby itd.), a także ich największe dopuszczalne poziomy są wyrażane w postaci tzw. równoważnika toksyczności (TEQ), (ang. *toxicity equivalent*). Jest to znormalizowana wartość obliczana jako suma iloczynów stężeń poszczególnych kongenerów i odpowiadających im współczynników toksyczności (TEF), (ang. *toxic equivalency factors*) będących współczynnikami liczbowymi (wielkościami bezwymiarowymi) o wartości od 0 do 1. Równoważnik toksyczności obliczamy na podstawie wzoru:

$$TEQ = \sum [C_i] \times TEF_i.$$

TEF wyrażają toksycność względną poszczególnych kongenerów w porównaniu do najbardziej toksycznego związku, tj. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksyny (2,3,7,8-TCDD, nazywana powszechnie TCDD), któremu przypisano wartość 1 (tab. 2.). Wynik wyrażony jako, np. pg WHO-TEQ/m<sup>3</sup> czy pg WHO-TEQ/g nie jest *de facto* stężeniem, lecz określeniem toksyczności mieszaniny kongenerów dioksyn i furanów w próbce odniesionej do „wzorcowej” dioksyny, tj. TCDD.

Przy raportowaniu poziomu dioksyn i furanów w próbce (jako TEQ) istotne znaczenie dla wyniku końcowego ma sposób uwzględnienia w obliczeniach tych kongenerów, których nie oznaczono ilościowo (wyniki < granicy oznaczalności, LOQ). Istnieją trzy metody zwane po angielsku „*upperbound* – UB” (metoda granicy oznaczalności), „*mediumbound* – MB” (metoda połowy granicy oznaczalności) i „*lowerbound* – LB” (metoda zerowa). W pierwszej, w miejsce wyniku „< LOQ” dla danego kongeneru podstawia się wartość liczbową LOQ wyznaczoną w procesie walidacji metody. W drugiej, podstawia się połowę wartości liczbowej LOQ dla danego kongeneru, a w trzeciej podstawia się 0. Pomimo, że zastosowanie metody granicy oznaczalności powoduje

przeszacowane poziomu dioksyn i furanów w próbkę wyrażonego jako TEQ, to jednak takie podejście zapewnia większy margines bezpieczeństwa przy wyznaczaniu normatywów higienicznych.

Proponuje się przyjąć dla mieszaniny polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn i polichlorowanych dibenzofuranów wartość NDS na poziomie 18 pg WHO<sub>2006</sub>-TEQ/m<sup>3</sup> (taką samą, jak zaproponowano w 2017 r. na posiedzeniu Komisji Ekspertów ds.

Czynników Chemicznych i Pyłowych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN dla najbardziej toksycznej dioksyny – 2,3,7,8-TCDD) z zastrzeżeniem, że wartość TEQ dla dioksyn powinna być obliczana z zastosowaniem metody granicy oznaczalności („*upperbound* – UB”).

### Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

2,3,7,8-TCDD	– tetrachlorodibenzo- - <i>p</i> -dioksyna	AP	– fosfataza alkaliczna
1,2,3,7,8-PeCDD	– pentachlorodibenzo- - <i>p</i> -dioksyna	BrdU	– bromodeoksyurydyna
1,2,3,4,7,8-HxCDD	– heksachlorodibenzo- - <i>p</i> -dioksyna	CYP1A	– cytochrom P450, rodzina 1, podrodzina A
1,2,3,6,7,8-HxCDD	– heksachlorodibenzo- - <i>p</i> -dioksyna	CYP2B	– cytochrom P450, rodzina 2, podrodzina B
1,2,3,7,8,9-HxCDD	– heksa chlorodibenzo- - <i>p</i> -dioksyna	DL-PCB (ang. <i>dioxin-like polychlorinated biphenyls</i> )	– dioksynopodobne polichlorowane bifenyle
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	– heptachlorodibenzo- - <i>p</i> -dioksyna	DSB	– Dopuszczalne Stężenie Biologiczne
OCDD	– oktachlorodibenzo- - <i>p</i> -dioksyna	ED <sub>50</sub>	– mediana dawki skutecznej
2,3,7,8-TCDF	– tetrachlorodibenzofuran	EDs (ang. <i>endocrine disruptors</i> )	– związki zaburzające homeostazę układu hormonalnego
2,3,4,7,8-PeCDF	– pentachlorodibenzofuran		
1,2,3,7,8-PeCDF	– pentachlorodibenzofuran		
1,2,3,4,7,8-HxCDF	– heksachlorodibenzofuran		
1,2,3,6,7,8-HxCDF	– heksachlorodibenzofuran	EROD (ang. <i>7-ethoxyre- sorufin-O-deethylase</i> )	– <i>o</i> -deetylaza 7-etoksyrezorufiny
1,2,3,7,8,9-HxCDF	– heksachlorodibenzofuran		
2,3,4,6,7,8-HxCDF	– heksachlorodibenzofuran		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	– heptachlorodibenzofuran		
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	– heptachlorodibenzofuran	FSH	– hormon folikulotropowy
OCDF	– octachlorodibenzofuran	HDL (ang. <i>high density lipoprotein</i> )	– lipoproteina wysokiej gęstości
2,4,5-T	– kwas 2,4,5-trichlo- rofenoksyoctowy		
2,8-diCDD	– 2,8-dichlorodibenzo- - <i>p</i> -dioksyna	HSDB (ang. <i>hazardous substances data bank</i> )	– komputerowa baza niebezpiecznych substancji chemicznych
2,7,8-triCDD	– 2,7,8-trichlorodibenzo- - <i>p</i> -dioksyna		
2,7-diCDD	– 2,7-dichlorodibenzo- - <i>p</i> -dioksyna	IARC (ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> )	– Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem
A4H	– acetanilido-4- -hydroksylaza		
AHH (ang. <i>aryl hydrocarbon hydroxylase</i> )	– hydroksylaza węglowodorów aromatycznych	IL-1β	– interleukina 1β
		LD <sub>50</sub>	– mediana dawki śmiertelnej
AhR (ang. <i>aryl hydrocarbon receptor</i> )	– receptor węglowodorów aromatycznych	LH (ang. <i>luteinizing hormone</i> )	– hormon luteinizujący
		LOAEL (ang. <i>Lowest Observable Adverse Effect Level</i> )	– najniższy poziom narażenia, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe
ALAT	– aminotransferaza alaninowa		

MNNG	– <i>N</i> -metylo- <i>N'</i> -nitro- <i>N</i> -nitrozoguanidyna	PCNs	– polichlorowane naftaleny
mRNA (ang. messenger RNA)	– matrycowy RNA	PROD (ang. 7-penthoxyreso- -rufin- <i>O</i> -deethylase)	– <i>O</i> -deetylaza 7-pentoksy- -rezorufiny
NDEA	– <i>N</i> -nitrozodietyloamina	SMR	– standaryzowany współczynnik śmiertelności
ND (ang. <i>not detected</i> )	– nie oznaczono	$t_{1/2}$	– biologiczny okres półtrwania
NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)	– Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (USA)	T3	– trijodotyronina
		T4	– tyroksyna
		TCP	– trichlorofenol (2,4,5- -trichlorofenol)
NOAEL (ang. <i>No Observable Adverse Effect Level</i> )	– najwyższy poziom narażenia, przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych	TEF (ang. <i>toxicity , equivalency factor</i> )	– współczynnik równoważny toksyczności
NTP (ang. <i>National Toxicology Program</i> )	– Narodowy Program Toksykologiczny w USA	TEQ (ang. <i>toxicity equivalent</i> )	– równoważnik toksyczności
PAH (ang. <i>polycyclic aromatic hydrocarbons</i> )	– wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne	TGF $\alpha$	– transformujący czynnik wzrostowy $\alpha$
PCB (ang. <i>polychlorinated biphenyls</i> )	– polichlorowane bifenyle	TGF $\beta$	– transformujący czynnik wzrostowy $\beta$
PCDDs (PCDDs; ang. <i>polychlorinated dibenzo-<i>p</i>-dioxins</i> )	– polichlorowane dibenzo- <i>p</i> -dioksyny	TNF $\alpha$	– czynnik martwicy nowotworu
PCDFs (PCDFs; ang. <i>polychlorinated dibenzofurans</i> )	– polichlorowane dibenzofurany	TSH	– tyreotropina
		TZO	– Trwałe Zanieczyszczenia Organiczne
		UGT	– UDP-glukurony- lotransferaza

