

# Czerwień zasadowa 9

## Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1,2</sup>

### C.I. Basic Red 9

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

dr hab. ANNA KILANOWICZ, prof. UM

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

[anna.kilanowicz@umed.lodz.pl](mailto:anna.kilanowicz@umed.lodz.pl)

dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK

<https://orcid.org/0000-0002-2391-1750>

[malgorzata.skrzypinska-gawrysiak@umed.lodz.pl](mailto:malgorzata.skrzypinska-gawrysiak@umed.lodz.pl)

dr MICHAŁ KLIMCZAK

<https://orcid.org/0000-0003-4779-9019>

[michal.klimczak@umed.lodz.pl](mailto:michal.klimczak@umed.lodz.pl)

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Medical University of Lodz, Poland

<b>NDS</b>	0,02 mg/m <sup>3</sup>
<b>NDSch</b>	nie ustalono
<b>NDSP</b>	nie ustalono
<b>DSB</b>	nie ustalono
<b>Carc. 1B</b>	substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B (wykazująca potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi)

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.06.2019 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 17.09.2020 r.

---

<sup>1</sup> Wartość NDS czerwieni zasadowej 9 została w dniu 17.09.2020 r. przyjęta na 96. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (wniosek nr 110) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

<sup>2</sup> Publikacja opracowana na podstawie wyników IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych za środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordinator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

## Streszczenie

Czerwień zasadowa 9 to barwnik używany głównie do barwienia preparatów histologicznych (podstawowy składnik odczynnika Schiffa). Związek ten znajduje się na 25. miejscu Top 50 substancji rakotwórczych na podstawie liczby pracowników narażonych w Polsce, a z danych Centralnego Rejestru o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym wynika, że w 2018 r. narażonych na ten związek było 645 osób (głównie pracowników laboratoriów chemicznych oraz medycznych). W warunkach narażenia zawodowego główną drogą narażenia na tę substancję jest układ oddechowy. Za podstawę wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) uznano wartość współczynnika nachylenia krzywej dawka–odpowiedź (SF) wyprowadzonego z dwuletnich badań rakotwórczości (narażenie po podaniu substancji z paszą, nowotwory wątroby) na samicach myszy. Przy założonym ryzyku dodatkowego nowotworu  $10^{-4}$  i uwzględnieniu 40-letniego narażenia zawodowego na ten związek drogą inhalacyjną zaproponowano przyjęcie stężenia  $0,02 \text{ mg/m}^3$  jako wartości NDS dla czerwieni zasadowej 9. Brak jest natomiast podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Ze względu na brak danych dotyczących wchłaniania czerwieni zasadowej 9 drogą dermalną nie ma również podstaw do oznakowania tej substancji symbolem „skóra”. Natomiast z uwagi na przypuszczalne działanie rakotwórcze na człowieka zaproponowano oznakowanie tej substancji symbolem „Carc. 1B”. Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

**Słowa kluczowe:** czerwień zasadowa 9, pararozanilina, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

## Abstract

C.I. Basic Red 9 is a dye used in histological preparations (the basic component of Schiff's reagent). This compound is ranked 25th in the Top 50 carcinogenic substances based on the number of workers exposed in Poland, and the data from the Central Register of Data on Exposure to Carcinogenic or Mutagenic Chemical Substances, Mixtures, Agents or Technological Processes shows that in 2018, 645 people (mainly employees of chemical and medical laboratories) were exposed to this compound. The main route of occupational exposure to this substance is the respiratory system. The MAC value was based on the slope factor of the dose-response curve derived from a two-year carcinogenicity study on female mice (liver cancer). With the assumed risk of additional cancer of  $10^{-4}$  and 40 years of occupational exposure to this compound by inhalation, it was proposed to set a value of  $0.02 \text{ mg/m}^3$  as the MAC for C.I. Basic Red 9. There is no basis for setting the STEL and BEI values. Due to the lack of data on the absorption of C.I. Basic Red 9 by dermal route, there is also no basis to label this substance with the symbol „skin”. However, because of the supposed carcinogenic effect on humans, it is proposed to label this substance with the symbol „Carc. 1B”. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

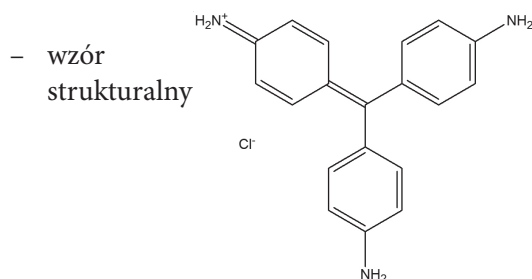
**Keywords:** Basic Red 9, pararosaniline, toxicity, occupational exposure, MAC, health sciences, environmental engineering.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka czerwieni zasadowej 9 (ChemIDplus 2019; GESTIS 2019; HSDB 2019; Wnuk, Szymczak 2001):

- wzór sumaryczny  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$



- nazwa chemiczna wg CAS chlorowodorek 4,4'-(4-iminocykloheksa-2,5-dienylidennometyleno)-dianiliny
  - numer CAS 569-61-9
  - numer WE 209-321-2
  - numer indeksowy EC 611-031-00-X
  - synonimy: C.I. Basic Red 9; Basic Red 9; Magenta 0; pararozanilina; parafuksyna.
- Czerwień zasadowa 9 zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 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. L 353 z 31.12.2008 r. ze zm.) ma uzgodnioną, zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie zgodne z tabelą 3. załącznika VI do ww. rozporządzenia. Informacje te przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzającej zagrożenie, zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008

Nazwa chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
4,4'-(4-Iminocyclohexa-2,5-dienylidennometylene)dianiline hydrochloride; C.I. Basic Red 9	Carc. 1B	H350	GHS08 Dgr	H350

Objaśnienia:

Carc. 1B – rakotwórczość, kategoria zagrożenia 1B.

Dgr – niebezpieczeństwo.

H350 – może powodować raka.



Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem

### Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne czerwieni zasadowej 9 (ChemIDplus 2019; GESTIS 2019; HSDB 2019; Wnuk, Szymczak 2001):

- postać bezbarwny lub czerwony do ciemnozielonego krystaliczny proszek; ulega rozkładowi pod wpływem silnych utleniaczy; pod wpływem

związków redukujących przekształcany do bezbarwnych leukosad

- masa cząsteczkowa 323,82 g/mol
- temperatura topnienia 268 ÷ 270 °C (ulega rozkładowi termicznemu)
- prężność par 1,23 · 10<sup>-7</sup> Pa (25 °C)

- rozpuszczalność: w wodzie:  
 $3 \div 10 \text{ g/dm}^3$  (25 °C)  
 w etanolu:  
 $2 \div 25 \text{ g/dm}^3$   
 w 2-metoksyetanolu:  
 $50 \div 70 \text{ g/dm}^3$
- współczynnik podziału n-oktanol/woda ( $\log K_{ow}$ ) -0,21
- współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (25 °C; 101,3 kPa):  
 $1 \text{ ppm} \approx 13,24 \text{ mg/m}^3$   
 $1 \text{ mg/m}^3 \approx 0,0755 \text{ ppm}$

### Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Czerwień zasadowa 9 jest barwnikiem trifenylometanowym otrzymywanym w reakcji aniliny z formaldehydem w obecności chlorowodoru, w której powstająca 4,4'-metylenodianilina jest następnie podgrzewana z aniliną i jej chlorowodorkiem w obecności nitrobenzenu i chlorku żelaza(III), (IARC 2010).

Produkcja czerwieni zasadowej 9 w USA wynosiła w 1972 roku ponad 900 kg, w 1975 r. ponad 450 kg, natomiast w 1977 r. między 450 000 a 4 500 000 kg. Z danych przedstawionych przez National Toxicology Program (NTP) wynika, że od 2009 r. nie ma komercyjnych producentów tego barwnika; zidentyfikowano natomiast 14 jego dostawców na całym świecie (NTP 2016).

Substancja ta znalazła zastosowanie przede wszystkim w barwieniu m.in.: tkanin jedwabnych i akrylowych, materiałów skórzanych, futer, papieru, kalek maszynowych, plastiku, szkła, wosków, past, mydeł, kosmetyków, leków, produktów do czyszczenia toalet i płynów zapobiegających zamarzaniu oraz jako wskaźnik pH w laboratoriach (Martins i in. 2006; NTP 2016). Wykorzystywana jest również do barwienia bakterii i przeciwciał, a także jako główny składnik odczynnika Schiffa stosowanego w barwieniu preparatów histologicznych (IARC 2010; Martins i in. 2006; NTP 2016).

Zgodnie z rozporządzeniem Komisji (UE) 2018/1513 z dnia 10 października 2018 r. zmieniającym załącznik XVII do rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) w odniesieniu do niektórych substancji sklasyfikowanych jako rakotwórcze, mutagenne lub działające szkodliwie na rozrodczość, kategorii 1A lub 1B (Dz. Urz. L 256 z 12.10.2018 r.) najwyższe dopuszczalne stężenie wagowe czerwieni zasadowej 9, które nie może być przekroczone we wprowadzonych do obrotu po 1 listopada 2020 r. m.in. odzieży lub powiązanych akcesoriach oraz obuwiu, wynosi 50 mg/kg produktu.

Narażenie na czerwień zasadową 9 może występować w czasie jej produkcji oraz w trakcie jej stosowania w barwieniu różnych materiałów, przy czym obecnie jednak przede wszystkim w laboratoriach analitycznych, chemicznych lub medycznych (IARC 2010; NTP 2016). Zgodnie z danymi NIOSH w latach 1981-1983 narażonych na tę substancję było 907 osób, w tym 733 kobiety. Największy udział w tej grupie stanowili technicy laboratoryjni i pracownicy naukowci (IARC 2010; NTP 2016).

Czerwień zasadowa 9 znajduje się na 25. miejscu Top 50 substancji rakotwórczych na podstawie liczby pracowników narażonych w Polsce (*Ranking of the Top 50 substances in the Polish registry based on the number of workers exposed*), (Puts, ter Burg 2015). Zgodnie z danymi pochodzącymi z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi, w ostatnich latach ogólna liczba osób narażonych na czerwień zasadową 9 zwiększyła się (przeważającą większość tych osób stanowią kobiety), co przedstawiono w tabeli 2. Osoby narażone to prawie wyłącznie pracownicy laboratoriów (chemicznych, mikrobiologicznych i medycznych). Około 20 ÷ 30 osób jest zatrudnionych w zakładach produkujących związki chemiczne (IMP 2019).

Tabela 2.

Narażenie na czerwień zasadową 9 w Polsce w latach 2005–2018 (IMP 2019)

Rok	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych osób	
		razem	w tym kobiet
2005	20	93	86
2006	32	223	196
2007	41	115	101
2008	50	366	319
2009	49	253	242
2010	61	361	350
2011	57	372	351
2012	67	484	441
2013	75	513	468
2014	80	571	483
2015	88	551	489
2016	89	800	702
2017	78	701	617
2018	73	645	599

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat objawów klinicznych dotyczących zatruc zarówno ostrych, jak i przewlekłych czerwiecią zasadową 9 u ludzi.

### Badania epidemiologiczne

Z przeglądu dostępnej literatury wynika, że brak jest badań epidemiologicznych osób zawodowo narażonych na czerwień zasadową 9.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

W dostępnej literaturze znaleziono nieliczne dane na temat toksyczności ostrej czerwieci zasadowej 9 u zwierząt doświadczalnych. Mediana dawki śmiertelnej ( $LD_{50}$ ) dla myszy (brak danych na temat płci) po podaniu związku drogą *per os* wynosiła 5 000 mg/kg mc. (ChemIDplus 2019). Podanie barwnika w dawkach  $4 \div 8$  mg do worka spojówkowego królika w postaci proszku lub przepłukiwanie powierzchni oka przez 10 min roztworem 0,01 mol/l spowodowało silne zmętnienie rogówki (HSDB 2019; Wnuk, Szymczak 2001).

### Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W badaniu przeprowadzonym w ramach NTP (1986) samicom i samcom szczura F344/N (po 10 zwierząt w grupie) podawano w paszy czerwień zasadową 9 o stężeniach: 250; 500; 1 000; 2 000 oraz 4 000 mg/kg paszy przez 13 tygodni. Oszacowane dawki związku wynosiły odpowiednio: 25; 44; 84; 170; 316 mg/kg mc. dla samców oraz: 21; 42; 82; 219; 336 mg/kg mc. dla samic. Końcowa masa ciała samic po zastosowaniu dwóch największych dawek była mniejsza o odpowiednio 14 i 37% w porównaniu do kontroli. Z kolei końcowa masa ciała samców była istotnie

mniejsza (o 40% w stosunku do kontroli) jedynie po narażeniu na największą dawkę. Po podaniu czerwieni zasadowej 9 w tej dawce (316 lub 336 mg/kg mc.) stwierdzono padnięcia 3 zwierząt (2 samców i 1 samicy). Po zastosowaniu dwóch największych dawek u zwierząt obu płci w badaniu patomorfologicznym stwierdzono zmiany w gruczole tarczowym (powiększenie gruczołu). Natomiast u ponad połowy wszystkich zwierząt po narażeniu na największą dawkę oraz u pojedynczych zwierząt po narażeniu na stężenie 2 000 mg/kg paszy obserwowano również zmiany w przysadce mózgowej (przerost komórek zasadochłonnych) oraz zmiany w wątrobie o charakterze stłuszczenia (NTP 1986).

Podobny schemat badawczy zastosowano u myszy B6C3F<sub>1</sub> (obu płci), którym związek podawano w paszy przez 13 tygodni w tym samym zakresie stężeń (250 ÷ 4 000 mg/kg paszy). Oszacowane dawki związku wynosiły odpowiednio: 78; 161; 280; 698; 1 854 mg/kg mc. dla samców oraz: 62; 139; 301; 621; 1 570 mg/kg mc. dla samic. W przeciwieństwie do szczurów u myszy (niezależnie od płci) nie wykazano żadnych skutków toksycznych oraz zmian histopatologicznych związanych z narażeniem na czerwień zasadową 9. Zmniejszenie przyrostu masy ciała o ok. 10% stwierdzono u samców po podaniu największej dawki (1 854 mg/kg mc.) oraz u samic po podaniu związku w dawkach  $\geq$  301 mg/kg mc. (NTP 1986).

W kolejnym badaniu NTP trwającym 52 tygodnie narażano już tylko szczury F344/N. Samcom szczura (10) podawano w paszy czerwień zasadową 9 o stężeniu 2 000 mg/kg paszy (oszacowana dawka 105 mg/kg mc.), a samicom (10) – 1 000 mg/kg paszy (oszacowana dawka 62 mg/kg mc.). Przyrost masy ciała był mniejszy o ok. 10% u obu płci (13% samce, 9% samice). U pojedynczych samców obserwowano zmiany rozrostowe w obrębie tarczycy: hiperplazję, gruczolaka, raka komórek pęcherzykowych oraz torbiele komórek pęcherzykowych, które obserwowano również u 2 samic. Masa bezwzględna tarczycy u samców wynosiła 140% wartości kontroli (względna – 169%), natomiast u samic – 104% (względna – 113%). Stężenie tyroksyny w osoczu u samców było istotnie mniejsze już od 13. tygodnia narażenia (75% wartości kontroli,

w 52. tygodniu – 52%), natomiast u samic skutek ten obserwowano jedynie pod koniec narażenia (52. tydzień, 64% wartości kontroli). Dodatkowo u 4 samców stwierdzono zmiany stłuszczeniowe w wątrobie, przy czym u 2/4 samców w wątrobie stwierdzono ogniskową martwicę (NTP 1986).

W badaniach dwuletnich szczurom F344/N obu płci podawano w paszy czerwień zasadową 9 o stężeniach: samce – 1 000 lub 2 000 mg/kg paszy; samice – 500 lub 1 000 mg/kg paszy (oszacowane dawki wynosiły odpowiednio: dla samców 49 lub 103 mg/kg mc., dla samic 28 lub 59 mg/kg mc.). U zwierząt obu płci narażanych na większą dawkę wykazano nieznaczne (nieistotne) zmniejszenie masy ciała. Przeżywalność zwierząt po podaniu tej dawki związku była jednak statystycznie mniejsza w porównaniu do zarówno grupy kontrolnej, jak i mniejszej dawki (samce: kontrola 36/50, mniejsza dawka 29/50, większa dawka 0/50; samice: kontrola 37/50, mniejsza dawka 35/50, większa dawka 14/50). U samców po narażeniu na czerwień zasadową 9 w dawce 103 mg/kg mc. stwierdzono przypadki hiperkeratozy, rozrost komórek podstawnych skóry, stany zapalne skóry, jak również zmiany martwicze. Po zakończeniu narażenia głównie u samców stwierdzono ponadto zmiany w obrębie tarczycy (NTP 1986). Dane dotyczące nowotworów opisano w rozdziale „Działanie rakotwórcze”.

Toksyczność przewlekłą czerwieni zasadowej 9 badano również na chomikach syryjskich (40 samców i 40 samic), którym związek podawano dożołądkowo w 0,9-procentowym roztworze NaCl w dawkach 300 lub 600 mg/kg mc. dwa razy w tygodniu do 88 tygodni. Większa dawka (600 mg/kg) spowodowała padnięcia większości zwierząt w ciągu pierwszych 10 tygodni narażenia. U zwierząt tych obserwowano istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała, krwotoczne zapalenia jelit, wrzody żołądka i biegunki. Natomiast mniejsza dawka była przez zwierzęta dobrze tolerowana, przyrosty masy ciała, jak i przeżywalność zwierząt były zbliżone do grupy kontrolnej (Green i in. 1979).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

**Działanie mutagenne i genotoksyczne**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat mutagennego i genotoksycznego działania czerwieni zasadowej 9 na ludzi.

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego czerwieni zasadowej 9 w warunkach *in vitro* i *in vivo* przedstawiono w tabeli 3. Z przedstawionych danych, mimo iż w wielu przypadkach nie są one jednoznaczne, można wnioskować, że związek wykazuje działanie mutagenne.

