

1,4-Dichlorobenzen

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

1,4-Dichlorobenzene

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

mgr inż. KATARZYNA KONIECZKO

e-mail: konieczko@imp.lodz.pl

prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK

e-mail: sak@imp.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	12 mg/m ³
NDSCh	36 mg/m ³
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
I	substancja drażniąca

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 1.10.2014 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 3.07.2015 r.

Słowa kluczowe: 1,4-dichlorobenzen, narażenie zawodowe, NDS, środowisko pracy.

Keywords: 1,4-dichlorobenzene, occupational exposure, OEL, working environment.

¹ Wartości NDS i NDSCh 1,4-dichlorobenzenu zostały w dniu 3.07.2015 r. przyjęte podczas 79. posiedzenia Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i zostały przedłożone ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 95) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

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

Streszczenie

1,4-Dichlorobenzen jest ciałem stałym o budowie krystalicznej, bezbarwnym lub białym, o zapachu kamfory, ulegającym sublimacji. Jest stosowany jako insektycyd (głównie w środkach przeciwmolowych), fumigant, a także jako składnik środków dezodoryzujących stosowanych do pomieszczeń oraz odświeżaczy stosowanych w kontenerach na śmieci. W syntezie chemicznej jest stosowany do produkcji siarczku polifenyleny, 1,2,4 trichlorobenzenu, 2,5-dichloroaniliny oraz wielu barwników. Ma również zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym.

W warunkach narażenia zawodowego 1,4-dichlorobenzen wchłania się do organizmu głównie przez drogi oddechowe. Ma niewielką toksyczność ostrą. Skutki działania przewlekłego na ludzi obejmują: działanie drażniące na oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych, pogorszenie parametrów funkcji płuc, zaburzenia funkcji nerek i wątroby.

W badaniach na zwierzętach w warunkach narażenia przedłużonego i przewlekłego na 1,4-dichlorobenzen *per os* zmiany obserwowano głównie w wątrobie oraz - u szczurów samców - w nerkach. Skutkiem krytycznym przewlekłego narażenia na 1,4-dichlorobenzen drogą inhalacyjną było działanie drażniące objawiające się zmianami w nabłonku jamy nosowej.

Nie wykazano istotnego potencjału genotoksycznego 1,4-dichlorobenzenu. W badaniach mutagenności zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*, w większości eksperymentów uzyskano wyniki ujemne.

Stwierdzono działanie rakotwórcze 1,4-dichlorobenzenu na zwierzęta. Po podaniu dożołądkowym u myszy obu płci obserwowano głównie nowotwory wątroby, a u szczurów samców - gruczolakoraki kanalików nerkowych. Za powstawanie nowotworów nerek u szczurów samców narażonych na 1,4-dichlorobenzen jest odpowiedzialny specyficzny niegenotoksyczny

mechanizm, nieistotny w przypadku ludzi. Najbardziej istotnymi zmianami nowotworowymi u myszy obu płci stwierdzonymi w wyniku eksperymentu inhalacyjnego były nowotwory wątroby (raki i gruczolaki wątrobowokomórkowe, mięsaki histiocytarne wątroby). Mechanizm powstawania u myszy nowotworów wątroby po podaniu 1,4 dichlorobenzenu drogą pokarmową lub inhalacyjną nie jest dokładnie wyjaśniony, ale na podstawie wyników badań wykazano progowy charakter tego skutku.

W badaniach dwupokoleniowych na szczurach narażanych na 1,4-dichlorobenzen *per os* lub drogą inhalacyjną nie stwierdzono jego wpływu na funkcje rozrodcze zwierząt. 1,4-Dichlorobenzen nie działał embriotoksycznie, fetotoksycznie ani teratogennie.

Dla 1,4-dichlorobenzenu zaproponowano wartość NDS wyprowadzoną z wartości NOAEL 10 mg/kg mc./dzień uzyskaną w badaniach na psach, którym związek podawano *per os* (w kapsułkach) przez 52 tygodnie. Skutkiem krytycznym było działanie hepatotoksyczne substancji. Po uwzględnieniu współczynników niepewności zaproponowano wartość NDS na poziomie 12 mg/m³. Z uwagi na występowanie stężeń pikowych 1,4-dichlorobenzenu w środowisku pracy oraz działanie drażniące zaproponowano ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 3 razy NDS, czyli 36 mg/m³.

Brak jest ilościowych danych dotyczących wchłaniania 1,4-dichlorobenzenu przez skórę, ale na podstawie wyników modelowania oceniono, że wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową, dlatego zaproponowano notację „skóra”. Ze względu na działanie drażniące zaproponowano również notację „I”. Dostępne dane nie są wystarczające do ustalenia wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB).

Summary

1,4-Dichlorobenzene is a solid crystalline substance, colorless or white, with camphor-like odour. It sublimes at room temperature. It is used as insecticide (mainly in the mothballs), as a fumigant and as a component of indoor deodorants and air-fresheners used in dumpsters. 1,4-Dichlorobenzene is used in the synthesis of polyphenylene sulfide, 1,2,4-trichlorobenzene,

2,5-dichloroaniline and dyes. It is also used in pharmaceutical industry.

1,4-Dichlorobenzene is absorbed into the body mainly by inhalation. It has low acute toxicity. Chronic effects in humans include irritation to eyes and mucous membranes of the upper respiratory tract, impaired lung function parameters, impaired kidney and liver function.

In prolonged and chronic animal studies changes were observed mainly in a liver. In male rats changes were also observed in kidneys. After chronic exposure to 1,4-dichlorobenzene, changes due to irritation were observed in epithelium of the nasal cavity.

1,4-Dichlorobenzene has no significant genotoxic potential. Most in vitro and in vivo mutagenicity studies were negative.

1,4-Dichlorobenzene was carcinogenic to animals. Liver tumors were observed in the male and female mice after oral administration of 1,4-dichlorobenzene and after inhalation. The mechanism of liver tumor in mice after administration of 1,4-dichlorobenzene by ingestion or inhalation is not exactly clear but studies indicate the threshold nature of this effect. Adenocarcinomas of the renal tubule were observed in male rats after oral administration of 1,4-dichlorobenzene. Specific genotoxic mechanism, irrelevant for humans, is responsible for kidney tumors in male rats exposed to 1,4-dichlorobenzene.

1,4-Dichlorobenzene is not embryotoxic, teratogenic or fetotoxic. There was no impact on reproductive functions of animals in the two-generation study in rats exposed to 1,4-dichlorobenzene by ingestion or by inhalation.

A critical effect for exposure to 1,4-dichlorobenzene is hepatotoxic activity. Oral administration of 1,4-dichlorobenzene (in capsules) in dogs for 52 weeks caused changes in liver and NOAEL value obtained from this study was 10 mg/kg/day. On the basis of this NOAEL value, after taking into account uncertainty factors, the MAC (TWA) value of 12 mg/m³ and STEL of 36 mg/m³ (3 times NDS) were recommended.

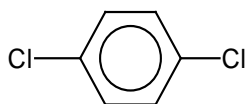
There is no quantitative experimental data on skin absorption of 1,4-dichlorobenzene, but on the basis of modeling data the "Skin" notation was added because absorption of substances through the skin can be as important as inhalation. It is recommended to label the substance with symbol "I" (irritant).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1,4-dichlorobenzenu (ChemIDplus Lite 2014; HSDB 2014; RTECS 2014):

- wzór sumaryczny C₆H₄Cl₂
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna 1,4-dichlorobenzen
- numer w rejestrze CAS 106-46-7
- numer indeksowy 602-035-00-2
- numer WE 203-400-5
- synonimy: *p*-dichlorobenzen;
1,4-dichlorobenzen.

Zgodnie z załącznikiem VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006, zwane rozporządzeniem CLP (Dz. Urz. WE L 353 z 31.12.2008), 1,4-dichlorobenzen jest zaklasyfikowany jako działający drażniąco na oczy oraz podejrzewany o działanie rakotwórcze (Carc. 2 – substancja, co do której podejrzewa się, że jest ra-

kotwórcza dla człowieka na podstawie danych z doświadczeń na zwierzętach). Ze względu na ostre, jak i przewlekłe działanie na środowisko wodne, jest zaklasyfikowany jako bardzo toksyczny. W tabeli 1. zamieszczono szczegółową zharmonizowaną klasyfikację tej substancji.

Na mocy rozporządzenia Komisji Unii Europejskiej (UE) nr 474/2014 (Dz. Urz. UE L 136 z 9.5.2014) 1,4-dichlorobenzen włączono do załącznika XVII do rozporządzenia WE nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady (REACH), (Dz. Urz. UE L 396 z 30.12.2006). Zgodnie z wprowadzonym ograniczeniem od

1 czerwca 2015 r. 1,4 dichlorobenzen nie będzie wprowadzany do obrotu ani stosowany jako substancja lub w mieszaninach o stężeniu równym lub większym niż 1% masowo, jeśli dana substancja lub mieszanina jest wprowadzana do obrotu bądź stosowana jako odświeżacz powietrza lub odwaniacz/dezodoryzator w toaletach, obiektach mieszkalnych, biurach czy innych zamkniętych miejscach publicznych.