## PIŚMIENNICTWO

- Abbott B.D., Birnbaum L.S. (1989). TCDD alters medial epithelial cell differentiation during palatogenesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99, 276–286.
- Abbott B.D., Birnbaum L.S., Pratt R.M. (1987). TCDD-induced hyperplasia of the ureteral epithelium produces hydro-nephrosis in murine fetuses. *Teratology* 35, 329–334.
- ACGIH (2018). Guide to Occupational Exposure Values.
- Ahborg V.G., Hakansson H., Lindstrom G., Rappe C. (1990). Studies on the retention of individual polychlorinated dibenzofurans (PCDF) in the liver of different species. *Chemosphere* 20, 1235.
- Al-Bayati Z.A., Wahba Z.Z., Stohs S.J. (1988). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-induced alterations in lipid peroxidation, enzymes, and divalent cations in rat testis. *Xenobiotica* 18, 1281–1289.
- Allen J.R., Van Miller J.P., Norback D.H. (1975). Tissue distribution excretion and biological effects of [<sup>14</sup>C]

- tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 13(5), 501–505.
- Aries E., Anderson D.R., Fisher R. (2008). Exposure assessment of workers to airborne PCDD/Fs, PCBs and PAHs at an electric arc furnace steelmaking plant in the UK. *Ann. Occup. Hyg.* 52(4), 213–225.
- Arisawa K., Takeda H., Mikasa H. (2005). Background exposure to PCDD/PCDF/ PCBs and its potential health effects: a review of epidemiologic studies. *J. Med. Invest.* 52, 10–21.
- Aschengrau A., Monson R.R. (1989). Paternal military service in Vietnam and risk of spontaneous abortion. *J. Occup. Med.* 31, 618–623.
- ATSDR (1998). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for chlorinated dibenzo-p-dioxins. US Department of Health and Human Services.
- Aylward L.L., Brunet R.C., Carrier G., Hays S.M., Cushing C.A., Needham L.L., Patterson D.G. Jr, Gerthoux P.M., Brambilla P., Mocarelli P. (2005). Concentration-dependent TCDD elimination kinetics in humans: toxicokinetic modeling for moderately to highly exposed adults from Seveso, Italy, and Vienna, Austria, and impact on dose estimates for the NIOSH cohort. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 15(1), 51–65.
- Bannister R., Davis D., Zacharewski Z., Tizard I., Safe S. (1987). Aroclor 1254 as a 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin antagonist. Effects on enzyme induction and immunotoxicity. *Toxicology* 40, 29–42.
- Basharova G.R. (1996). Reproduction in families of workers exposed to 2,4,5-T intoxication. *Organohalogen Comp.* 315–318.
- Becher H., Flesch-Janys D., Kauppinen T., Kogevinas M., Steindorf K., Manz A., Wahrendorf J. (1996). Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control.* 7(3), 312–321.
- Beck H., Dross A., Mathar W. (1994). PCDD and PCDF exposure and levels in humans in Germany. *Environ Health Perspect* 102(1), 173–185.
- Bertazzi P.A., Consonni D., Bachetti S., Rubagotti M., Baccarelli A., Zocchetti C., Pesatori A.C. (2001). Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am. J. Epidemiol.* 153(11), 1031–1044.
- Birnbaum L.S., Hars M.W., Barar E.R., Morrissey R.E. (1987a). Teratogenicity of three polychlorinated dibenzofurans in C57BL/6N mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 90, 206–216.
- Birnbaum L.S., Hars M.W., Crawford D.D., Morrissey R.E. (1987b). Teratogenic effects of polychlorinated dibenzofurans in combination in C57BL/6N mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 91, 246–255.
- Birnbaum L.S., Cummings A.M. (2002). Dioxins and endometriosis: a possible hypothesis. *Environ. Health Perspect.* 110(1), 15–21.
- Birnbaum L.S., Harris M.W., Stocking L.M., Clark A.M., Morrissey R.E. (1989). Retinoic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin selectively enhance teratogenesis in C57BL/6N mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 98(3), 487–500.
- Birnbaum L.S., Weber H., Harris M.W., Lamb J.C., McKinney J.D. (1985). Toxic interaction of specific polychlorinated biphenyls and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: increased incidence of cleft palate in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 77(2), 292–302.
- Birnbaum L.S., Decad G.M., Matthews H.E. (1980). Disposition and excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 55, 342–352.
- Birnbaum L.S. (1994a). Evidence for the role of the Ah receptor in response to dioxin. *Prog. Clin. Biol. Res.* 387, 139–154.
- Bjerke D.L., Peterson R.E. (1994). Reproductive toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male rats: different effects of in utero versus lactational exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 127, 241–249.
- Bjerke D.L., Sommer R.J., Moore R.W., Petersen R.E. (1994). Effects of in utero and lactational 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on responsiveness of the male rat reproductive system to testosterone stimulation in adulthood. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 127(2), 250–257.
- Blank J.A., Tucker A.N., Sweatlock J., Gasiewicz T.A., Luster M.I. (1987). Naphthoflavone antagonism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced murine lymphocyte ethoxyresorufin-O-deethylase activity and immunosuppression. *Mol. Pharmacol.* 32, 168–172.
- Boers D., Portengen L., Bueno-de-Mesquita H.B., Heederik D., Vermeulen R. (2010). Cause-specific mortality of Dutch chlorophenoxy herbicide manufacturing workers. *Occup. Environ. Med.* 67(1), 24–31.
- Bowman R.E., Schantz S.L., Gross M.L., Ferguson S.A. et al. (1989a). Behavioral effects in monkeys exposed to 2,3,7,8-TCDD transmitted maternally during gestation and for four months of nursing. *Chemosphere* 18, 235–242.
- Bowman R.E., Schantz S.L., Weerasinghe N.C.A., Gross M., Barsotti D. (1989b). Chronic dietary intake of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) at 5 or 25 parts per trillion in the monkey: TCDD kinetics and dose-effect estimate of reproductive toxicity. *Chemosphere* 18, 243–252.
- Brewster D.W., Birnbaum L.S. (1987). Disposition and excretion of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 90, 243–252.
- Brewster D.W., Birnbaum L.S. (1988). Disposition of 1,2,3,7,8-pentachloro-dibenzofuran in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 95, 490–498.
- Bronzetti G., Del Carratore R., Bauer C., Corsi C., Nieri R., Palolini M. (1983). Detection of genotoxicants in the leather and tannery industry using short-term tests. *Bull Environ Contam Toxicol.* 30(2), 127–132.