Czerwień zasadowa 9 w teście mutacji powrotnych w systemie bez aktywacji metabolicznej nie wykazywała działania mutagennego u różnych szczepów *Salmonella* Typhimurium (Bonin i in. 1981; De Flora 1981; De Flora i in.

1984a; Dunkel i in. 1984; Mortelmans i in. 1986; Rosenkranz, Poirier 1979; Simmon 1979b). Wyniki dodatnie uzyskano w kilku badaniach, ale zawsze w układzie z aktywacją metaboliczną (Arni i in. 1985; Bonin i in. 1981; Dunkel i in. 1984; Mortelmans i in. 1986). W przypadku testów przeprowadzonych na *Escherichia coli* substancja wywoływała mutacje postępowe zarówno z dodatkiem, jak i bez frakcji S9 (Hayes i in. 1984), nie indukowała natomiast mutacji powrotnych (Dunkel i in. 1984). Dodatni wynik dla czerwieni zasadowej 9 uzyskano w teście naprawy DNA (De Flora i in. 1984b; Rosenkranz, Poirier 1979). Ujemny wynik dał test indukcji profaga (Speck i in. 1978). Nie odnotowano rekombinacji mitotycznych u drożdży *Saccharomyces cerevisiae* (Simmon 1979a).

Tabela 3.

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności czerwieni zasadowej 9 (na podstawie IARC 2010)

Typ badania	Gatunek/szczep/typ komórek	Bez aktywacji metabolicznej	Z aktywacją metaboliczną
Test indukcji profaga	<i>Escherichia coli</i>	-	NB
Test naprawy DNA ( <i>Differential toxicity</i> )	<i>Escherichia coli</i> A <sup>+</sup> /pol AW3110-P3478	+	-
Test rewersji mutacji	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA97	-	(+)
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98	-	-(+)
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535	-	-(+)
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	-	-/+
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1538	-	-/+
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA102	-	-
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1537	-	-
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	-	-
Test mutacji postępowych	<i>Escherichia coli</i> K12	+	(+)
Rekombinacje mitotyczne	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-	-
Nieplanowa synteza DNA	szczurze hepatocyty <i>in vitro</i>	-/+	NB
	hepatocyty chomika syryjskiego <i>in vitro</i>	+	NB
Mutacja genowa	komórki mysiego chłoniaka L5178Y <i>in vitro</i>	?/+	-/+
	komórki chomika chińskiego <i>in vitro</i>	-	NB
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki chomika chińskiego <i>in vitro</i>	-	-
Aberracje chromosomowe	komórki chomika chińskiego <i>in vitro</i>	-	-
	komórki zarodka chomika syryjskiego <i>in vitro</i>	+	NB
	komórki chomika chińskiego <i>in vitro</i>	-	NB
Transformacje morfologiczne komórek	komórki myszy BALB/c3T3 <i>in vitro</i> ,	+	NB
	komórki zarodków szczura RLV/Fisher <i>in vitro</i>	-	+
	komórki zarodka chomika syryjskiego <i>in vitro</i>	-	+

cd. tab. 3.

Typ badania	Gatunek/szczep/typ komórek	Bez aktywacji metabolicznej	Z aktywacją metaboliczną
Mutagenność	mocz myszy i szczurów po narażeniu na pararozanilinę	+	+
Test pośredniego gospodarza	<i>Salmonella</i> Typhimurium u myszy	-	NB
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> u myszy	-	NB

Objaśnienia:

+ – wynik dodatni.

(+ ) – wynik słabo dodatni.

- – wynik ujemny.

? – wynik niejednoznaczny.

NB – nie badano.

Czerwień zasadowa 9 indukowała nieplanowaną syntezę DNA w hepatocytach chomika syryjskiego (Kornbrust, Barfknecht 1984). Sprzeczne wyniki uzyskano w testach na hepatocytach szczurzych (Kornbrust, Barfknecht 1984; NTP 1986; Williams i in. 1982). Niejednoznaczne wyniki dotyczą również mutacji genowych badanych na komórkach chłoniaka myszy (zarówno z aktywacją, jak i bez aktywacji), (Mitchell i in. 1988; Myhr, Caspary 1988) oraz aberracji chromosomowych na komórkach lub zarodkach chomika chińskiego (Anderson i in. 1990; Hagiwara i in. 2006; Kornbrust, Barfknecht 1984; Yamada i in. 2000). Związek nie indukował wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach tego gryzonia (Anderson i in. 1990).

Czerwień zasadowa 9 powodowała transformacje morfologiczne komórek myszy BALB/c3T3 oraz komórek zarodka szczura w warunkach bez egzogennej aktywności metabolicznej (Dunkel i in. 1981). W przypadku komórek zarodka chomika syryjskiego uzyskano dodatni wynik, ale jedynie w warunkach zewnętrznej aktywacji metabolicznej (Pienta, Kawalek 1981).

Ujemne wyniki dla czerwieni zasadowej 9 uzyskano w testach pośredniego gospodarza – substancja nie indukowała mutacji u *Salmonella* Typhimurium implantowanych dootrzewnowo myszom (Simmon i in. 1979). Natomiast próbki moczu zebrane po narażeniu na ten barwnik myszy lub szczurów drogą *per os* potwierdziły jego działanie mutagenne w testach bakteryjnych (Lawlor i in. 1987).

## Działanie rakotwórcze

### Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono żadnych informacji na temat działania kancerogennego czerwieni zasadowej 9 na ludzi.

### Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Działanie kancerogenne czerwieni zasadowej 9 badano na myszach, szczurach oraz chomikach.

W badaniach NTP (1986) czerwień zasadową 9 podawano w paszy 50 samicom i 50 samcom szczurów F344/N oraz 50 samicom i 50 samcom myszy B6C3F<sub>1</sub> przez dwa lata. W przypadku myszy zastosowane stężenia badanego związku wynosiły odpowiednio 500 lub 1 000 mg/kg paszy (średnie dawki przeliczone dla samic: 149 lub 407 mg/kg mc., a dla samców: 196 lub 379 mg/kg mc.). Przeżywalność samic była istotnie zmniejszona po zastosowaniu obu dawek (12/50 dla mniejszej dawki oraz 6/50 dla większej, kontrola – 31/50), w przypadku samców tylko po mniejszej dawce (31/50, kontrola – 42/50, większa dawka – 35/50). U zwierząt obu płci stwierdzono zależne od dawki zwiększenie częstości występowania raka wątrobowokomórkowego (tab. 4.). U samic narażanych na mniejszą dawkę liczba przypadków gruczolaka wątrobowokomórkowego również była statystycznie większa w porównaniu do grupy kontrolnej. Oprócz nowotworów wątroby u samic myszy dodatkowo odnotowano zwiększone występowanie łagodnych i złośliwych guzów chromochłonnych nadnerczy (NTP 1986).