Tabela 1.

Klasyfikacja i oznakowanie 1,4-dichlorobenzenu według kryteriów rozporządzenia CLP (tabela 3.1, załącznik VI), (Dz. Urz. WE L 353 z 31.12.2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna oraz nazwy polskie ^a	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie			Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody hasel ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
602-035-00-2	1,4-dichlorobenzene; <i>p</i> -dichlorobenzene	203-400-5	106-46-7	Carc. 2	H351	GHS08	H351	–	–	–
	Eye Irrit. 2			H319	GHS09	H319	–	–	–	
	1,4-dichlorobenzen; <i>p</i> -dichlorobenzen			Aquatic Acute 1	H400	Wng	H410	–	–	–
	Aquatic Chronic 1			H410	–	–	–	–		

Objaśnienia:

- ^a
- dodatkowo podano nazwę chemiczną w języku polskim – w rozporządzeniu jest zamieszczona wyłącznie nazwa w języku angielskim.
 - Carc. 2 – rakotwórczość, kategoria 2.
 - Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy (kategoria 2 dotycząca działania drażniącego)
 - Aquatic Acute 1 – stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego – kategoria ostra 1.
 - Aquatic Chronic 1 – stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego – kategoria przewlekła 1.
 - H351 – podejrzewa się, że powoduje raka.
 - H319 – działa drażniąco na oczy.
 - H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.
 - H410 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.
 - Wng – uwaga.



GHS08



GHS09

Rys. 1. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP), (tabela 3.1, załącznik VI) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne (Dz. Urz. WE L 353 z 31.12.2008)

Właściwości fizykochemiczne substancji

1,4-Dichlorobenzen jest ciałem stałym o budowie krystalicznej, bezbarwnym lub białym, o zapachu kamfory. Ulega sublimacji. *Amoore i Hautala* (1983) określili próg zapachu

1,4-dichlorobenzenu na poziomie 1,08 mg/m³ (0,18 ppm). Według innych źródeł próg rozpoznawania zapachu 1,4-dichlorobenzenu mieści się w przedziale 90 ÷ 180 mg/m³ (15 ÷ 30 ppm), a w przypadku stężeń 180 ÷ 360 mg/m³ (30 ÷ 60 ppm) zapach jest określany jako silny (*Hollingsworth i in.* 1956; EU RAR 2004).

Właściwości fizykochemiczne 1,4-dichlorobenzenu (EPA 2014; EU RAR 2004; HSDB 2014; IUCLID 2000; SCOEL 2014):

- masa cząsteczkowa 147,1
- temperatura topnienia 53 °C
- temperatura wrzenia 174 °C
- prężność par 0,85 hPa
(w temp. 20 °C);
2,3 hPa
(w temp. 25 °C);
13,3 hPa
(w temp. 55 °C);
- stężenie pary nasyconej
(w temp. 25 °C) ok. 0,2%
(ok. 2000 ppm,
12200 mg/m³)
- gęstość 1,25 – 1,46 g/cm³
(w temp. 20 °C)
1,23 g/cm³
(w temp. 70 °C)
- gęstość względna par
(powietrze = 1) 5,08
- temperatura zapłonu: 65,6 °C
(zamknięty tygiel)
- granice wybuchowości par:
dolna: 2,5% obj.
górna: brak danych
- lepkość dynamiczna (> t.t.) 0,839 mPas
(w temp. 55 °C)
0,668 mPas
(w temp. 79 °C)
- rozpuszczalność w wodzie 0,079 g/l
(w temp. 25 °C) – praktycznie nierozpuszczalny;
bardzo dobrze rozpuszcza się w: etanolu, DMSO

i w acetonie; dobrze w innych rozpuszczalnikach organicznych, np. w chloroformie, eterze dietylowym, benzenie, disiarczku węgla

- współczynnik podziału oktanol-woda (log Kow) 3,4
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C; 1013 hPa):
1 ppm ≈ 6,1 mg/m³;
1 mg/m³ ≈ 0,17 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Otrzymywanie

1,4-Dichlorobenzen otrzymuje się w reakcji chlorowania benzenu. Otrzymaną mieszaninę chlorobenzenu rozdziela się przez destylację i krystalizację. Produkt handlowy zawiera 99,8% 1,4-dichlorobenzenu. Jest zanieczyszczony izomerami *o*- i *m*- oraz chlorobenzenu i izomerami trichlorobenzenu (HSDB 2014).

Zastosowanie

1,4-Dichlorobenzen jest stosowany jako insektycyd (głównie w środkach przeciwmolowych) i fumigant. Jest składnikiem środków dezodoryzujących stosowanych do pomieszczeń, np. produktów odświeżających powietrze w toaletach, oraz odświeżaczy stosowanych w kontenerach na śmieci. W syntezie chemicznej jest stosowany do produkcji siarczku polifenylenu, 1,2,4-trichlorobenzenu, 2,5-dichloroaniliny oraz wielu barwników. Ma również zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym (HSDB 2014; SCOEL 2014).

Narażenie pozazawodowe

Narażenie pozazawodowe na 1,4-dichlorobenzen wynika przede wszystkim z występowania

związku w powietrzu w pomieszczeniach, w których stosowano środki antymolowe lub odświeżające zawierające tę substancję. W powietrzu na terenie miast i w sąsiedztwie wysypisk śmieci stężenia 1,4-dichlorobenzenu wynosiły poniżej $25,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, podczas gdy w pomieszczeniach mieszkalnych były nawet o 1 ÷ 3 rzędy większe (SCOEL 2014).

Należy także zwrócić uwagę na, stwierdzone w różnych badaniach, duże różnice stężeń między mieszkaniami, wynikające z różnic w ilościach stosowanych środków antymolowych i odświeżających powietrze – mediana z pomiarów przeprowadzonych w 4 mieszkaniach w USA (po 9 prób w mieszkaniu) wynosiła: 2,2; 6,1; 38 i 240, natomiast stężenia maksymalne $7,2 \div 740 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Wallace i in. 1989).

Badania stężeń lotnych substancji organicznych w powietrzu w mieszkaniach przeprowadzone w Japonii wykazały obecność 1,4-dichlorobenzenu w zakresie stężeń $1,98 \div 198 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0,3 \div 30$ ppb). W innych podobnych badaniach w USA, Niemczech oraz Holandii średnia arytmetyczna stężeń 1,4-dichlorobenzenu zmierzonych wewnątrz pomieszczeń wynosiła $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ w USA oraz $14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ w Niemczech, a mediana z pomiarów holenderskich wynosiła $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Makita 2008). Niewielkie stężenia substancji były mierzone w żywności i w wodzie, jednak oceniono, że narażenie na 1,4-dichlorobenzen z tych źródeł jest znacznie mniejsze niż w przypadku zanieczyszczenia powietrza (SCOEL 2014).

Narażenie zawodowe

1,4-Dichlorobenzen jest substancją wysokotonażową (HPV), tzn. produkcja przekracza 1000 ton/rok/producenta. W Europejskiej Agencji Chemikaliów substancję tę zarejestrowało 7 producentów/importerów, w tym PCC Rokita (ECHA 2014).

W ogólnopolskiej bazie danych prowadzonej przez WSSE Bydgoszcz w latach 2008-2010 nie odnotowano stężeń 1,4-dichlorobenzenu przekraczających wówczas obowiązującą wartość NDS oraz NDSCh ($\text{NDS} = 90 \text{ mg}/\text{m}^3$; $\text{NDSCh} = 180 \text{ mg}/\text{m}^3$) na żadnym stanowisku pracy. Zgodnie z informacją GIS, w Polsce, w 2012 r., przy produkcji chemikaliów i wyrobów chemicznych (PKD 20) 3 osoby były narażone na 1,4-dichlorobenzen w zakresie stężeń od $> 0,1$ NDS do $0,5$ NDS ($> 9 \div 45 \text{ mg}/\text{m}^3$), a w 2013 r. nie było osób narażonych zawodowo na omawianą substancję w stężeniu powyżej $0,1$ NDS ($> 9 \text{ mg}/\text{m}^3$).