- Brzeski Z. (2011). Dioksyny i furany w środowisku i ich wpływ na organizm. *MONZ* 17(3), 161–164 ([publication in Polish]).
- Burka L.T., McGown S.R., Tomer K.B. (1990). Identification of the biliary metabolites of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran in the rat. *Chemosphere* 21, 1231–1242.
- Cantoni L., Salmona M., Rizzardini M. (1981). Porphyrigenic effect of chronic treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female rats. Dose-effect relationship following urinary excretion of porphyrins. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57(2), 156–63.
- Carer G., Brunet R.C., Brodeur J. (1995a). Modeling of the toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in mammals, including humans. I. Non linear distribution of PCDD/PCDF body burden between liver and adipose tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 131, 253–266.
- Carer G., Brunet R.C., Brodeur J. (1995b). Modeling of the toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in mammals, including humans. II. Kinetics of absorption and disposition of PCDD/PCDF. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 131, 267–276.
- CDC (1989). Health status of Vietnam veterans. Vietnam experience study, vols 1–5, Supplements A–C. Atlanta, GA. Centers for Disease Control and Prevention.
- Centen A.H.J., Strik J.J.T.W.A., Colombi A.M. (1979). Coproporphyrinuria and chronic hepatic porphyria type A found in people from Seveso (Italy) exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Chemical porphyria in man*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford 75–80.
- Chaffin C.L., Peterson R.E., Hutz R.J. (1996). In utero and lactational exposure of female Holtzman rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Modulation of the estrogen signal. *Biol. Reprod.* 55, 62–67.
- Chaffin C.L., Trewin A.L., Watanabe G., Taya K., Hutz R.J. (1997). Alterations to the pituitary-gonadal axis in the peripubertal female rat exposed in utero and through lactation to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biol. Reprod.* 56(6), 1498–1502.
- Chahound I., Hartmann J., Rune G.M., Neubert D. (1992). Reproductive toxicity and toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 3. Effects of single doses on the testis of male rats. *Arch. Toxicol.* 66(8), 567–72.
- Chahound I., Krowke R., Bochert G., Bürkle B., Neubert D. (1991). Reproductive toxicity and toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 2. Problem of paternally-mediated abnormalities in the progeny of rats. *Arch. Toxicol.* 65(1), 27–31.
- Chahound I., Krowke R., Schimmel A. (1989). Reproductive toxicity and pharmacokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: 1. Effects of high doses on the fertility of male rats. *Arch. Toxicol.* 63(6), 432–439.
- Chopra M., Schrenk D. (2011). Dioxin toxicity, aryl hydrocarbon receptor signalling, and apoptosis—Persistent pollutants affect programmed cell death. *Crit. Rev. Toxicol.* 41, 292–320.
- Colombi A.M. (1979). Subjective symptomatology prevalence as an additional criterion to define risk-groups exposed to TCDD in the Seveso area, Italy. *Chemical porphyria in man*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford. 83–105.
- Constable J.D., Hatch M.C. (1985). Reproductive effects of herbicide exposure in Vietnam: recent studies by the Vietnamese and others. *Teratog. Carc. Mutagen.* 5(4), 231–250.
- Courtney K.D. (1976). Mouse teratology studies with chlorodibenzo-p-dioxins. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 16, 674–681.
- Couture L.A., Harris M.W., Birnbaum L.S. (1989). Developmental toxicity of 2,3,7,8-pentachlorodibenzofuran in the Fischer 344 rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12, 358–366.
- Cummings A.M., Metcalf J.L., Birnbaum L. (1996). Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats and mice: time-dose dependence and species comparison. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 138, 131–139.
- Czuczwa J.M., Hites R.A. (1986). Airborne dioxins and dibenzofurans: sources and fates. *Environ. Sci. Technol.* 20, 195–200.
- Dasenbrock C., Bittmann H., Creutzenberg O. et al. (1992). Cleft palate and liver weight data of two different mixtures of PCDD in pregnant mice related to organ dosage. *Chemosphere* 25, 1153–1157.
- Davis D., Safe S. (1989). Dose-response immunotoxicities of commercial polychlorinated biphenyls (PCBs) and their interaction with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Lett.* 48, 35–43.
- De Jongh J., Belfroid A., Sinnige T. et al. (1992). Disposition, elimination and enzyme induction of 1,2,3,7,8-PnCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD and 2,3,4,7,8-PnCDF in the liver of the mouse after a single oral dose. *Chemosphere* 25, 1851–1859.
- Decad G.M., Birnbaum L.S., Matthews H.B. (1981a). 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran tissue distribution and excretion in guinea pig. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57, 231–240.
- Decad G.M., Birnbaum L.S., Matthews H.B. (1981b). Distribution and excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran in C57BW6J and DBA/2J mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59, 564–573.
- Della Porta G., Dragani T.A., Sozzi G. (1987). Carcinogenic effects of infantile and long-term 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treatment in the mouse. *Tumori.* 73(2), 99–107.
- DFG (2003). Deutsche Forschungsgemeinschaft [cyt. za Centers for Disease Control and Prevention 2017].

- Diliberto J.J., Jackson J.A., Birnbaum L.S. (1992). Disposition and absorption of intratracheal, oral, and intravenous 3H-TCDD in male Fischer rats. *Toxicologist* 12, 79.
- Diliberto J.J., Jackson J.A., Birnbaum L.S. (1996). Comparison of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) disposition following pulmonary, oral, dermal and parenteral exposures to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 138, 158–168.
- Dimich-Ward H., Hertzman C., Teschke K., Hershler R., Marion S.A., Ostry A., Kelly S. (1996). Reproductive effects of paternal exposure to chlorophenol wood preservatives in the sawmill industry. *Scand. J. Work. Environ. Health* 22, 267–273.
- Emond C., Michalek J.E., Linda S. Birnbaum L.S., Michael J. DeVito M.J. (2005) Comparison of the Use of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model and a Classical Pharmacokinetic Model for Dioxin Exposure Assessments. *Environ. Health Perspect.* 113(12), 1666–1668.
- EPA (2010). Recommended Toxicity Equivalence Factors (TEFs) for Human Health Risk Assessments of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and Dioxin-Like Compounds. Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC20460.
- Erickson J.D., Mulinare J., McClain P.W., Fitch T.G., James L.M., McClearn, Adams M.J. et al. (1984). Vietnam veterans' risks for fathering babies with birth defects. *JAMA* 252, 903–912.
- Eskenazi B., Mocarelli P., Warner M., Samuels S., Vercellini P., Olive D., Needham L.L., Patterson D.G., Bramdilla P., Gavoni N., Casalini S., Panazza S., Turner W., Gerthoux P.M. (2002). Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ. Health Perspect.* 110(7), 629–634.
- Eskenazi B., Mocarelli P., Warner M., Chee W.Y., Gerthoux P.M., Samuels S., Needham L.L., Patterson D.G. (2003). Maternal serum dioxin levels and birth outcomes in women of Seveso, Italy. *Environ. Health Perspect.* 111(7), 947–953.
- Fahrig R., Nilsson CA, Rappe C. (1978). Genetic activity of chlorophenols and chlorophenol impurities. *Environ. Sci. Res.* 12, 325–338.
- Flesch-Janys D., Berger J., Gurn P., Manz A., Nagel S., Waltsgott H., Dwyer J.H. (1995). Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany. *Am. J. Epidemiol.* 142(11), 1165–1175.
- Flesch-Janys D., Steindorf K., Gurn P., Becher H. (1998). Estimation of the cumulated exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans and standardized mortality ratio analysis of cancer mortality by dose in an occupationally exposed cohort. *Environ. Health Perspect.* 106, 655–662.
- Fries G.F., Marrow G.S. (1975). Retention and excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by rats. *J. Agric. Food Chem.* 23(2), 265–269.
- Furst P., Kruger C., Meemken H.A., Groebel W. (1989). PCDD and PCDF levels in human milk-dependence on the period of lactation. *Chemosphere* 18(1–6), 439–444.
- Gasiewicz T.A., Rucci G. (1991). Alpha-naphthoflavone acts as an antagonist of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by forming an inactive complex with the Ah receptor. *Mol. Pharmacol.* 40, 607–612.
- Geusau A., Abraham K., Geissler K., Sator M.O., Stingl G., Tschachler E. (2001a). Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication: clinical and laboratory effects. *Environ. Health Perspect.* 109(8), 865–869.
- Geusau A., Tschachler E., Meixner M., Sandermann S., Papke O., Stingl G., McLachlan M. (2001b). Cutaneous elimination of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *British Journal of Dermatology* 145, 938–943.
- Geusau A., Schmaldiens S., Derfler K., Pöpke O., Abraham K. (2002). Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication: kinetics and trials to enhance elimination in two patients. *Arch. Toxicol.* 76, 316–325.
- Geusau A., Tschachler E., Meixner M., Sandermann S., Pöpke O., Wolf C., Valic E., Stingl G., McLachlan M. (1999). Olestra increases faecal excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Lancet.* 354, 1266–1267.
- Giavini E., Prati M., Vismaro C. (1982a). Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin administered to pregnant rats during the preimplantation period. *Environ. Res.* 29(1), 185–189.
- Giavini E., Prati M., Vismaro C. (1982b). Rabbit teratology study: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ. Res.* 27(1), 74–78.
- Giavini E., Prati M., Vismara C. (1983). Embryotoxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin administered to female rats before mating. *Environ. Res.* 31(1), 105–110.
- Gladden B.C., Taylor J.S., Wu Y.C., Ragan N.B., Rogan W.J., Hsu C.C. (1990). Dermatological findings in children exposed transplacentally to heat-degraded polychlorinated biphenyls in Taiwan. *Br. J. Dermatol.* 122(6), 799–808.
- Goodman D.G., Sauer R.M. (1992). Hepatotoxicity and carcinogenicity in female Sprague-Dawley rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): a pathology working group reevaluation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 15(3), 245–252.
- Gray L.E., Kelce W.R., Monosson E., Ostby J.S., Birnbaum L.S. (1995a). Exposure to TCDD during development permanently alters reproductive function in male LE rats and hamsters: reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and sex accessory gland weights in offspring with normal androgenic status. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 131(1), 108–118.
- Gray L.E., Ostby J., Wolf C., Miller D.B., Kelce W.R., Gordon C.J., Birnbaum L. (1995b). Functional developmental toxicity of low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and a dioxin-like PCB (169) in Long Evans rats and Syrian hamsters:

- reproductive, behavioral and thermoregulatory alterations. *Organohlogen Comp.* 25, 33–38.
- Gray L.E., Wolf C., Mann P., Ostby J.S. (1997a). In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 146(2), 237–244.
- Gray L.E., Ostby J.S., Kelce W.R. (1997b). A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male Long Evans Hooded rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 146, 11–20.
- Guo Y.L., Lambert G.H., Hsu C.C. (1995). Growth abnormalities in the population exposed in utero and postnatally to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Environ. Health Perspect.* 103 (suppl. 6), 117–122.
- Haake J.M., Safe S., Mayura K., Phillips T.D. (1987). Aroclor 1254 as an antagonist of the teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Lett.* 38, 299–306.
- Hagenmaier H., Wiesmuller T., Golor G., Krowke R., Helge H., Neubert D. (1990). Transfer of various polychlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans (PCDD and PCDF) via placenta and through milk in a rhesus monkey. *Arch. Toxicol.* 64, 601–615.
- Hahn M.E., Stegeman J.J. (1992). Phylogenetic distribution of the Ah receptor in nonmammalian species: implications for dioxin toxicity and Ah receptor evolution. *Chemosphere* 25, 931–937.
- Harris M., Piskorska-Pliszczynska J., Zacharewski T., Romkes M., Safe S. (1989). Structure-dependent induction of aryl hydrocarbon hydroxylase in human breast cancer cell lines and characterization of the Ah receptor. *Cancer Res.* 49, 4531–4545.
- Hassoun E.A., Li F., Abushaban A., Stohs S.J. (2000). The relative abilities of TCDD and its congeners to induce oxidative stress in the hepatic and brain tissues of rats after subchronic exposure. *Toxicology* 145, 103–113.
- Hassoun E.A., Wilt S.C., Devito M.J., Van Birgelen A., Alsharif N.Z., Birnbaum L.S., Stohs, S.J. (1998). Induction of oxidative stress in brain tissues of mice after subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Sci.* 42, 23–27.
- Hays S.M., Aylward L.L. (2003). Dioxin risk in perspective: past, present, and future. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 37, 202–217.
- Hays S.M., Aylward L.L., Karch N.J., Paustenbach D.J. (1997). The relative susceptibility of animals and humans to the carcinogenic hazard posed by exposure to 2,3,7,8-TCDD: an analysis using standard and internal measures of dose. *Chemosphere* 34(5-7), 1507–1522.
- Health Assessment Document for 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related Compounds (1994). Volume I of III, Office of Health and Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C.
- Hebert C.D., Harris M.W., Elwell M.R., Birnbaum L.S. (1990). Relative toxicity and tumor-promoting ability of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PCDF), and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran (HCDF) in hairless mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 102, 362–377.
- Henderson L.O., Patterson D.G. (1988). Distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in human whole blood and its association with, and extractability from lipoproteins. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 40, 604–611.
- Henriksen G.L., Michalek J.E., Swaby J.A., Rahe A.J. (1996). Serum dioxin, testosterone, and gonadotropins in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 7, 352–357.
- Hooiveld M., Heederik D.J., Kogevinas M., Boffetta P., Needham L.L., Patterson D.G. Jr, Bueno-de-Mesquita H.B. (1998). Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *Am. J. Epidemiol.* 147(9), 891–901.
- Horii Y., Jiang Q., Hanari N., Lam P.K.S., Yamashita N., Jansing R., Aldous K.M., Eadon., Kannan K. (2010). Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and naphthalenes in plasma of workers deployed at the World Trade Center after Collapse. *Environ. Sci. Technol.* 44, 5188–5194.
- HSDB (2018). Hazardous Substances Data Bank [komputerowa baza danych].
- Hussain S., Ehrenberg L., Lofroth G., Gejvali T. (1972). Mutagenic effects of TCDD on bacterial systems. *Ambio.* 1, 32–33.
- IARC (1997). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Polychlorinated Dibenzopara-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. Vol. 69., 1–687. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.
- IARC (2012). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin, 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran, and 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl. Vol. 100F, 339–377.
- IARC (2018). List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. Vol. 1–122.
- Ioannou Y.M., Birnbaum L.S., Matthews H.B. (1983). Toxicity and distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran in male guinea pigs. *J. Toxicol. Environ. Health* 12, 541–553.
- IPCS (1989). International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 88. Polychlorinated Dibenzopara-dioxins and Dibenzofurans, WHO, Geneva.
- Jackson K., Aries E., Fisher R., Anderson D.R., Parris A. (2012). Assessment of exposure to PCDD/F, PCB, and PAH at a basic oxygen Steelmaking (BOS) and an iron ore sintering plant in the UK. *Ann. Occup. Hyg.* 56(1), 37–48.
- James W.H. (1997). The sex ratio of offspring sired by men exposed to wood preservatives contaminated by dioxin. *Scand. J. Work. Environ. Health* 23(1), 69.