W badaniach NTP (1986) przeprowadzonych na szczurach samice były narażane na czerwień zasadową 9 podawaną w paszy w stężeniach 500 lub 1 000 mg/kg paszy (przeliczone średnie dawki wynosiły odpowiednio 28 lub 59 mg/kg mc.), samce zaś w stężeniach 1 000 lub 2 000 mg/kg paszy (przeliczone średnie dawki wynosiły 49 lub 103 mg/kg mc.). Przeżywalność zwierząt była istotnie zmniejszona po podaniu związku w większych dawkach i wynosiła odpowiednio

dla samców: 36/50 (kontrola), 29/50 (mniejsza dawka) oraz 0/50 (większa dawka); dla samic: 37/50 (kontrola), 35/50 (mniejsza dawka) oraz 14/50 (większa dawka). Narażenie na czerwień zasadową 9 w tym badaniu powodowało znaczące zwiększenie występowania łagodnych i złośliwych nowotworów skóry, tkanki podskórnej, tarczycy, gruczołu Zymbala i wątroby, co przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 4.

Występowanie nowotworów u myszy B6C3F<sub>1</sub> narażanych przez dwa lata na czerwień zasadową 9 w paszy (NTP 1986)

Rodzaj nowotworu	Płeć i poziom narażenia, mg/kg mc.					
	Samce			Samice		
	0	196	379	0	149	407
Wątroba:						
– rak wątrobowokomórkowy	10/50 <sup>+</sup>	20/50*	27/50*	3/49 <sup>+</sup>	19/50*	37/49*
– gruczolak wątrobowokomórkowy	22/50	21/50	17/50	2/49	18/50*	4/49
– rak lub gruczolak (łącznie)	29/50 <sup>+</sup>	37/50*	41/50*	5/49 <sup>+</sup>	35/50*	41/49*
Nadnercza:						
– łagodny guz chromochłonny				1/48 <sup>+</sup>	7/47*	7/45*
– złośliwy guz chromochłonny				0/48	1/47	1/45
– łagodny lub złośliwy guz (łącznie)				1/48 <sup>+</sup>	8/47*	8/45*

Objaśnienia:

\* – częstość statystycznie większa w porównaniu do grupy kontrolnej.

+ – istotny statystycznie trend.

Tabela 5.

Występowanie nowotworów u szczurów F344/N narażanych przez dwa lata na czerwień zasadową 9 w paszy (NTP 1986)

Rodzaj nowotworu	Płeć i poziom narażenia, mg/kg mc.					
	Samce			Samice		
	0	49	103	0	28	59
Skóra:						
– rak płaskonabłonkowy	0/50 <sup>+</sup>	1/50	10/50*			
– brodawczak płaskonabłonkowy	2/50	1/50	4/50			
– rak lub brodawczak (łącznie)	2/50 <sup>+</sup>	2/50	14/50*			
– nabłonek włosowy	0/50 <sup>+</sup>	0/50	7/50*			
– gruczolak łojowy	0/50 <sup>+</sup>	0/50	5/50*			
Tkanka podskórna:						
– włókniak	2/50 <sup>+</sup>	20/50*	16/50*	0/50 <sup>+</sup>	15/50*	10/50*
– włókniak lub włókniakomięsak	3/50 <sup>+</sup>	22/50*	15/50*	0/50 <sup>+</sup>	16/50*	10/50*
– włókniak, mięsak lub włókniakomięsak	6/50 <sup>+</sup>	24/50*	19/50*	1/50 <sup>+</sup>	17/50*	12/50*
Tarczycza:						
– gruczolak pęcherzykowy	0/49 <sup>+</sup>	0/46	9/44*	0/47 <sup>+</sup>	0/48	4/50*
– rak pęcherzykowy	0/49 <sup>+</sup>	5/46*	18/44*	0/47	2/48	2/50
– gruczolak lub rak (łącznie)	0/49 <sup>+</sup>	5/46*	25/44*	0/47 <sup>+</sup>	2/48	6/50*
Gruczoł Zymbala:						
– rak	1/50 <sup>+</sup>	1/50	13/50*	0/50 <sup>+</sup>	2/50	7/50*

cd. tab. 5.

Rodzaj nowotworu	Płeć i poziom narażenia, mg/kg mc.					
	Samce			Samice		
	0	49	103	0	28	59
Wątroba:						
– guzkowaty rozrost mięszu wątroby	5/50	14/50*	6/50	1/50	4/50	3/50
– rak wątrobowokomórkowy	0/50 <sup>+</sup>	2/50	8/50*	0/50	0/50	1/50
– guzkowaty rozrost lub rak (łącznie)	5/50 <sup>+</sup>	15/50*	14/50*	1/50	4/50	4/50

Objaśnienia:

\* – częstość statystycznie większa w porównaniu do grupy kontrolnej.

+ – istotny statystycznie trend.

W innym badaniu samicom i samcom szczurów Sprague-Dawley (po 40 zwierząt w grupie) podawano czerwień zasadową 9 drogą dożyłkową w dawce 300 mg/kg mc. w 0,9-procentowym roztworze NaCl dwa razy w tygodniu przez całe życie. Średnia przeżywalność zwierząt wynosiła 70 tygodni dla samców (kontrola – 104 tygodnie) i 69 tygodni dla samic (kontrola – 92 tygodnie). W badaniu tym nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania nowotworów zależnych od narażenia na badany barwnik (Ketkar, Mohr 1982). Niemniej jednak IARC zwróciła uwagę na liczne nieprawidłowości w opisie tego badania, co uniemożliwia ostateczne wnioskowanie (IARC 2010).