Zarząd PCC Rokita w odpowiedzi na pismo informujące o podjęciu prac nad ustaleniem wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia 1,4-dichlorobenzenu przysłał informację, że obecnie obowiązujące w Polsce normatywy 1,4-dichlorobenzenu ($\text{NDS} = 90 \text{ mg}/\text{m}^3$ oraz $\text{NDSCh} = 180 \text{ mg}/\text{m}^3$) są dotrzymane w zakładzie z dużym wysiłkiem i przy stale prowadzonych zmianach modernizacyjnych (wymiana wirówki, wentylatora, hermetyzacja instalacji itd.), ale nie przedstawiono konkretnej informacji o stężeniach 1,4-dichlorobenzenu zmierzonych na stanowiskach pracy.

W opisanym w dalszej części badania Hollinswortha i in. (1956) zmierzone stężenia 1,4-dichlorobenzenu w środowisku pracy mieściły się w zakresie $61 \div 3400 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($10 \div 550$ ppm), średnio $518 \text{ mg}/\text{m}^3$ (85 ppm), (na podstawie 62 prób). Na podstawie danych amerykańskich z lat 80. wskazuje się na stężenia w zakresie $30,5 \div 49 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($5 \div 8$ ppm), chociaż na niektórych stanowiskach pracy dochodziły do $225 \text{ mg}/\text{m}^3$ (37 ppm). W nowszych danych z 3 europejskich zakładów produkujących 1,4-dichlorobenzen wskazuje się na mniejsze stężenia tej substancji w środowisku pracy mieszczące się w zakresie $0,25 \div 42,7 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($0,04 \div 7$ ppm), (EU RAR 2004).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne.

Działanie ostre i przedłużone

Informacje dotyczące ostrych zatruc 1,4-dichlorobenzem ludzi drogą pokarmową są nieliczne i nie są dostępne wielkości dawek. Na podstawie opisów przypadków zatruc 1,4 dichlorobenzem stwierdzono, że przypadkowe połknięcie niewielkiej ilości związku (mniej niż 1 kulka na mole o masie 5 g) spowodowało podrażnienie przewodu pokarmowego, nudności i wymioty, natomiast większe dawki powodowały drgawki i stan agitacji. Oszacowano, że minimalna dawka 1,4-dichlorobenzenu powodująca szkodliwe skutki zatrucia wynosiła powyżej 300 mg/kg mc. (*Jouglard* i in. 1976). U dziecka, które połknęło nieokreśloną dokładnie ilość preparatu antymolowego zawierającego 1,4-dichlorobenzem wystąpiły: apatia, żółtaczka, methemoglobinuria oraz ostra anemia hemolityczna (*Hallowell* 1959).

Działanie przewlekłe

Na podstawie nielicznych opisów przypadków z lat 1948-1978 można stwierdzić, że najczęściej spotykanymi objawami narażenia podprzewlekłego i przewlekłego na pary i aerozole 1,4-dichlorobenzenu u ludzi jest działanie drażniące na: oczy, gardło i błony śluzowe górnych dróg oddechowych. Podrażnieniu oczu i błon śluzowych nosa towarzyszyły obrzęki wokół oczu i wyciek z nosa. U osób narażonych na większe stężenia 1,4-dichlorobenzenu występowały: zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego, zawroty i bóle głowy, zmęczenie i zmniejszenie masy ciała, czasami wymioty, uszkodzenie wątroby i nerek, marskość wątroby, żółtaczka oraz anemia. Objawy te opisywano zarówno u osób narażonych zawodowo na 1,4-dichlorobenzem, jak i u konsumentów, np. u osób stosujących kulki antymolowe w mieszkaniach w dużych ilościach (*Campbell, Davidson* 1970; *Harden, Baetjer* 1978; *Soćko, Czerczak* 2004). Jednak brak informacji o stężeniach

1,4-dichlorobenzenu w powietrzu i występowaniu innych czynników uniemożliwia określenie zależności dawka-skutek.

W badaniu przeprowadzonym u 58 pracowników narażonych na 1,4-dichlorobenzem przez 8 h/dzień, 5 dni w tygodniu, od 8 miesięcy do 25 lat (średnio 4,75 lat) stwierdzono, że działanie drażniące związku na błony śluzowe nosa było odczuwalne przy stężeniach $305 \div 488 \text{ mg/m}^3$ ($50 \div 80 \text{ ppm}$), podrażnienie oczu i błon śluzowych nosa z towarzyszącym bólem występowało przy stężeniach $488 \div 976 \text{ mg/m}^3$ ($80 \div 160 \text{ ppm}$), a przy stężeniach 1,4-dichlorobenzenu powyżej 976 mg/m^3 (160 ppm) obserwowano silne działanie drażniące z objawami podrażnienia płuc (zaburzenia oddychania). Na podstawie wyników kolejnych badań przeprowadzonych po modernizacji procesu technologicznego, wykazano, że stężenia 1,4-dichlorobenzenu na stanowiskach pracy, na których pracownicy uskarżali się na podrażnienia oczu i błon śluzowych nosa, wynosiły $305 \div 1037 \text{ mg/m}^3$ ($50 \div 170 \text{ ppm}$), średnio $640,5 \text{ mg/m}^3$ (105 ppm), podczas gdy na pozostałych stanowiskach pracy $91,5 \div 518,5 \text{ mg/m}^3$ ($15 \div 85 \text{ ppm}$), średnio $274,5 \text{ mg/m}^3$ (45 ppm). Na podstawie wyników tego badania nie można jednak ustalić zależności dawka-skutek, ponieważ podane stężenia 1,4-dichlorobenzenu są medianami z przeprowadzonych pomiarów i nie można wykluczyć wysokich stężeń pikowych. U narażonych na 1,4-dichlorobenzem pracowników, na podstawie wyników badań krwi i moczu oraz badań okulistycznych pod kątem występowania zaćmy, nie wykazano żadnych zmian (*Hollingsworth* i in. 1956).

Elliott i in. (2006) w latach 1988-1994 przeprowadzili badanie reprezentatywnej grupy 1018 osób pod kątem obecności lotnych związków organicznych we krwi. 1,4-Dichlorobenzem oznaczono we krwi u 854 osób. Po uwzględnieniu palenia tytoniu jako czynnika zakłócającego, stwierdzono istotną ($p < 0,02$) zależność pomiędzy stężeniem 1,4-dichlorobenzenu we krwi, a pogorszeniem parametrów funkcji płuc – nasiloną objętością wydechowej

pierwszosekundowej (FEV1) i maksymalnego przepływu środkowowydechowego (MMEFR).

W latach 2003-2004 przeprowadzono badanie przekrojowe, w którym porównano grupę 46 pracowników narażonych na 1,4-dichlorobenzen w tajwańskiej fabryce produkującej repelenty z grupą 29 pracowników medycznych i administracyjnych. Celem badania było określenie skutków działania 1,4-dichlorobenzenu na: nerki, wątrobę i parametry hematologiczne. Nie podano stężeń 1,4-dichlorobenzen w powietrzu, a jako miarę narażenia przyjęto stężenie wolnego 2,5-dichlorofenolu (2,5-DCP), stanowiącego główny metabolit 1,4-dichlorobenzenu w moczu. W grupie osób narażonych na 1,4-dichlorobenzen stężenie 2,5-dichlorofenolu w moczu było istotnie ($p < 0,01$) większe niż w grupie kontrolnej. U osób tych stwierdzono stosunkowo niewielkie, ale znamienne statystycznie zmiany w parametrach krwi: zwiększenie liczby białych krwinek ($p < 0,01$), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), ($p < 0,05$) oraz obniżenie wskaźnika AST/ALP (aminotransferaza asparaginianowa/aminotransferaza alaninowa), ($p < 0,05$). Ponadto stwierdzono statystycznie istotną ($p < 0,05$) korelację między liczbą białych krwinek krwi (granulocytów), aktywnością aminotrasferazy

alaninowej (ALT) ze stężeniem 2,5-DCP w moczu. Do dalszej analizy grupę narażonych pracowników podzielono na dwie podgrupy: pracowników bezpośrednio zatrudnionych przy pracach z 1,4-dichlorobenzenem (tzw. *on-site* – 33 osoby) oraz pracowników zatrudnionych w tej samej fabryce, ale przy innych pracach (*non-on-site* – 13 osób). Istotnie statystycznie różnice w pierwszej podgrupie w stosunku do drugiej to: zwiększenie liczby białych krwinek ($p < 0,01$), stosunku AST/ALT ($p < 0,05$), a także zmiany świadczące o zaburzeniu funkcji nerek – zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) i wskaźnika BUN/kreatynina ($p < 0,05$). Szczegółowe dane zestawiono w tabeli 2. (Hsiao i in. 2009).

Przedłużony lub często powtarzający się kontakt 1,4-dichlorobenzenu lub jego par ze skórą może powodować lekkie podrażnienie objawiające się uczuciem pieczenia, ale nie powodujące poważniejszych skutków, takich jak pęknięcie skóry (Hollingsworth 1956; EU RAR 2004).