- Johnson K.L., Cummings A.M., Birnbaum L.S. (1997). Promotion of endometriosis in mice by polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls. *Environ. Health Perspect.* 105(7), 750–755.
- Khera K.S., Ruddick J.A. (1973). Polychlorodibenzo-p-dioxins: perinatal effects and the dominant lethal test in Wistar rats. *Adv. Chem. Series 12C*, 70–84.
- Koninckx P.R., Braet P., Kennedy S.H., Barlow D.H. (1994). Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum. Reprod.* 9(6), 1001–1002.
- Kociba R.J., Keller P.A., Park C.N., Gehring P.J. (1976). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin: results of a 13-week oral toxicity study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 35, 553–574.
- Kociba R.J., Keyes D.G., Beyer J.E., Carreon R.M., Wade C.E., Dittenber D.A., Kalnins R.P., Frauson L.E., Park C.N., Barnard S.D., Hummel R.A., Humiston C.G. (1978). Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46(2), 279–303.
- Kogevinas M., Becher H., Benn T., Bertazzi P.A., Boffetta P., Bueno-de-Mesquita H.B., Coggon D., Colin D., Flesch-Janys D., Fingerhut M., Green L., Kauppinen T., Littorin M., Lynge E., Mathews J.D., Neuberger M., Pearce N., Saracci R. (1997). Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 145(12), 1061–1075.
- Konwencja Sztokholmska w sprawie trwałych zanieczyszczeń organicznych (Sztokholm, 22.05.2001 r.) [<http://chm.pops.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/2232/Default.aspx>].
- Korte M., Stahlmann R., Neubert D. (1990). Induction of hepatic monooxygenases in female rats and offspring in correlation with TCDD tissue concentrations after single treatment during pregnancy. *Chemosphere* 20(7–9), 1193–1198.
- Koshakji R.P., Harbison R.D., Bush M.T. (1984). Studies on the metabolic fate of [<sup>14</sup>C]2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73, 69–77.
- Kuratsune M. (1989). Yusho, with reference to Yu-Cheng. Chapter 13. W: Kimbrough RD, Jensen AA, eds. Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalene, dibenzodioxins and related products, 2<sup>nd</sup> ed. Amsterdam, Elsevier Science Publishers 38, 1–400.
- Lamb J.C., Moore J.A. (1981). Development and viability of offspring of male mice treated with chlorinated phenoxy acids and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J. Toxicol. Environ. Health* 8, 835–844.
- Larsen G.L., Feil V.J., Hak H., Huwe J.K., Petroske E. (1996). Polychlorodibenzo-p-dioxin metabolism. *Organohalogen Compounds* 28, 491–494.
- Lawson C.C., Schnorr T.M., Whelan E.A., Deddens J.A., Dankovic D.A., Piacitelli L.A., Sweeney M.H., Connolly L.B. (2004). Paternal occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and birth outcomes of offspring: birth weight, preterm delivery, and birth defects. *Environ. Health Perspect.* 112(14), 1403–1408.
- Le T.N., Johansson A. (2001). Impact of chemical warfare with agent orange on women's reproductive lives in Vietnam: a pilot study. *Reprod. Health Matters* 9(18), 156–164.
- Li X., Johnson D.C., Rozman K.K. (1995a). Reproductive effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in female rats: ovulation, hormonal regulation, and possible mechanisms. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 133, 321–327.
- Li X., Johnson D.E., Rozman K.K. (1995b). Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on estrous cyclicity and ovulation in female Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Lett.* 78, 219–222.
- Lucier G.W., Rumbaugh R.C., McCoy Z., Hass R., Harvan D., Albro P. (1986). Ingestion of soil contaminated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters hepatic enzyme activities in rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 6, 364–371.
- Lundgren K., Collman G.W., Wang S.W., Tiernan T., Taylor M., Thompson C.L., Lucier G.W. (1988). Cytogenetic and chemical detection of human exposure to polyhalogenated aromatic hydrocarbons. *Environ. Mol. Mutagen* 11, 1–11.
- Mably T.A., Moore R.W., Peterson R.E. (1992a). In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 1. Effects on androgenic status. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 114(1), 97–107.
- Mably T.A., Moore R.W., Peterson R.E. (1992b). In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 2. Effects on sexual behavior and the regulation of luteinizing hormone secretion in adulthood. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 114(1), 108–117.
- Mably T.A., Moore R.W., Peterson R.E. (1992c). In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 3. Effects on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 114(1), 118–126.
- Madsen C., Larsen J.C. (1989). Relative toxicity of chlorinated dibenzo-p-dioxins, and dibenzofurans measured by thymus weight and liver enzyme induction in perinatally dosed rats 2,3,7,8-TCDD, 2,3,4,7,8-PeCDF, 1,2,3,7,8-PeCDD. *Chemosphere* 18, 955–966.
- Makles Z., Świątkowski A., Grybowska S. (2001). Niebezpieczne dioksyny. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa (publication in Polish).
- Mason G., Safe S. (1986). Synthesis, biologic and toxic effects of the major 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin metabolites in the rat. *Toxicology* 41, 153–159.
- Matsumoto M., Ando M., Ohta Y. (1988). Mutagenicity of monochlorodibenzofurans detected in the environment. *Toxicol. Lett.* 40, 21–28.
- Matsumoto M., Ando M. (1991). Mutagenicity of 3-chlorodibenzofuran and its metabolic activation. *Environ. Mol. Mutagen.* 17, 104–111.

- Mayani A., Barel S., Soback S., Almagor M. (1997). Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 12, 373–375.
- McConnell E.E., Lucier G.W., Rumbaugh R.G., Albro P.W., Harvan D.J., Hass J.R., Harris M.W. (1984). Dioxin in soil: bioavailability after ingestion by rats and guinea pigs. *Science* 223, 1077–1079.
- McLachlan M.S. (1993). Digestive tract absorption of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in a nursing infant. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 123, 68–72.
- McNulty W. (1984). Fetotoxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) for Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Am. J. Primatol.* 6, 41–47.
- McNulty W. (1985). Toxicity and fetotoxicity of TCDD, TCDF, and PCB isomers in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Environ. Health Perspect.* 60, 77–88.
- Milbrath M.O.G., Wenger Y., Chang C., Emond C., Garabrant D., Gillespie B.W., Jolliet O. (2009). Apparent half-lives of dioxins, furans, and polychlorinated biphenyls as a function of age, body fat, smoking status, and breast-feeding. *Environ. Health Perspect.* 117(3), 417–425.
- Mitoma C., Uchi H., Tsukimori K., Yamada H., Akahane M., Imamura T., Utani A., Furue M. (2015). Yusho and its latest findings-A review in studies conducted by the Yusho Group. *Environ Int.* 82, 41–48.
- Mocarelli P., Brambilla P., Gerthoux P.M., Patterson D.G., Needham L.L. (1996). Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 348, 409.
- Mocarelli P., Gerthoux P.M., Ferrari E., Patersson D.G., Kieszak S.M., Brambilla P., Vincoli N., Signorini S., Tramacere P., Carreri V., Sampson E.J., Turner W.E. (2000). Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *The Lancet* 355, 1858–1863.
- Moon C.S., Chang Y.S., Kim B.H., Shin D., Ikeda M. (2005). Evaluation of serum dioxin congeners among residents near continuously burning municipal solid waste incinerators in Korea. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 78, 205–210.
- Moore J.A., McConnell E.E., Dalgard D.W., Harris M.W. (1979). Comparative toxicity of three halogenated dibenzofurans in guinea pigs, mice, and rhesus monkeys. *Ann. N Y Acad Sci.* 320, 151–163.
- Moore J.A., Gupta B.N., Zinkl J.G., Vos J.G. (1973). Postnatal effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Environ. Health Perspect.* 320, 81–85.
- Moore R.W., Potter C.L., Theobald H.M., Robinson J.A., eterson R.E. (1985). Androgenic deficiency in male rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79, 99–111.
- Murray F.J., Smith F.A., Nitschke K.D., Humiston C.G., Kociba R.J., Schwetz B.A. (1979). Three-generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the diet. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50, 241–251.
- Nagayama J., Kiyohara C., Masuda Y., Kuratsune M. (1985). Genetically mediated induction of aryl hydrocarbon hydroxylase activity in human lymphoblastoid cells by polychlorinated dibenzofuran isomers and 2,3,7,8-TCDD. *Arch. Toxicol.* 56, 230–235.
- NAS (1997). National Academy of Sciences. Veterans and Agent Orange: update 1996. Washington, DC. Institute of Medicine, National Academies Press. Available [<http://books.nap.edu/books/0309054877/html/index.html>].
- NAS (2003). National Academy of Sciences. Veterans and Agent Orange: health effects of herbicides used in Vietnam. Update 2002. Washington, DC. Institute of Medicine. Available [<http://www.nap.edu/books/0309086167/html>].
- Nau H., Bass R., Neubert D. (1986). Transfer of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) via placenta and milk, and postnatal toxicity in the mouse. *Arch. Toxicol.* 59(1), 36–40.
- Nau H., Bass R. (1981). Transfer of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) to the mouse embryo and fetus. *Toxicology* 20(4), 299–308.
- Neubert D.W., Duffy J.J. (1997). How knockout mouse lines will be used to study the role of drug-metabolizing enzymes and their receptors during reproduction toxicity cancer, and oxidative stress. *Biochem. Pharmacol.* 53, 249–254.
- Nessel C.S., Amoroso M.A., Umbreit T.H., Gallo M.A. (1990). Hepatic aryl hydrocarbon hydroxylase and cytochrome P450 induction following the transpulmonary absorption of TCDD from intratracheally instilled particles. *Fund. Appl. Toxicol.* 15, 500–509.
- Nessel C.S., Amoroso M.A., Umbreit T.H., Meeker R.J., Gallo M.A. (1992). Pulmonary bioavailability and fine particle enrichment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in respirable soil particles. *Fund. Appl. Toxicol.* 19, 279–285.
- Neubert D., Dillman I. (1972). Embryotoxic effects in mice treated with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Arch. Pharmacol.* 272, 243–264.
- Neubert D., Wiesmuller T., Abraham K., Krowke R., Hagenmaier H. (1990a). Persistence of various polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDD and PCDF) in hepatic and adipose tissue of marmoset monkeys. *Arch. Toxicol.* 64, 431–442.
- Neubert R., Jacob-Müller D., Stahlmann R., Helge H., Neubert D. (1990b). Polyhalogenated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the immune system. 1. Effects on peripherallymphocyte subpopulations of a non-human primate (*Callicebus jacchus*) after treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Arch. Toxicol.* 64, 345–359.
- Nishizumi M., Masuda Y. (1986). Enhancing effect of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran on diethylnitrosamine hepatocarcinogenesis in rats. *Cancer Lett.* 33(3), 333–339.