Czerwień zasadową 9 w dawce 10 mg podawano 20 szczurom BD III podskórnie jako 1-procentowy roztwór wodny raz w tygodniu przez 65 tygodni (dawka całkowita wynosiła 650 mg). Po 10 miesiącach podawania związku tą drogą (ilość całkowita: 370 mg) odnotowano jeden przypadek mięsaka z komórek wrzecionowatych, w kolejnych miesiącach następne 6 przypadków (w sumie 7/12). Przeżywalność zwierząt narażonych na związek podawany tą drogą wynosiła średnio 545 dni, a spontaniczne przypadki nowotworów < 0,5% (Druckrey i in. 1956). Ponieważ w badaniu tym nie zastosowano grupy kontrolnej, IARC uznała to badanie za mało wiarygodne (IARC 2010).

Badania rakotwórczości czerwieni zasadowej 9 przeprowadzono również u 40 samców i 40 samic chomika syryjskiego, którym związek podawano dożyłkowo w 0,9-procentowym roztworze NaCl w dawce 300 mg/kg mc. dwa razy w tygodniu przez całe życie zwierząt (do 88 tygodni). Występowanie nowotworów wynosi-

ło średnio 6% (kontrola 10%), a średnia przeżywalność zwierząt ze zmianami nowotworowymi nie różniła się od grupy kontrolnej (w obu przypadkach wynosiła ok. 55 tygodni). U jednego samca chomika stwierdzono gruczolaka kory nadnerczy, polipy brodawkowe tchawicy, gruczolakoraka jelita cienkiego, a u 4 samic polipy brodawkowe tchawicy, włókniakomięsaka tkanki podskórnej i gruczolakoraka jelita cienkiego, jednakże zmiany te nie były związane z narażeniem zwierząt na badany związek (Green i in. 1979).

#### Jakościowa ocena rakotwórczości

Autorzy badań NTP na podstawie wyników badań dwuletnich stwierdzili, że istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego chlorowodoru czerwieni zasadowej 9 na samce i samice szczura oraz myszy (NTP 1986).

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) również uznała, że istnieją wystarczające dowody kancerogenności czerwieni zasadowej 9 dla zwierząt doświadczalnych i zaklasyfikowała ten związek do grupy 2B, czyli związków przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi (IARC 2010; 2012).

W Unii Europejskiej zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 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. L 353 z 31.12.2008 r. ze zm.) związek ten został zaklasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B, czyli wykazująca potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi, przy czym

klasyfikacja ta opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach.

### **Ilościowa ocena rakotwórczości**

Podstawę ilościowej oceny ryzyka dla czerwieni zasadowej 9 stanowiły dwuletnie badania NTP (1986) na myszach i szczurach, którym związek podawano drogą pokarmową z paszą. Urząd ds. Oceny Środowiskowych Zagrożeń dla Zdrowia Stanu Kalifornia (Office of Environmental Health Hazard Assessment; OEHHHA), opierając się na wynikach tych badań i wybierając do analizy nowotwory wątroby u samic myszy, obliczył współczynnik nachylenia prostej dawka–odpowiedź (*SF* – *slope factor*). Uzyskana wartość to 0,25 mg/kg mc./dzień. Nieistotne ryzyko nowotworowe NSRL oszacowano na poziomie 3 µg/dzień (OEHHHA 1992).

Wnuk i Szymczak (2001), opierając się na tym samym badaniu NTP, wybrali do analizy nowotwory wątroby, ale obserwowane u samców szczurów. Z wykorzystaniem modelu dwustopniowego

i jego linearyzacji uzyskali krzywą dawka–odpowiedź, na podstawie której obliczyli dodatkowe ryzyko raka wątroby dla pracowników narażonych na czerwień zasadową 9. W przypadku narażenia na ten związek o stężeniu 6 mg/m<sup>3</sup> w powietrzu środowiska pracy przez 12 lat ryzyko to oszacowano na poziomie  $4,4 \cdot 10^{-5}$ , a w przypadku 40-letniego narażenia wyniosło  $1,47 \cdot 10^{-4}$  (Wnuk, Szymczak 2001).

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

W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono danych na temat embriotoksycznego i teratogennego działania czerwieni zasadowej 9. Brak jest również informacji na temat wpływu tej substancji na rozrodczość zarówno u ludzi, jak i u zwierząt.

## TOKSYKOKINETYKA

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących losów w ustroju czerwieni

zasadowej 9 u ludzi i zwierząt doświadczalnych.

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat mechanizmu działania toksycznego czerwieni zasadowej 9.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnej literaturze nie ma badań doświadczalnych nad łącznym działaniem czer-

wieni zasadowej 9 z innymi związkami chemicznymi.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Z badań toksyczności podprzewlekłej czerwieni zasadowej 9 u szczurów F344/N (obu płci) wynika, iż oszacowane dawki: 25; 44; 84 mg/kg mc. (samce) oraz 21; 42; 82 mg/kg mc. (samice)

nie powodowały skutków toksycznych. Istotne zmniejszenie masy ciała stwierdzono jedynie po największej dawce (316 mg/kg mc. (samce) oraz 336 mg/kg mc. (samice)) podawanej przez 13 ty-

godni (NTP 1986). Po podaniu dwóch największych dawek związku (170 lub 316 mg/kg mc. (samce) oraz 219 lub 336 mg/kg mc. (samice)) u narażanych zwierząt stwierdzano zmiany w tarczycy oraz w przysadce mózgowej.

W przypadku badań rakotwórczości na samcach szczura tego samego szczepu jedynie dawka 103 mg/kg mc. wywoływała skutki nie-nowotworowe w tarczycy oraz zmiany skórne w postaci hiperkeratozy, rozrostu komórek

podstawnych oraz stanów zapalnych i zmian martwiczych. Natomiast zmiany nowotworowe obserwowano u zwierząt obu płci, jednakże z większą częstością po narażeniu na większe dawki (samce – 103 mg/kg mc., samice – 59 mg/kg mc.) niż mniejsze (samce – 49 mg/kg mc., samice – 28 mg/kg mc.). W przypadku myszy B6C3F<sub>1</sub> u obu płci stwierdzono zależne od dawki występowanie raka wątrobowokomórkowego (NTP 1986).