Mimo że 1,4-dichlorobenzen jest szeroko stosowany, w tym również przez konsumentów, nie ma doniesień o działaniu uczulającym związku (EU RAR 2004).

Tabela 2.

Zestawienie istotnych statystycznie zmian stwierdzonych u pracowników zawodowo narażonych na 1,4-dichlorobenzen w badaniu Hsiao i in. (2009)

Wskaźnik	Grupa kontrolna (n = 29)	Pracownicy narażeni na 1,4-dichlorobenzen		
			<i>non-on-site</i> (n = 33)	<i>on-site</i> (n = 13)
Stężenie 2,5-DCP w moczu, ug/l	1,08 ± 3,73	105,38 ± 6,21 ^b	50,41 ± 3,87	142,18 ± 6,73
Liczba białych krwinek we krwi ($\cdot 10^3$ /ul)	5,71 ± 1,18	6,95 ± 1,93 ^b	6,62 ± 1,66	7,07 ± 2,03 ^b
ALT, U/l	16,83 ± 6,49	23,35 ± 14,27 ^a	21,23 ± 9,90	24,18 ± 15,72
AST/ALT	1,20 ± 0,28	1,07 ± 0,48 ^a	1,14 ± 0,40	1,04 ± 0,51 ^a
BUN, mg/dl	13,28 ± 3,32	14,24 ± 4,27	11,85 ± 4,00	15,18 ± 4,05 ^a
BUN/kreatynina	15,59 ± 5,12	16,36 ± 6,09	12,50 ± 4,46	17,88 ± 6,03 ^a

Objaśnienia:

^a – $p < 0,05$.

^b – $p < 0,01$.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

1,4-Dichlorobenzen wykazywał niewielką toksyczność ostrą u zwierząt po podaniu dożołądkowo, dermalnie oraz inhalacyjnie i, zgodnie z kryteriami CLP, nie wymaga się jego klasyfikacji do tej klasy zagrożenia.

Po podaniu szczurom *per os* jednorazowej dawki 1,4-dichlorobenzenu 1000 mg/kg mc. wszystkie zwierzęta przeżyły (5 ÷ 15 zwierząt w grupie), (Hollingsworth i in. 1956). Jednorazowe podanie 1,4-dichlorobenzenu szczurom w dawce > 2000 mg/kg mc. powodowało odwracalne objawy zatrucia, takie jak: zgarbiona postawa, ślinotok, niepewny chód, ale nie odnotowano widocznych

zmian makroskopowych w narządach wewnętrznych (brak szczegółowej informacji, które narządy były oceniane), (Gardner 1987a). Podanie 1,4-dichlorobenzenu w dawce 4000 mg/kg mc. spowodowało śmierć wszystkich zwierząt (5 ÷ 15 zwierząt w grupie). 1,4-Dichlorobenzen w jednorazowej dawce 1600 mg/kg mc. podany 5 świnkom morskim nie spowodował śmierci żadnego ze zwierząt (Hollingsworth i in. 1956). Dostępne w piśmiennictwie i bazach danych wartości median dawek i stężeń śmiertelnych 1,4-dichlorobenzenu u różnych gatunków zwierząt zestawiono w tabeli 3.

Zestawienie wyników badań toksyczności przedłużonej 1,4-dichlorobenzenu na zwierzętach zamieszczono w tabeli 4.

Tabela 3.

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych 1,4-dichlorobenzenu u zwierząt doświadczalnych

Droga podania	Gatunek	LD ₅₀ /LC ₅₀	Piśmiennictwo
Dożołądkowa	szczur	1625 mg/kg mc.	U.S. Environmental... 1975
		> 2000 mg/kg mc.	Gardner 1987a
	2512 mg/kg mc.	Varshavskaya 1967	
	3790 mg/kg mc. (samice)	Gaines, Linder 1986	
	3863 mg/kg mc. (samce)	Gaines, Linder 1986	
	mysz	2950 mg/kg mc.	Spencer 1973
	królik	2812 mg/kg mc.	Varshavskaya 1967
		2830 mg/kg mc.	Yakkyoku 1978
	świnka morska	2800 mg/kg mc.	Varshavskaya 1967
Inhalacyjna	szczur	5000 mg/m ³ /4 h > 5070 mg/m ³ /4 h > 6000 mg/m ³ /4 h	BUA 1996 Hardy, Jackson 1987 Newton 1990
Dermalna	szczur	> 2000 mg/kg mc. > 6000 mg/kg mc.	Gardner 1987b Gaines, Linder 1986
	królik	> 2000 mg/kg mc. > 5010 mg/kg mc.	RTECS 2014 U.S. Environmental... 1975
Dootrzewnowa	szczur	2562 mg/kg mc.	Zupko, Edwards 1949
	mysz	2000 mg/kg mc.	Mohtashamipur i in. 1987
Podskórna	mysz	5145 mg/kg mc.	Irie i in. 1973

Tabela 4.
Skutki przedłużonego narażenia zwierząt na 1,4-dichlorobenzen

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawki, stężenia i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Narażenie drogą pokarmową			
Szczury F344, samce ^{bd} .	25; 75; 150 lub 300 mg/kg mc./dzień, 1 tydzień	<ul style="list-style-type: none"> • 25; 75; 150 mg/kg mc./dzień – nie obserwowano zmian • 300 mg/kg mc./dzień – statystycznie istotne zwiększenie względnej masy wątroby ($p < 0,001$) 	Lake i in. 1997
Szczury F344/N, po 5 samców i 5 samic w grupie	60; 125; 250; 500 lub 1000 mg/kg mc./dzień (pierwszy eksperyment) 500; 1000; 2000; 4000 lub 8000 mg/kg mc./dzień (drugi eksperyment) przez 14 dni	<ul style="list-style-type: none"> • padły wszystkie zwierzęta z grup otrzymujących związek w dawkach: 2000; 4000 oraz 8000 mg/kg mc./dzień • dawkę 1000 mg/kg mc./dzień w pierwszym eksperymencie przeżyły wszystkie zwierzęta, w drugim padło 4/5 samic • w badaniach sekcyjnych oraz mikroskopowych w narządach wewnętrznych nie zaobserwowano żadnych zmian zależnych od dawki 	NTP 1987
Szczury F344, samce ^{bd} .	25; 75; 150 lub 300 mg/kg mc./dzień, przez 4 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> • 25 mg/kg mc./dzień – nie obserwowano zmian • 75; 150 lub 300 mg/kg mc./dzień – istotne zwiększenie względnej masy wątroby (odpowiednio: $p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$) • 150 lub 300 mg/kg mc./dzień – istotne zwiększenie względnej masy nerek (odpowiednio: $p < 0,05$ i $p < 0,001$) 	Lake i in. 1997
Szczury, samce i samice ^{bd} .	samce: 75; 150; 300 mg/kg mc./dzień; samice: 300; 600 mg/kg mc./dzień, 4 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> - samce: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 75 mg/kg mc./dzień – kumulacja kropli hialinowych w komórkach nerek, zwiększenie wydalania z moczem białka, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej w osoczu (LOAEL) • ≥ 150 mg/kg mc./dzień – nefropatia kanalikowa z martwicą komórek i poszerzeniem światła kanalików • ≥ 300 mg/kg mc./dzień – zwiększenie względnej masy nerek i wątroby; u 3/5 samców rozrost komórek wątroby centralnej części zrazika wątroby - samice: <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg/kg mc./dzień – zwiększenie masy wątroby (brak danych o istotności statystycznej) bez zmian histopatologicznych (NOAEL) • 600 mg/kg mc./dzień – zwiększenie względnej masy nerek 	Bomhard i in. 1987; 1988; EU RAR 2004
Szczury, samce (po 2 szczury w grupie)	10; 100 lub 500 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., przez 4 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> • 10 lub 100 mg/kg mc./dzień – nie obserwowano zmian • 500 mg/kg mc./dzień – obrzęk i martwica komórek części centralnej zrazika wątroby oraz obrzęk nabłonka kanalików nerkowych i wałeczków ziarnistych 	Hollingsworth i in. 1956
Myszy B6C3F1, samce ^{bd} .	300 lub 600 mg/kg mc./dzień przez 1 tydzień	<ul style="list-style-type: none"> • nie obserwowano zmian 	Lake i in. 1997