- Niskar A.S., Needham L.L., Rubin C., Turner W.E., Martin C.A., Patterson D.G., Hasty L., Wong L.Y., Marcus M. (2009). Serum dioxins, polychlorinated biphenyls, and endometriosis: a case-control study in Atlanta. *Chemosphere* 74(7), 944–949.
- Nolan R.J., Smith F.A., Hefner L.G. (1979). Elimination and tissue distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in female guinea pigs following a single oral dose. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48(1), A162.
- NTP (1982). Carcinogenesis bioassay of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (CAS NP. 1746-01-6) in Osborne-Mendel rats and B6C3F1 mice (Gavage study). *Natl. Toxicol. Program. Tech. Rep. Ser.* 209, 1–195. PMID: 12778226.
- NTP (2006a). Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis studies of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (Cas No. 1746-01-6) in female Harlan Spaque-Dawley rats (gavage studies). National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services.
- NTP (2006b). Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis studies of 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran (PeCDF), (CAS NO. 57117-31-4) in female Harlan Spaque-Dawley rats (gavage studies). National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services.
- NTP (2006c). Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis studies of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (Cas No. 1746-01-6), 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran (PeCDF), (CAS NO. 57117-31-4) and 3,3N,4,4N,5-pentachlorobiphenyl (PCB 126), (Cas NO. 5765-28-8) in female Harlan Spaque-Dawley rats (gavage studies). National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services.
- Oishi S., Morita M., Fukuda H. (1978). Comparative toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43, 13–22.
- Olson J.R., Gasiewicz T.A., Neal R.A. (1980). Tissue distribution, excretion, and metabolism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the golden Syrian hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56(1), 78–85.
- Olson J.R., McGarrigle B.P. (1992). Comparative developmental toxicity of 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD). *Chemosphere* 25(1-2), 71–74.
- Ott M.G., Messerer P., Zober A. (1993). Assessment of past occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin using blood lipid analyses. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65(1), 1–8.
- Ott M.G., Zober A. (1996). Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occup. Environ. Med.* 53, 606–612.
- Park H., Ikonomu M.G., Kim H.S., Choi J.W., Chang Y.S. (2009). Dioxin and dioxin-like PCB profiles in the serum of industrial and municipal waste incinerator workers in Korea. *Environ. Int.* 35, 580–587.
- Park H., Kim J., Chang Y.S. (2013). Prevalence of low chlorinated dibenzo-p-dioxin/dibenzofurans in human serum. *Chemosphere* 90, 1658–1663.
- Patterson D.G., Jr., Fingerhut M.A., Roberts D.W., Needham L.L., Sweeney M.H., Marlow D.A., Andrews J.S. Jr, Halperin W.E. (1989). Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Am. J. Ind. Med.* 16, 135–146.
- Pauwels A., Cenijs P.H., Schepens P.J.C., Brouwer A. (2000). Comparison of chemical-activated luciferase gene expression bioassay and gas chromatography for PCB determination in human serum and follicular fluid. *Environ. Health Perspect.* 108, 553–557.
- Pesatori A.C., Consonni D., Rubagotti M., Grillo P., Bertazzi P.A. (2009). Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the “Seveso accident”: twenty years of follow-up. *Environ. Health.* 8, 39.
- Piper W.N., Rose J.Q., Gehring P.J. (1973). Excretion and tissue distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Environ. Health. Perspect.* 5, 241–244.
- Pirkle J.L., Wolfe W.H., Patterson D.G., Needham L.L., Michalek J.E., Miner J.C., Peterson M.R., Phillips D.L. (1989). Estimates of the half-life of 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Vietnam veterans of operation Ranch Hand. *J. Toxicol. Environ. Health.* 27, 165–171.
- Pluess N., Poiger H., Hohbach C., Schlatter C. (1988a). Subchronic toxicity of some chlorinated dibenzofurans PCDF and a mixture of PCDF and chlorinated dibenzodioxins PCDD in rats. *Chemosphere* 17, 973–984.
- Pluess N., Poiger H., Hohbach C., Suter M., Schlatter C. (1988b). Subchronic toxicity of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) in rats. *Chemosphere* 17, 1099–1110.
- Pohjanvirta R., Vartiainen T., Uusi-Rauva A., Monkkonen J., Tuomisto J. (1990). Tissue distribution, metabolism, and excretion of [<sup>14</sup>C]-TCDD in a TCDD-susceptible and a TCDD-resistant rat strain. *Pharmacol. Toxicol.* 66, 93–100.
- Poiger H., Buser H.R. (1984). The metabolism of TCDD in the dog and rat. *Banbury Rep* 18, 39–47.
- Poiger H., Pluess N., Schlatter C. (1989). Subchronic toxicity of some chlorinated dibenzofurans in rats. *Chemosphere* 18, 265–275.
- Poiger H., Schlatter C. (1980). Influence of solvents and adsorbents on dermal and intestinal absorption of TCDD. *Food Cosmet. Toxicol.* 18, 477–481.
- Poiger H., Schlatter C. (1986). Pharmacokinetics of 2,3,7,8-TCDD in man. *Chemosphere* 15(9-12), 1489–1494.
- Poland A., Knutson J.C. (1982). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: Examination of the mechanism of toxicity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22, 517–554.