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

### Istniejące wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i ich podstawy

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości normatywów higienicznych dla czerwienu zasadowej 9. Wartości tych nie ustalono również w innych krajach Unii Europejskiej, jak i w Stanach Zjednoczonych Ameryki (ACGIH 2018). Pozostałe kraje klasyfikują tę substancję jako potencjalnie rakotwórczą dla ludzi, opierając się na klasyfikacji IARC lub UE.

### Podstawy proponowanej wartości NDS

Czerwień zasadowa 9 znajduje się na 25. miejscu Top 50 substancji rakotwórczych na podstawie liczby pracowników narażonych w Polsce (*Puts, ter Burg* 2015), dlatego też uznano za zasadne ustalenie wartości normatywów higienicznych dla tego związku. W dostępnej literaturze nie odnaleziono jednak danych dotyczących toksycznego działania czerwienu zasadowej 9 na ludzi. Niewiele jest również danych z badań na zwierzętach, jednakże wyniki tych badań wskazują, iż związek ten wywołuje nowotwory u zwierząt doświadczalnych (myszy i szczurów), co może sugerować możliwość wywoływania takich skutków również u ludzi.

Do obliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) wykorzystano współczynnik nachylenia krzywej dawka-odpowiedź (*SF*) wyliczony przez OEHHA (1992) na podstawie wyników dwuletnich badań na samicach

myszy (NTP 1986), wynoszący 0,25 mg/kg mc./dzień. Przy założonym ryzyku wystąpienia dodatkowego nowotworu równym 10<sup>-4</sup> dawkę wchłoniętą można wyliczyć z przekształcenia wzoru:

$$R = SF \cdot D$$

do

$$D = \frac{R}{SF} = \frac{10^{-4}}{0,25} = 0,0004 \text{ mg/kg mc./dzień,}$$

gdzie:

*R* – ryzyko,

*D* – średnia dawka całozyciowa, mg/kg mc./dzień,

*SF* – współczynnik nachylenia krzywej dawka-odpowiedź, mg/kg mc./dzień.

Stąd wartość NDS:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= D \cdot \frac{24}{8} \cdot \frac{365}{240} \cdot \frac{70}{40} \cdot \frac{1}{10} \cdot 70 = \\ &= 0,0004 \cdot 55,89 = 0,022 \text{ mg/m}^3 \approx 0,02 \text{ mg/m}^3, \end{aligned}$$

gdzie:

*D* – średnia dawka całozyciowa w mg/kg mc./dzień,

24 – jedna doba w godzinach,

8 – liczba godzin pracy,

365 – liczba dni w roku,

240 – liczba dni pracy,

70 – wiek w latach,

40 – staż pracy w latach,

10 – wentylacja płuc człowieka w m<sup>3</sup>,

70 – masa ciała człowieka w kg.

Zaproponowano przyjęcie stężenia 0,02 mg/m<sup>3</sup> za wartość NDS dla czerwieni zasadowej 9 (C.I. Basic Red). Brak jest podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Ze względu na brak danych dotyczących wchłaniania czerwieni zasadowej 9 drogą dermalną nie ma również

podstaw do oznakowania tej substancji symbolem „skóra”. Proponuje się natomiast oznakowanie tej substancji symbolem „Carc. 1B” ze względu na przypuszczalne działanie rakotwórcze na człowieka.

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH – American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2018). Guide to occupational exposure values.

Anderson B.E., Zeiger E., Shelby M.D., Resnick M.A., Gulati D.K., Ivett J.L., Loveday K.S. (1990). Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* (16 Suppl.) 18, 55–137.

Arni P., Dollenmeier P., Müller D. (1985). Automated modification of the Ames test with COBAS Bact. *Mutat. Res.* 144, 137–140.

Bonin A.M., Farquharson J.B., Baker R.S. (1981). Mutagenicity of arylmethane dyes in *Salmonella*. *Mutat. Res.* 89, 21–34.

ChemIDplus (2019). U.S. National Library of Medicine [<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>, dostęp: 6 maja 2019].

De Flora S. (1981). Study of 106 organic and inorganic compounds in the *Salmonella*/microsome test. *Carcinogenesis* 2, 283–298.

De Flora S., Camoirano A., Zancchi P., Bennicelli C. (1984a). Mutagenicity testing with TA97 and TA102 of 30 DNA-damaging compounds, negative with other *Salmonella* strains. *Mutat. Res.* 134, 159–165.

De Flora S., Zancchi P., Camoirano A., Bennicelli C., Badolati G.S. (1984b). Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat. Res.* 133, 161–198.

Druckrey H., Nieper H.A., Lo H.W. (1956). Carcinogene Wirkung von Parafuchsin in Injektionsversuch an Ratten. *Naturwissenschaften* 43, 543–544 [cyt. za: IARC 2010].

Dunkel V.C., Pienta R.J., Sivak A., Traul K.A. (1981). Comparative neoplastic transformation responses of Balb/3T3 cells, Syrian hamster embryo cells, and Rauscher murine leukemia virus-infected Fischer 344 rat embryo cells to chemical compounds. *J. Natl. Cancer Inst.* 67, 1303–1312.

Dunkel V.C., Zeiger E., Brusick D., McCoy E., McGregor D., Mortelmans K., Rosenkranz H.S., Simmon V.F. (1984). Reproducibility of microbial mutagenicity assays: I. Tests with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* using a standardized protocol. *Environ. Mutagen.* 6 (Suppl. 2), 1–251 [cyt. za: IARC 2010].

GESTIS (Database on hazardous substance), (2019). IFA (Institute for Occupational Safety and Health of German Social Accident Insurance) [[http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis\\_en/000000.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$vid=gestiseng:sdbeng\\$3.0](http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=templates$fn=default.htm$vid=gestiseng:sdbeng$3.0), dostęp: 6 maja 2019].

Green U., Holste J., Spikermann A.R. (1979). A comparative study of the chronic effects of magenta, paramagenta, and phenyl-beta-naphthylamine in Syrian golden hamsters. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 95, 51–55.