cd. tab. 4.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawki, stężenia i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1, po 5 samców i 5 samic w grupie	250; 500; 1000; 2000 lub 4000 mg/kg mc./dzień (pierwszy eksperyment) 60; 125; 250; 500 lub 1000 mg/kg mc./dzień (drugi eksperyment) 14 dni	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano zmian masy ciała narażanych myszy ani żadnych zmian histopatologicznych, które byłyby zależne od dawki 1,4-dichlorobenzenu 4000 mg/kg mc./dzień – padły wszystkie zwierzęta 	NTP 1987
Myszy B6C3F1, samce ^{bd.}	300 lub 600 mg/kg mc./dzień, 4 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> istotne zwiększenie masy wątroby ($p < 0,001$) 	Lake i in. 1997
Narażenie inhalacyjne			
Szczury, 5 samców i 5 samic	1040 mg/m ³ , 7 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 16 dni	<ul style="list-style-type: none"> istotne zwiększenie względnej masy wątroby u szczurów obu płci oraz nerek u samic ($p = 0,001 \div 0,008$) u samców również odnotowano zwiększenie względnej masy nerek, ale wynik nie był istotny statystycznie ($p \geq 0,05$) u samców wystąpiły zmiany w płucach (niewielki obrzęk śródmiąższowy, przekrwienie płuc, u niektórych zwierząt krwawienie i obrzęk pęcherzyków płucnych) o niewielkim nasileniu u samic obserwowano niewielkie przekrwienie oraz zwyrodnienie komórek w części centralnej zrazika wątroby 	Hollingsworth i in. 1956
Świnki morskie, 5 samców i 5 samic	1040 mg/m ³ , 7 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 16 dni	<ul style="list-style-type: none"> u samców nieznaczne zmniejszenie względnej masy śledziony u samic zmiany w płucach o niewielkim nasileniu (niewielki obrzęk śródmiąższowy, przekrwienie płuc, u niektórych zwierząt krwawienie i obrzęk pęcherzyków płucnych) 	Hollingsworth i in. 1956
Króliki, 1 samiec i 1 samica	1040 mg/m ³ , 7 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 16 dni	<ul style="list-style-type: none"> u samicy zmiany w płucach o niewielkim nasileniu (niewielki obrzęk śródmiąższowy, przekrwienie płuc) 	Hollingsworth i in. 1956
Narażenie dermalne			
Szczury SD, po 5 samców i samic w grupie	1,4-dichlorobenzen w oleju mineralnym, maksymalna dawka wynosiła 300 mg/kg mc./dzień (nie podano informacji o dawkach mniejszych od maksymalnej)	<ul style="list-style-type: none"> nie obserwowano żadnych skutków toksycznych ani istotnego podrażnienia skóry 	Arletta 1989

Objaśnienia:

bd. – brak danych.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w ramach programu NTP (1987) na szczurach i myszach, którym 1,4-dichlorobenzen podawano drogą pokarmową, nie wykazano żadnych zmian zależnych od dawki związku. Na podstawie wyników innych badań wykazano, że narządem docelowym działania 1,4-dichlorobenzenu jest wątroba, a u szczurów samców zmiany obserwowano również w nerkach (Bomhard i in. 1987; 1988; EU RAR 2004; Hollingsworth i in. 1956; Lake i in. 1997). Po podaniu 1,4-dichlorobenzenu na skórę szczurów SD (największa dawka wynosiła 300 mg/kg mc./dzień) nie obserwowano żadnych skutków toksycznych działania związku ani istotnego podrażnienia skóry. Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP, *Good Laboratory Practice*), (Arletta 1989). W piśmiennictwie są dostępne wyniki tylko jednego badania inhalacyjnego z 1956 r. Badanie było wykonane na 3 gatunkach zwierząt (szczurach, świnkach morskich i królikach), ale należy podkreślić, że zastosowano tylko jedno stężenie 1,4-dichlorobenzenu, a badanie było przeprowadzone na niewielkiej liczbie zwierząt. U szczurów odnotowano zmiany w wątrobie i w nerkach (Hollingsworth i in. 1956).

Działanie drażniące i uczulające

Pary 1,4-dichlorobenzenu działają drażniąco na drogi oddechowe. Wartość RD_{50} (stężenia powodującego zmniejszenie częstości oddechów o 50%) wyznaczona w badaniu na szczurach w przypadku samców wynosiła 3740 mg/m³ (613 ppm) oraz w przypadku samic 4386 mg/m³ (719 ppm), a w badaniu na myszach odpowiednio 1647 mg/m³ (270 ppm) i 1495 mg/m³ (245 ppm), (Wilson 1990).

W badaniach działania drażniącego 1,4-dichlorobenzenu na skórę i oczy królików zgodnie z metodyką OECD (Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju, *Organization for Economic Co-operation and Development*) nie

obserwowano działania drażniącego lub odnotowano jedynie bardzo słabe i całkowicie odwracalne działanie drażniące (Maertins 1988; Arletta 1989).

W większości badań na zwierzętach nie wykazano działania uczulającego 1,4-dichlorobenzenu na skórę (Leung i in. 1990; Schmidt 1985a; 1985b; Suzuki i in. 1991). Jedynie w teście *Magnussona-Kligmana* na świnkach morskich (po 24 zwierzęta w grupach badanej i w kontrolnej) wykazano słaby potencjał uczulający na skórę 1,4-dichlorobenzenu (Bornatowicz i in. 1995).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Narażenie per os

Przeprowadzono badania, w których 1,4-dichlorobenzen podawano drogą pokarmową szczurom, myszom, królikom i psom. Szczegółowe zestawienie wyników badań oraz skutków narażenia (bez nowotworów) przedstawiono w tabeli 5. Narządami docelowymi działania 1,4-dichlorobenzenu były wątroba i nerki. Należy podkreślić różnice w toksyczności 1,4-dichlorobenzenu dla różnych gatunków zwierząt, a także dla samic i samców tego samego gatunku. Najbardziej wrażliwe na działanie 1,4-dichlorobenzenu były psy – wartość NOAEL 10 mg/kg mc. Wartość NOAEL w warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego u szczurów samców wynosiła 75 mg/kg mc./dzień, a u szczurów samic 18,8 ÷ 300 mg/kg mc. W 13-tygodniowym eksperymencie na myszach wyznaczono wartość NOAEL wynoszącą 337,5 mg/kg/mc./dzień. 2 letnie narażenie myszy na 1,4-dichlorobenzen w dawce 300 mg/kg mc./dzień powodowało: uszkodzenie komórek wątroby, zwiększenie liczby przypadków nefropatii oraz limfoidalnego rozrostu zuchwowych węzłów chłonnych u zwierząt obu płci, a u samców również zwiększenie liczby przypadków zmian rozrostowych w tarczycy (nie wyznaczono

wartości NOAEL), (*Bomhard* i in. 1987; 1988; EU RAR 2004; Hollingsworth i in. 1956; *Lake* i in. 1997; *Naylor, Stout* 1996; NTP 1987).

Szczury

W ramach programu NTP (1987) przeprowadzono dwa badania na szczurach F344 trwające 13 tygodni. W pierwszym dawki 1,4-dichlorobenzenu wynosiły: 300; 600; 900; 1200 lub 1500 mg/kg mc./dzień, w drugim: 37,5; 75; 150; 300 lub 600 mg/kg mc./dzień. W obu eksperymentach dawka 1,4-dichlorobenzenu 600 mg/kg mc./dzień stanowiła wartość NOAEL dla samic ze względu na działanie hepatologiczne i nefrotoksyczne. U samców w drugim eksperymencie 1,4-dichlorobenzen w dawce 600 mg/kg mc./dzień spowodował zmiany zwyrodnieniowe w korze nerek; za wartość NOAEL uznano dawkę 300 mg/kg mc./dzień. W pierwszym eksperymencie zmiany w nerkach (wielogniskowe uszkodzenia lub martwicę komórek nabłonka kanalików nerkowych) odnotowano już przy dawce 1,4-dichlorobenzenu wynoszącej 300 mg/kg mc./dzień, jednak należy podkreślić, że zmiany tego typu wystąpiły również w grupie kontrolnej.

W innym eksperymencie na samcach szczurów F344 1,4-dichlorobenzen podawany w dawce 150 mg/kg mc./dzień przez 13 tygodni spowodował istotne zwiększenie względnej masy wątroby i nerek. Wartość NOAEL w tym doświadczeniu wynosiła 75 mg/kg mc./dzień (*Lake* i in. 1997).

Zbliżone wyniki badań zamieszczono w niepublikowanych raportach firmy Bayer (*Bomhard* i in. 1987; 1988). W 13-tygodniowym eksperymencie 1,4-dichlorobenzen w dawce 75 mg/kg mc./dzień u szczurów F344 obu płci spowodował jedynie nieznaczne zwiększenie masy wątroby. Skutki działania nefrotoksycznego i hepatotoksycznego 1,4-dichlorobenzenu obserwowano u samców otrzymujących związek w dawce 300 mg/kg mc./dzień. U samic zwiększenie masy nerek obserwowano dopiero przy dawce 600 mg/kg mc./dzień. Na pod-

stawie wyników tego badania oraz wyników badania tych samych autorów prowadzonego przez 4 tygodnie (opisanego w rozdziale dotyczącym toksyczności ostrej i przedłużonej) ustalono wartość NOAEL dla samic szczurów na poziomie 300 mg/kg mc./dzień, natomiast dla samców szczurów dawkę 75 mg/kg mc./dzień przyjęto jako wartość LOAEL ze względu na zmiany obserwowane w eksperymencie 4-tygodniowym (EU RAR 2004).