- Rao M.S., Subbarao V., Prasad J.D., Scarpelli D.G. (1988). Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the Syrian golden hamster. *Carcinogenesis* 9(9), 1677–1679.
- Revich B., Aksel E., Ushakova T., Ivanova I., Zhuchenko N., Klyuev N., Brodsky B., Sotskov Y. (2001). Dioxin exposure and public health in Chapaevsk, Russia. *Chemosphere* 43(4–7), 961–966.
- Rier S.E., Martin D.C., Bowman R.E., Dmowski W.P., Becker J.L. (1993). Endometriosis in Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21(4), 433–441.
- Rogan W.J. (1989). Yu-Cheng, Chapter 14. [W:] R.D. Kimbrough, A.A. Jensen (eds). Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products. 2<sup>nd</sup> ed. Amsterdam, Elsevier Science Publishers 401–415.
- Rogan W.J., Gladen B.C., Hung K.L., Koong S.L., Shih L.Y., Taylor J.S., Wu Y.C., Yang D., Ragan N.B., Hsu C.C. (1988). Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 241(4863), 334–336.
- Rogers A.M., Andersen M.E., Back K.C. (1982). Mutagenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and perfluoro-n-decanoic acid in L5178Y mouse-lymphoma cells. *Mutat. Res.* 105(6), 445–9.
- Rose J.Q., Ramsey J.C., Wentzler T.I.I., Hummel R.A., Gehring P.J. (1976). The fate of 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin following single and repeated oral doses to the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36, 209–226.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 850/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 29 kwietnia 2004 r. dotyczące trwałych zanieczyszczeń organicznych i zmieniające dyrektywę 79/117/EWG (DzU L 158 z dnia 30.04.2004, s. 7).
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 127/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r.) [Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006].
- Ryan J.J., Lizotte R., Lau B.P.Y. (1985). Chlorinated dibenzo-p-dioxins and chlorinated dibenzofurans in Canadian human adipose tissue. *Chemosphere* 14, 697–706.
- Rylander L., Hagmar L. (2000). Medical and psychometric examinations of conscripts born to mothers with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorines. *Scand. J. Work Environ. Health* 26(3), 207–212.
- Safe S. (1987). Determination of 2,3,7,8-TCDD toxic equivalent factors (TEFs): Support for the use of the in vitro induction assay. *Chemosphere* 16, 791–802.
- Saracci R., Kogevinas M., Bertazzi P.A., Bueno de Mesquita B.H., Coggon D., Green L.M., Kauppinen T., L'Abbé K.A., Littorin M., Lynge E., et al. (1991). Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet* 338(8774), 1027–1032.
- Schantz S.L., Ferguson S.A., Bowman R.E. (1992). Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on behavior of monkey in peer groups. *Neurotoxicol. Teratol.* 14(6), 433–446.
- Schechter A., Fürst P., Fürst C., Ball O., Quynh L., Phoung N., Beim A., Alasov B., Chongchet V., Constable J., Charles K. (1991). Dioxins, dibenzofurans and selected chlorinated organic compounds in human milk and blood from Cambodia, Germany, Thailand, the USA, the USSR, and Vietnam. *Chemosphere* 23, 1903–1912.
- Schechter A., Constable J.D., Bangert J.V., Tong H., Arghestani S., Monson S., Gross M. (1989a). Elevated body burdens of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin in adipose tissue of United States Vietnam veterans, *Chemosphere* 18, 431–438.
- Schechter A., Ryan J.J. (1989b). Blood and adipose tissue levels of PCDD/PCDF over three years in a patient after exposure to polychlorinated dioxins and dibenzofurans. *Chemosphere* 18, 635–642.
- Schoeny R. (1982). Mutagenicity testing of chlorinated biphenyls and chlorinated dibenzofurans. *Mutat. Res.* 101, 45–56.
- Schwetz B.A., Norris J.M., Sparschu G.L., Rowe U.K., Gehring P.M., Emerson J.L., Gerbig C.G. (1973). Toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins. *Environ. Health Perspect* 5, 87–99.
- Silkworth J.B., Cutler D.S., Antrim L., Houston D., Tumasonis C., Kaminsky L.S. (1989). Teratology of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a complex environmental mixture from the love canal. *Fundam. Appl. Toxicol.* 13(1), 1–15.
- Smith A.H., Fisher D.O., Dip N.P., Chapman C.J. (1982). Congenital defects and miscarriages among New Zealand 2,4,5-T sprayers. *Arch. Environ. Health* 37, 197–200.
- Smith F.A., Schwetz B.A., Nitschke K.D. (1976). Teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in CF-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 38, 517–523.
- Sofa V., Götte M., Lagana A.S., Salmeri F.M., Triolo O., Sturlese S., Retto G., Alfa M., Granese R., Abrão S. (2015). Correlation between dioxin and endometriosis: an epigenetic route to unravel the pathogenesis of the disease. *Arch. Gynecol. Obstet.* 292, 973–986.
- Sorg O., Zennegg M., Schmid P., Fedosyuk R., Valikhnovskiy R., Gaide O., Kniazevych V., Saurat J.H. (2009) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) poisoning in Victor Yushchenko: identification and measurement of TCDD metabolites. *Lancet*. 374, 1179–1185.
- Sparschu G.L., Dunn F.L., Row V.K. (1971). Study of the teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 9, 405–412.
- Squire R.A. (1980). Pathologic evaluations of selected tissues from the Dow chemical TCDD and 2,4,5-T rat studies (cyt. za NTP 2006).

- Steenland K., Piacitelli L., Deddens J., Fingerhut M., Chang L.I. (1999). Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J. Natl. Cancer Inst.* 91(9), 779–786.
- Steenland K., Deddens J., Piacitelli L. (2001). Risk assessment for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) based on an epidemiologic study. *Am. J. Epidemiol.* 154(5), 451–458.
- Struciński P., Piskorska-Pliszczyńska J., Góralczyk K., Warenik-Bany M., Maszewski S., Czaja K., Ludwicki J.K. (2011). Dioksyny a bezpieczeństwo żywności. *Roczniki PZH* 62, 3–17 (publication in Polish).
- Sun J., Hu J., Zhu G., Zhang D., Zhu Y., Chen Z., Li J., Zhang H., Tang J., Nie J., Zhang S. (2017). PCDD/Fs distribution characteristics and health risk assessment in fly ash discharged from MSWIs in China. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 139, 83–88.
- Svensson B.G., Nilsson A., Hansson M., Rappe C., Akesson B., Skerfving S. (1991). Exposure to dioxins and dibenzofurans through the consumption of fish. *N. Eng. J. Med.* 324(1), 8–12.
- Szewczyńska M., Dobrzyńska E., Pośniak M. (2009). Niekontrolowane spalanie odpadów – zagrożenia dla środowiska i człowieka. Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa (publication in Polish).
- Szewczyńska M., Makles Z. (2005) Dioksyny w procesach spalania odpadów medycznych. *Bezpieczeństwo Pracy* 9, 5–8 (publication in Polish).
- Thomas P.T., Hinsdill R.D. (1979). The effect of perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the immune response of young mice. *Drug. Chem. Toxicol.* 2, 77–98.
- Toxicological Profile for chlorinated dibenzo-p-dioxin (1998). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- TOXNET (2018) [komputerowa baza danych].
- Tóth K., Somfai-Relle S., Sugár J., Bence J. (1979). Carcinogenicity testing of herbicide 2,4,5-trichlorophenoxyethanol containing dioxin and of pure dioxin in Swiss mice. *Nature.* 278, 548–549.
- Tritscher A.M., Seacat A.M., Yager J.D., Groopman J.D., Miller B.D., Bell D., Sutter T.R., Lucier G.W. (1996). Increased oxidative DNA damage in livers of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treated intact but not ovariectomized rats. *Cancer Lett.* 98, 219–225.
- Tsukino H., Hanaoka T., Sasaki H., Motoyama H., Hiroshima M., Tanaka T., Kabuto M., Niskar A.S., Rubin C., Patterson D.G., Turner W., Needham L., Tsugane S. (2005). Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese woman. *Environ. Res.* 99(1), 118–125.
- Tulp M.T., Hutzinger O. (1978). Identification of hydroxylated chlorodibenzo-p-dioxins, chlorodibenzofurans, chlorodiphenyl ethers and chloronaphthalenes as their methyl ethers by gas chromatography mass spectrometry. *Biomed. Mass Spectrom.* 5(3), 224–31.
- Umbreit T.H., Hesse E.J., Gallo M.A. (1987). Reproductive toxicity in female mice of dioxin-contaminated soils from a 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid manufacturing site. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 16, 461–466.
- Umbreit T.H., Hesse E.J., Gallo M.A. (1988a). Reproductive studies of C57B/6 male mice treated with TCDD-contaminated soils from a 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid manufacturing site. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 17, 145–150.
- Umbreit T.H., Hesse E.J., Macdonald G.J., Gallo M.A. (1988b). Effects of TCDD-estradiol interactions in three strains of mice. *Toxicol. Lett.* 40(1), 1–9.
- Van Birgelen A.P., DeVito M.J., Akins J.M., Ross D.G., Diliberto J.J., Birnbaum L.S. (1996). Relative potencies of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls derived from hepatic porphyrin accumulation in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 138(1), 98–109.
- Van den Berg M., de Jongh J., Eckhart P., Van der Wielen F.W. (1989a). Disposition and elimination of three polychlorinated dibenzofurans in the liver of the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12, 738–747.
- Van den Berg M., Van Wijnen J., Wever H., Seinen W. (1989b). Selective retention of toxic polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in the liver of the rat after intravenous administration of a mixture. *Toxicology* 55, 173–182.
- Van den Berg M., Birnbaum L.S., Denison M., De Vito M., Farland W., Feeley M., Fiedler H., Hakansson H., Hanberg A., Haws L., Rose M., Safe S., Schrenk D., Tohyama C., Tritscher A., Tuomisto J., Tysklind M., Walker N., Peterson R.E. (2006). The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicological Sciences* 93, 223–241.
- Van den Berg M., De Jongh J., Poiger H., Olson J.R. (1994). The toxicokinetics and metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDD) and dibenzofurans (PCDF) and their relevance to toxicity. *Crit. Rev. Toxicol.* 24, 1–74.
- Van Miller J.P., Marlar R.J., Allen J.R. (1976). Tissue distribution and excretion of tritiated tetrachlorodibenzo-p-dioxin in non-human primates and rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 14, 31–34.
- Waalkens-Berendsen I.D.H., Smits-van Prooije A.E., Bouwman C.A., Van Den Berg M. (1996). Reproductive effects in F1-generation rats perinatally exposed to PCB126, PCB118, PCB153 or 2,3,4,7,8-PeCDF. *Organohalogen Comp.* 29, 190–194.
- Wahba Z.Z., Lawson T.A., Stohs S.J. (1988). Induction of hepatic DNA single strand breaks in rats by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Cancer Lett.* 39, 281–286.