Hagiwara M., Watanabe E., Barrett J.C., Tsutsui T. (2006). Assessment of genotoxicity of 14 chemical agents used in dental practice: ability to induce chromosome aberrations in Syrian hamster embryo cells. *Mutat. Res.* 603, 111–120.

Hayes S., Gordon A., Sadowski I., Hayes C. (1984). RK bacterial test for independently measuring chemical toxicity and mutagenicity: short-term forward selection assay. *Mutat. Res.* 130, 97–106.

HSDB – Hazardous Substances Data Bank (2019). U.S. National Library of Medicine [<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>, dostęp: 6 maja 2019].

IARC – International Agency on Research on Cancer (2010). Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 99, 297–324. Lyon.

IARC – International Agency on Research on Cancer (2012). Chemical agents and related occupations. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 100F, 105–110. Lyon.

IMP – Instytut Medycyny Pracy (2019). Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagenym. Łódź [dane niepublikowane].

Ketkar M.B., Mohr U. (1982). The chronic effects of magenta, paramagenta and phenyl-beta-naphthylamine in rats after intragastric administration. *Cancer Lett.* 16, 203–206. [cyt. za: IARC 2010].

Kornbrust D.J., Barfknecht T.R. (1984). Comparison of rat and hamster hepatocyte primary culture/DNA repair assays. *Environ. Mutagen.* 6, 1–11.

Lawlor T.E., Haworth S.R., Lilja H.S., Cameron T.P., Dunkel V.C. (1987). Detection of mutagenic activity in the urine

of rodents treated with p-rosaniline. *Environ. Mutagen.* 9, 69–78.

Martins A.O., Canalli V.M., Azevedo C.M.N., Pires M. (2006). Degradation of pararosaniline (C.I. Basic Red 9 monohydrochloride) dye by ozonation and sonolysis. *Dyes Pigments* 68, 227–234.

Mitchell A.D., Rudd C.J., Caspary W.J. (1988). Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environ. Mol. Mutagen.* 12 Suppl. 13, 37–101.

Mortelmans K., Haworth S., Lawlor T, Speck W., Tainter B., Zeiger E. (1986). Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen.* 8 (Suppl. 7), 1–119 [cyt. za: IARC 2010].

Myhr B.C., Caspary W.J. (1988). Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ. Mol. Mutagen.* 12 Suppl. 13, 103–194.

NTP – National Toxicology Program (1986). NTP toxicology and carcinogenesis studies of C.I. Basic Red 9 monohydrochloride (pararosaniline) (CAS No. 569-61-9) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (feed studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.* 285, 1–228.

NTP – National Toxicology Program (2016). Basic Red 9 Monohydrochloride. Report on Carcinogens, Fourteenth Edition, Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

OEHHA – Office of Environmental Health Hazard Assessment (1992). Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain proposition 65 carcinogens. California Environmental Protection Agency.

Pienta R.J., Kawalek J.C. (1981). Transformation of hamster embryo cells by aromatic amines. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 58, 243–251 [cyt. za: IARC 2010].

Puts C., ter Burg W. (2015). Identifying prevalent carcinogens at the workplace in Europe. RIVM Letter report 2015-0107.

Rosenkranz H.S., Poirier L.A. (1979). Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 873–892 [cyt. za: IARC 2010].

Rozporządzenie Komisji (UE) 2018/1513 z dnia 10 października 2018 r. zmieniające załącznik XVII do rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) w odniesieniu do niektórych substancji sklasyfikowanych jako rakotwórcze, mutagenne lub działające szkodliwie na rozrodczość, kategorii 1A lub 1B. *Dz. Urz. L* 256 z dnia 12.10.2017 r. [Commission Regulation (EU) 2018/1513 of 10 October 2018 amending Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards certain substances classified as

carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction (CMR), category 1A or 1B].

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006. *Dz. Urz. L* 353 z dnia 31.12.2008 r. z późn. zm. [Regulation (EC) No 1271/2008 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].

Simmon V.F. (1979a). In vitro assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 901–909 [cyt. za: IARC 2010].

Simmon V.F. (1979b). In vitro mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 893–899.

Simmon V.F., Rosenkranz H.S., Zeiger E., Poirier L.A. (1979). Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 911–918.

Speck W.T., Santella R.M., Rosenkranz H.S. (1978). An evaluation of the prophage lambda induction (inductest) for the detection of potential carcinogens. *Mutat. Res.* 54, 101–104.

Williams G.M., Laspia M.F., Dunkel V.C. (1982). Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and noncarcinogens. *Mutat. Res.* 97, 359–370.

Wnuk M., Szymczak W. (2001). Czerwień zasadowa 9. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych 13, 25–35 [publication in Polish].

Yamada T., Odawara K., Kaneko H. (2000). Concurrent detection of gene mutations and chromosome aberrations induced by five chemicals in a CHL/IU cell line incorporating a gpt shuttle vector. *Mutat. Res.* 471, 29–36.

#### Adres do korespondencji/Contact details:

dr hab. ANNA KILANOWICZ  
e-mail: anna.kilanowicz@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 CZERWIĘŃ ZASADOWĄ 9

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: gruczoł tarczowy, wątrobę i skórę. Badania pomocnicze: aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alani-  
nowej (ALT), bilirubina w surowicy krwi.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: gruczoł tarczowy, wątrobę i skórę. Badania pomocnicze: aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alani-  
nowej (ALT), bilirubina w surowicy krwi.  
Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 3 lata.

### U w a g a

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

### Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: gruczoł tarczowy, wątrobę i skórę. Badania pomocnicze: aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alani-  
nowej (ALT), bilirubina w surowicy krwi.

### Narządy (układy) krytyczne

Narządami krytycznymi podczas pracy w narażeniu na czerwień zasadową 9 są: tarczyca, wątroba.

### Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na czerwień zasadową 9 są:

- nowotwór gruczołu tarczowego w wywiadzie,
- schorzenia przebiegające z niewydolnością wątroby,
- ciąża.

### 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.

W narażeniu na czerwień zasadową 9 nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych oraz kobiet w ciąży i karmiących piersią, ponieważ substancja wykazuje działanie potencjalnie rakotwórcze na ludzi (Carc. 1B).