Samicom szczura (po 10 zwierząt w grupie) podawano 1,4-dichlorobenzen zgłębnikiem do żołądka w dawkach: 18,8; 188 lub 376 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., przez 192 dni (łącznie 138 dawek), (*Hollingsworth* i in. 1956). Zwierzętom w grupie kontrolnej podawano nośnik (oliwę z dodatkiem gumy arabskiej). Przy największej dawce 1,4-dichlorobenzenu obserwowano zwiększenie średniej masy wątroby i nerek oraz niewielkie zmniejszenie średniej masy śledziony. W badaniu mikroskopowym wątroby wykazano ogniska martwicy. U zwierząt, którym podawano 1,4-dichlorobenzen w dawce 188 mg/kg mc./dzień wystąpiło niewielkie zwiększenie średniej masy wątroby i nerek. Dawka ta została uznana za wartość LOAEL i była podstawą ustalenia obowiązującej w Polsce wartości NDS (*Soćko, Czerczak* 2004). U zwierząt, którym podawano 1,4-dichlorobenzen w dawce 18,8 mg/kg mc./dzień nie zaobserwowano żadnych szkodliwych skutków działania badanej substancji (*Hollingsworth* i in. 1956).

Szczurom F344, samcom, podawano 1,4-dichlorobenzen w dawkach 150 lub 300 mg/kg mc./dzień, a samicom 300 lub 600 mg/kg mc./dzień przez 2 lata. U samców w obu narażanych grupach odnotowano zwiększenie liczby przypadków rozrostu nabłonka miedniczek nerkowych oraz mineralizacji kanalików w rdzeniu nerek, a przy większej dawce także ogniskowy rozrost nabłonka kanalików nerkowych. Zwiększenie liczby przypadków nefropatii w stosunku do grupy kontrolnej odnotowano w obu grupach narażanych samic (NTP 1987).

Myszy

Badania w programie NTP (1987) były przeprowadzone na myszach szczepu B6C3F1. Zmniejszenie masy ciała zwierząt obu płci i uszkodzenie komórek wątroby odnotowano już przy podawaniu 1,4-dichlorobenzenu w dawce 600 mg/kg mc./dzień przez 13 tygodni. Statystycznie istotne zmniejszenie liczby leukocytów obserwowano u samców otrzymujących 1,4-dichlorobenzen w dawce od 600 mg/kg mc./dzień i u samic od 1000 mg/kg mc./dzień. Przy dawce 1,4-dichlorobenzenu wynoszącej 337,5 mg/kg mc./dzień nie obserwowano zmian (wartość NOAEL). U myszy nie zaobserwowano działania nefrotoksycznego 1,4-dichlorobenzenu. U zwierząt obu płci uszkodzenie komórek wątroby (ogniska martwicze, kario-megalia, cytomegalia) i zmiany rozrostowe w żuchwowych węzłach chłonnych oraz zmiany rozrostowe w tarczycy i w najądrzach u samców obserwowano przy obu zastosowanych dawkach 1,4-dichlorobenzenu (300 lub 600 mg/kg mc./dzień) podawanych przez 2 lata. Odnotowano także zależne od dawki 1,4-dichlorobenzenu zwiększenie liczby przypadków nefropatii, większe u samców (NTP 1987).

Psy

Psom rasy Beagle (po 5 samic i samców w grupie) podawano 1,4-dichlorobenzen w kapsułkach żelatynowych w dawkach: 10; 50 lub 150 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., przez 52 tygodnie. Ze względu na przypadki padnięć zwierząt największą dawkę 1,4-dichlorobenzenu zmniejszono od 6-tygodniowego doświadczenia do 75 mg/kg mc./dzień. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami GLP. Przed rozpoczęciem badania, po około 6 miesiącach oraz bezpośrednio po zakończeniu eksperymentu przeprowadzono badania krwi i moczu, a przed eksperymentem i po nim badania oftalmoskopowe. Po zakończeniu narażenia oceniano: masę zwierząt, bezwzględną

i względną masę poszczególnych narządów (były to: nerki, wątroba, nadnercza, mózg, serce, jądra, przysadka, tarczyca i przytarczyca), przeprowadzono badania histopatologiczne tkanek pobranych z ponad 30 narządów (były to: wątroba, woreczek żółciowy, nerki, nadnercza, trzustka, śledziona, gruczoły ślinowe, przełyk, żołądek, dwunastnica, jelito cienkie, kątnica, okrężnica, odbytnica, tchawica, płuca, serce, skóra, mostek, węzły chłonne, mięśnie, rdzeń kręgowy, nerw kulszowy, aorta, mózg, przysadka, grasica, tarczyca, przytarczyca, oko, jajniki, macica, jądra, najądrza, prostata i pęcherz moczowy), (Naylor, Stout 1996).

U zwierząt, którym podawano 1,4-dichlorobenzen w dawce 10 mg/kg mc./dzień obserwowane zmiany były niewielkie i nieistotne statystycznie. Przy 2 większych dawkach związku obserwowano skutki jego działania przede wszystkim na wątrobę i nerki, ale również na inne narządy (szczegółowo skutki narażenia przedstawiono w tabeli 5.). Zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby odnotowano u zwierząt obu płci otrzymujących 1,4 dichlorobenzen w dawce 50 lub 150 mg/kg mc./dzień, przy czym zwiększenie masy względnej było istotne statystycznie ($p \leq 0,01$) we wszystkich grupach, a zwiększenie bezwzględnej masy wątroby było istotne tylko przy największej dawce (samce: $p \leq 0,01$; samice: $p \leq 0,05$). Na podstawie wyników badań histopatologicznych wątroby wykazano przerost komórek u wszystkich zwierząt, którym podawano 1,4-dichlorobenzen w dawce 50 lub 150 mg/kg mc./dzień. W tych samych grupach zwierząt odnotowano również zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nadnerczy i tarczycy, ale nie zaobserwowano zmian w badaniach histopatologicznych tych narządów. Napodstawie wyników badań hematologicznych i biochemicznych wykazano zmiany u zwierząt, którym podawano 1,4-dichlorobenzen w dawce 50 lub 150 mg/kg mc./dzień. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych dotyczyło przede wszystkim fosfatazy

alkalicznej, podczas gdy zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i gamma-glutamylotranspeptydazy było słabiej zaznaczone. Na podstawie wyników badań krwi zwierząt obu płci otrzymujących największą dawkę 1,4-dichlorobenzenu wykonanych po 6 miesiącach narażenia wykazano niewielką, odwracalną anemię. W badaniach moczu nie wykazano istotnych zmian u narażanych na 1,4-dichlorobenzen zwierząt (Naylor, Stout 1996).

Opisane wyniki badań Naylor i Stouta (1996) wzięli pod uwagę eksperci UE przy opracowywaniu oceny ryzyka dla 1,4-dichlorobenzenu i na podstawie jego wyników uznali, że wartość NOAEL dla psów wynosi 10 mg/kg mc./dzień (EU RAR 2004).

Wynikami tego samego badania posługiwała się EPA, wyznaczając dawkę referencyjną RfD 1,4-dichlorobenzenu. Za skutek krytyczny działania 1,4-dichlorobenzenu uznano rozrost komórek wątroby i przyjęto jako wartość dolnej grani-

cy 95% przedziału ufności dawki wyznaczającej BMDL₁₀ wynoszącej 9,06 mg/kg mc./dzień. Do obliczeń przyjęto łączny współczynnik niepewności $U_F = 300$ (jako iloczyn współczynników niepewności: 10 – ze względu na różnice osobnicze w populacji generalnej; 10 – dla różnic międzygatunkowych oraz 3 – współczynnik związany z oceną niepewności danych dotyczących działania substancji na rozrodczość). Uzyskana wartość RfD wynosi 0,03 mg/kg mc./dzień (EPA 2006).

Króliki

Królikom podawano 1,4-dichlorobenzen w dawce 500 lub 1000 mg/kg mc./dzień dożyłkowo (liczbę dni i podanych dawek zestawiono w tabeli 5.). W obu grupach narażanych zwierząt obserwowano: zmniejszenie masy ciała, osłabienie i drgawki oraz niewielki obrzęk wątroby z pojedynczymi ogniskami martwicy (Hollingsworth i in. 1956).

Tabela 5.