- Weber H., Birnbaum L.S. (1985). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and 2,3,7,8 tetrachloro-dibenzofuran (TGDF) in pregnant C57BL-6N mice: distribution to the embryo and excretion. *Arch. Toxicol.* 57(3), 157–162.
- Weber H., Harris M.W., Haseman J.K., Birnbaum L.S. (1985). Teratogenic potency of TCDD, TCDF, and TCDD-TCDF combinations in C57BL/6N mice. *Toxicol. Lett.* 26, 159–167.
- Weber H., Lamb J.C., Harris M.W., Moore J.A. (1984). Teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran (TCDF) in mice. *Toxicol. Lett.* 20(2), 183–188.
- Wendling J.M., Orth R.G., Poiger H. (1990). Determination of [<sup>3</sup>H]-2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in human feces to ascertain its relative metabolism in man. *Anal. Chem.* 62, 796–800.
- Wesselink A., Warner M., Samuels S., Parigi A., Brambilla P., Mocarelli P., Eskenazi B. (2014). Maternal dioxin exposure and pregnancy outcomes over 30 years of follow-up in Seveso. *Environ. Int.* 63, 143–148.
- White S.S., Birnbaum L.S. (2009). An overview of the effects of dioxins and dioxin-like compounds on vertebrates, as documented in human and ecological epidemiology. *J. Environ. Sci. Health Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* 27, 197–211.
- Whitlock J.P., Jr. (1999). Induction of cytochrome P4501A1. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39, 103–125.
- WHO (1998). Assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI). WHO European Centre for Environment and Health International Programme on Chemical Safety.
- Wolfe W.H., Michalek J.E., Miner J.C., Rahe A.J., Moore C.A., Needham L.L., Patterson D.G. (1995). Paternal serum dioxin and reproductive outcomes among veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 6, 17–22.
- Wróblewski V.J., Olson J.R. (1985). Hepatic metabolism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the rat and guinea pig. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 81(2), 231–40.
- Wyde M.E., Braen A.P., Hejtmancik M., Johnson J.D., Toft J.D., Blake J.C., Cooper S.D., Mahler J., Vallant M., Bucher J.R., Walker N.J. (2004). Oral and dermal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces cutaneous papillomas and squamous cell carcinomas in female hemizygous Tg.AC transgenic mice. *Toxicol. Sci.* 82, 34–45.
- Wyde M.E., Wong V.A., Kim A.H., Lucier G.W., Walker N.J. (2001). Induction of hepatic 8-oxodeoxy-guanosine adducts by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Sprague-Dawley rats is female-specific and estrogen-dependent. *Chem. Res. Toxicol.* 14, 849–855.
- Yamashita F., Hayashi M. (1985). Fetal PCB syndrome: clinical features, intrauterine growth retardation and possible alteration in calcium metabolism. *Environ. Health Perspect.* 59, 41–45.
- Yang L., Liu G., Zheng M., Jin R., Zhu Q., Zhao Y., Zhang X., Xu Y. (2017). Atmospheric occurrence and health risks of PCDD/Fs, polychlorinated biphenyls, and polychlorinated naphthalenes by air inhalation in metallurgical plants. *Sci. Total. Environ.* 580, 1146–1154.
- Ye M., Warner M., Mocarelli P., Brambilla P., Eskenazi B. (2018). Prenatal exposure to TCDD and atopic conditions in the Seveso second generation: a prospective cohort study. *Environ. Health* 17, 22.
- Yoshizawa K., Walker N.J., Jokinen M.P., Brix A.E., Sells D.M., Marsh T., Wyde M.E., Orzech D., Haseman J.K., Nyska A. (2005). Gingival carcinogenicity in female Harlan Sprague-Dawley rats following two-year oral treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and dioxin-like compounds. *Toxicol. Sci.* 83(1), 64–77.
- Yu M.L., Hsu C.C., Gladen B.C., Rogan W.J. (1991). In utero PCB-PCDF exposure: relation to developmental delay to dysmorphology and dose. *Neurotoxicol. Teratol.* 13(2), 195–202.

**Adres do korespondencji/Contact details:**

prof. dr hab. JADWIGA SZYMAŃSKA  
e-mail: jadwiga.szymanska@umed.lodz.pl  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1  
POLAND

## ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA MIESZANINĘ POLICHLOROWANYCH DIBENZO-*p*-DIOKSYN I POLICHLOROWANYCH DIBENZOFURANÓW

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

### Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, skórę, spojówki, układ oddechowy.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubina.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, skórę, spojówki, układ oddechowy, zmniejszenie masy ciała.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubina.

Częstotliwość badań okresowych: co 12 ÷ 24 miesiące.

### 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.

### Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, skórę, spojówki, układ oddechowy, zmniejszenie masy ciała.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubina.

### Narządy (układy) krytyczne

Narządem krytycznym podczas pracy w narażeniu na mieszaninę polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn i dibenzofuranów jest wątroba.

### Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Ciężkie uszkodzenie wątroby.

### U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

Ze względu na potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi oraz negatywny wpływ na rozrodczość i przenikanie do mleka matki w narażeniu na 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksynę nie wolno zatrudniać: kobiet w ciąży, kobiet karmiących piersią i pracowników młodocianych. Należy zachować ostrożność u kobiet planujących ciążę.

Pracownicy powinni być informowani o możliwym działaniu rakotwórczym i wpływie na rozrodczość 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksyny.