Skutki przewlekłego narażenia zwierząt na 1,4-dichlorobenzen drogą pokarmową

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawki, stężenia i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury F344, po 10 samców i 10 samic w grupie (pierwsze badanie)	300; 600; 900; 1200 lub 1500 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., 13 tygodni; (grupie kontrolnej podawano nośnik – olej kukurydziany)	<ul style="list-style-type: none"> - 300 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce: u większości zwierząt, które przeżyły 45 dni, stwierdzono wielogniskowe uszkodzenia lub martwicę komórek nabłonka kanalików nerkowych (LOAEL dla samców), zmiany te obserwowano także u zwierząt w grupie kontrolnej - ≥ 600 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce: istotne ($p < 0,01$) zmniejszenie przyrostu masy ciała • samice: przy dawce 600 mg/kg mc./dzień nie obserwowano zmian (NOAEL dla samic) - ≥ 900 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: <ul style="list-style-type: none"> - istotne ($p \leq 0,01$) zwiększenie masy wątroby - padło 1/10 samców i 2/10 samic - ≥ 1200 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: <ul style="list-style-type: none"> - miejscowe zwyrodnienia i martwica hepatocytów - zmiany zanikowe szpiku kostnego - zanik grudek chłonnych w śledzionie i w grasicy - martwica nabłonka jelita cienkiego oraz małżowin nosowych 	NTP 1987

cd. tab. 5.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawki, stężenia i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury F344, po 10 samców i 10 samic w grupie (drugie badanie)	37,5; 75; 150; 300 lub 600 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., 13 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • samce: <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie wydalania z moczem koproporfiryny (6-krotne, $p \leq 0,01$) i uroporfiryny (3-krotne, $p \leq 0,05$), parametrów tych nie badano w grupach zwierząt otrzymujących mniejsze dawki; w żadnej z narażanych grup nie obserwowano istotnego zwiększenia stężeń porfiryn w wątrobie - padło 5/10 samców • samice: <ul style="list-style-type: none"> - istotne ($p < 0,01$) zmniejszenie przyrostu masy ciała - zwiększenie wydalania koproporfiryny z moczem (2-krotne); parametru tego nie badano w grupach zwierząt otrzymujących mniejsze dawki; w żadnej z narażanych grup nie obserwowano istotnego zwiększenia stężeń porfiryn w wątrobie - padło 1/10 samic - 1500 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • padło 8/10 samców i 9/10 samic - 37,5; 75, 150 i 300 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce: nie obserwowano zmian zwyrodnieniowych w korze nerek (dawka 300 mg/kg m.c./dzień stanowi NOAEL dla samców) - 600 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce: zmiany zwyrodnieniowe w korze nerek (LOAEL dla samców) • samice: nie obserwowano zmian (NOAEL dla samic) 	NTP 1987
Szczury F344, samce, po 50 w grupie	150 lub 300 mg/kg mc., 5 dni/tydz., 103 tygodnie (grupie kontrolnej podawano nośnik – olej kukurydziany)	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 150 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie liczby przypadków rozrostu nabłonka miedniczek nerkowych (1/50 w grupie kontrolnej oraz 30/50 i 31/50 w grupach narażanych) • zwiększenie liczby przypadków (odpowiednio 4/50; 46/50 i 47/50) i stopnia mineralizacji kanalików rdzenia nerek - 300 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • ogniskowy rozrost nabłonka kanalików nerkowych 	NTP 1987
Szczury F344, samice, po 50 samic w grupie	300 lub 600 mg/kg mc., 5 dni/tydz., 103 tygodnie (grupie kontrolnej podawano nośnik – olej kukurydziany)	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 300 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie liczby przypadków nefropatii w stosunku do grupy kontrolnej (21/49 w grupie kontrolnej oraz 32/50 i 41/49 w grupach narażanych) - 600 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • mineralizacja kanalików rdzenia nerek (10/49 vs. 5/49 w grupie kontrolnej i 1/50 przy mniejszej dawce) 	NTP 1987
Szczury F34, samce ^{bd}	25; 75; 150 lub 300 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., 13 tygodni (grupie kontrolnej podawano nośnik – olej kukurydziany)	<ul style="list-style-type: none"> - 25 lub 75 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • nie obserwowano zmian (NOAEL = 75 mg/kg mc./dzień) - 150 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała ($p < 0,01$) • istotne zwiększenie względnej masy wątroby ($p < 0,01$) i nerek ($p < 0,001$) 	Lake i in. 1997

cd. tab. 5.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawki, stężenia i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury F344, samce i samice ^{bd.}	bd., 13 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> - 300 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała ($p < 0,05$) • istotne zwiększenie względnej masy wątroby ($p < 0,001$) i nerek ($p < 0,001$) • niewielkie zmiany rozrostowe w części centralnej zrazika wątroby - 75 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • nieznaczne zwiększenie masy wątroby u zwierząt obu płci - 150 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce: <ul style="list-style-type: none"> - kumulacja kropli hialinowych w komórkach nerek, zwiększenie wydalania z moczem białka, nefropatia kanalikowa z martwicą komórek i poszerzeniem światła kanalików • zwiększenie względnej masy nerek - 300 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce: przerost komórek wątroby u 2/5 zwierząt - 600 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie względnej masy nerek 	Bomhard i in. 1987; 1988
Szczury, samice, po 10 w grupie	18,8; 188 lub 376 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., przez 192 dni (łącznie 138 dawek), (grupie kontrolnej podawano nośnik – oliwę z dodatkiem gumy arabskiej)	<ul style="list-style-type: none"> - 18,8 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • nie obserwowano zmian - 188 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • niewielkie zwiększenie średniej masy wątroby i nerek • parametry hematologiczne narażanych zwierząt były w normie, nie stwierdzono nieprawidłowych form komórek szpiku kostnego - 376 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie średniej masy wątroby i nerek • niewielkie zmniejszenie średniej masy śledziony • w badaniu mikroskopowe wątroby wykazano ogniska martwicy 	Hollingsworth i in. 1956
Myszy B6C3F1, po 10 samców i 10 samic w grupie (pierwsze badanie)	600; 900; 1000; 1500 lub 1800 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., 13 tygodni (grupie kontrolnej podawano nośnik – olej kukurydziany)	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 600 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie masy ciała zwierząt obu płci (samce $p \leq 0,05$; samice $p \leq 0,01$) - uszkodzenie komórek wątroby – cytomegalia, kariomegalia, zmiany kształtu jądra (liczba przypadków i stopień ciężkości zmian były zależne od dawki) • samce: istotne zmniejszenie liczby leukocytów (o 34÷50% w ÷ poszczególnych grupach narażanych) - ≥ 900 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: zwiększenie stosunku masy wątroby do masy mózgu ($p \leq 0,01$) • samce: istotne zwiększenie stężenia cholesterolu w osoczu - ≥ 1000 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samice: istotne zmniejszenie liczby leukocytów (o 27% przy dawce 1000 mg/kg mc./dzień i o 33% przy 1500 mg/kg mc./dzień) - ≥ 1500 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: <ul style="list-style-type: none"> - zanik szpiku kostnego i śledziony z obniżeniem hematopoezy 	NTP 1987

cd. tab. 5.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawki, stężenia i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1, po 10 samców i 10 samic w grupie (drugie badanie)	84,4; 168,8; 337,5; 675 lub 900 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., 13 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> - zanik grudek chłonnych w śledzionie i zmiany martwicze w grasicy - padło 3/10 samców i 5/10 samic • samce: istotne zwiększenie stężenia triglicerydów i białka w osoczu - 1800 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: padło 7/10 samców i 9/10 samic <p>U badanych myszy nie obserwowano działania nefrotoksycznego w żadnej z badanych grup.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 84,4; 168,8 i 337,5 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • nie obserwowano zmian - 675 lub 900 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • rozrost komórek wątroby u zwierząt obu płci (zależne od dawki zarówno zwiększenie liczby zwierząt, u których stwierdzono zmiany – samce: 8/10 i 9/10; samice: 4/10 i 10/10, jak i stopień ciężkości zmian – minimalny do niewielkiego przy dawce 675 mg/kg mc./dzień oraz niewielki do średniego przy dawce 900 mg/kg mc./dzień) <p>U badanych myszy nie obserwowano działania nefrotoksycznego w żadnej z badanych grup.</p>	NTP 1987
Myszy B6C3F1, po 50 samców i 50 samic w grupie	300 lub 600 mg/kg mc., 5 dni/tydz., 103 tygodnie (grupie kontrolnej podawano nośnik – olej kukurydziany)	<ul style="list-style-type: none"> - samce i samice: <ul style="list-style-type: none"> • uszkodzenie komórek wątroby: ogniska martwicze, kariomegalia, cytomegalia – u samców poszczególne zmiany obserwowano u 0 ÷ 1/50 zwierząt w grupie kontrolnej i 35 ÷ 38/49 lub 37 ÷ 40/50 w grupach narażanych, u samic odpowiednio 0 ÷ 1/50; 4 ÷ 8/48 lub 27 ÷ 36/50) • zależne od dawki zwiększenie liczby przypadków nefropatii (zwyrodnienia nabłonka kanalików kory nerek, pogrubienia błony podstawnej kanalików i kłębuszków, wzrostu kolagenu śródmiąższowego) – większe u samców (6/50 w grupie kontrolnej oraz 12/50 i 15/47 w grupach narażanych) niż u samic (odpowiednio: 0/50, 3/47 i 3/46) limfoidalny rozrost zuchwowych węzłów chłonnych (samce: 1/46 w grupie kontrolnej oraz 12/41 i 10/47 w grupach narażanych; samice: 3/46 w grupie kontrolnej oraz 8/43 i 10/44 w grupach narażanych) - samce: zwiększenie liczby przypadków zmian rozrostowych w tarczycy (1/47 w grupie kontrolnej oraz 4/48 i 10/47 w grupach narażanych) i w jądrach (11/47 w grupie kontrolnej oraz 21/48 i 28/49 w grupach narażanych) 	NTP 1987
Myszy B6C3F, samce ^{bd}	300 lub 600 mg/kg mc., 5 dni/tydz., 103 tygodnie (grupie kontrolnej podawano nośnik – olej kukurydziany)	<ul style="list-style-type: none"> - 300 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • istotne zwiększenie względnej masy wątroby ($p < 0,001$) - 600 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • istotne zwiększenie względnej masy wątroby ($p < 0,001$) • zmiany rozrostowe w części centralnej zrazika wątroby 	Lake i in. 1997

cd. tab. 5.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawki, stężenia i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Króliki (obu płci): 7 (mniejsza dawka); 5 (większa dawka)	500 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz. przez 367 dni (razem podano 263 dawki); 1000 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz.; podano 92 dawki w ciągu 219 dni (grupa kontrolnej podawano nośnik – oliwę)	<ul style="list-style-type: none"> - 500 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie masy ciała, osłabienie i drgawki • niewielki obrzęk wątroby z pojedynczymi ogniskami martwicy • w badaniach hematologicznych nie stwierdzono zmian - 1000 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie masy ciała, osłabienie i drgawki • niewielki obrzęk wątroby z pojedynczymi ogniskami martwicy • część zwierząt padła (brak dokładniejszych danych) 	<i>Hollingsworth</i> i in. 1956
Psy Beagle, po 5 samców i 5 samic w grupie (GLP)	0 (grupa kontrolna); 10; 50 lub 150 ^a mg/kg mc./dzień, 5 dni/tydz., 52 tyg.; substancję podawano w kapsułkach	<ul style="list-style-type: none"> - 10 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce: <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie liczby trombocytów (nieistotne statystycznie) - ogniska zapalne w płucach (2/5) • samice: <ul style="list-style-type: none"> - przerost komórek wątroby (1/5) - wakuolizacja nabłonka kanalików zbiorczych nerek (1/5) - 50 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: <ul style="list-style-type: none"> - zależne od dawki statystycznie istotne zwiększenie względnej masy wątroby ($p \leq 0,01$) - zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej AP we krwi (u 5/5 samców, średnio 7,2-krotnie; u 5/5 samic, średnio 4,3 razy), (zwiększenie aktywności AP jest zależne od dawki i statystycznie istotne) - przerost komórek wątroby (u 5/5 samców i 5/5 samic) z depozytami pigmentów (u 2/5 samców i 1/5 samic) - zwiększenie masy nadnerczy: bezwzględnej (samce: 125%; samice: 135% w stosunku do grupy kontrolnej) oraz względnej (samce: 143%; samice: 138%) - zwiększenie masy tarczycy: bezwzględnej (samce: 118%; samice: 139% w stosunku do grupy kontrolnej) oraz względnej (samce: 133%; samice: 143%) – istotne statystycznie u samic • samce: zmniejszenie stężenia albumin we krwi • samice: <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie względnej masy nerek - wakuolizacja nabłonka kanalików zbiorczych nerek (1/5) - ogniska zapalne w płucach (1/5) - 150 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: <ul style="list-style-type: none"> - padło 2/5 samców (12. i 25. dnia) oraz 1/5 samic (24. dnia) – obserwowano zmniejszoną aktywność ruchową, wymioty, odwodnienie, wychudzenie; za przyczynę śmierci 2 zwierząt (samiec i samica) uznano zmiany zapalne w płucach, u samicy wystąpiły krwotoki w płucach i w węzłach chłonnych, u obu samców zaobserwowano samców przekrwienie jelita cienkiego, a ponadto u 1 z nich krwotok w jelicie cienkim - zmniejszenie przyrostu masy ciała w stosunku do grupy kontrolnej w pierwszym miesiącu eksperymentu 	<i>Naylor, Stout</i> 1996

cd. tab. 5.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawki, stężenia i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
		<ul style="list-style-type: none"> - zależne od dawki statystycznie istotne zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby (ok. 1,5-krotne; $p \leq 0,01$ z wyjątkiem zwiększenia bezwzględnej masy u samców – $p \leq 0,05$) - statystycznie istotne zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej AP u 2/5 samców, średnio 7,3 razy ($p < 0,05$) oraz u 4/4 samic, średnio 7,8 razy ($p < 0,01$) - przerost komórek wątroby (u 5/5 samców i 5/5 samic) z depozytami pigmentów (u 2/5 samców i 1/5 samic) - rozrost dróg żółciowych (u 1/5 samców i 1/5 samic) - zwiększenie masy nadnerczy: bezwzględnej (samce: 130%; samice: 141% w stosunku do grupy kontrolnej) oraz względnej (samce: 158%; samice: 153%) – zwiększenie masy względnej było istotne statystycznie u samic - zwiększenie masy tarczycy: bezwzględnej (samce: 123%; samice: 132% w stosunku do grupy kontrolnej) oraz względnej (samce: 149%; samice: 141%) - zmiany w śledzionie u 1/5 samców i 2/5 samic: zwiększona hematopoeza, proliferacja megakariocytów • samce: <ul style="list-style-type: none"> - zapalenie obszaru wrotnego wątroby (2/5) - zwiększenie stężenia gammaglutamylotranspeptydazy (nieistotne statystycznie) - wakuolizacja nabłonka kanalików zbiorczych nerek (1/5) - zmniejszenie stężenia albumin we krwi • samice: <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie liczby trombocytów we krwi (413,25 vs. 267 w grupie kontrolnej, $p < 0,05$) - zwiększone stężenie bilirubiny, glukozy i potasu we krwi, zmniejszone stężenie kreatyniny, albumin i cholesterolu - statystycznie istotne zwiększenie aktywności gamma glutamylotranspeptydazy GGT u 3/4 samic; średnio 2,6 razy ($p < 0,05$) oraz aminotransferazy alaninowej ALT u 3/4 samic; średnio 3,5 razy ($p < 0,05$) - zwiększenie względnej masy nerek i wakuolizacja nabłonka kanalików zbiorczych nerek (2/5) z odbarwieniem - zwiększenie bezwzględnej i względnej masy tarczycy - szpik kostny: rozrost układu czerwonekrwinkowego (1/5) - węzły chłonne, krezka i trzustka: odbarwienie i powiększenie - śledziona: ogniskowe powiększenie 	

Objaśnienia:

^{bd} – brak danych.^a – największą dawkę zmniejszono do 100 mg/kg mc./dzień w 3. tygodniu i do 75 mg/kg mc./dzień od 6. tygodnia.

Narażenie inhalacyjne

Skutki przewlekłego narażenia na 1,4-dichlorobenzen badano na szczurach i myszach. Szczegółowe warunki eksperymentów i ich wyniki przedstawiono w tabeli 6.

W 13-tygodniowym eksperymencie na szczurach F344 i myszach BDF1 (*Aiso* i in. 2005a) obserwowano działanie hepatotoksyczne 1,4-dichlorobenzenu u szczurów i myszy obu płci. U szczurów samców były również widoczne skutki działania toksycznego związku na nerki oraz zmiany hematologiczne. U myszy względna masa nerek również była istotnie większa, ale nie obserwowano istotnych zmian w nerkach. Zmiany te obserwowano w grupach zwierząt narażanych na 1,4-dichlorobenzen o stężeniach 1647 mg/m³ lub 3660 mg/m³. Biorąc pod uwagę zarówno uszkodzenia wątroby u myszy, jak i nerek u szczurów, autorzy badania ustalili wartość NOAEC wynoszącą 732 mg/m³.

W 2-letnim badaniu działania rakotwórczego 1,4-dichlorobenzenu przeprowadzonym przez Japan Bioassay Center Research (zgodnie z GLP), szczury F344 i myszy BDF1 narażano na pary substancji o stężeniach: 122; 458 lub 1830 mg/m³, 6 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 104 tygodnie (*Aiso* i in. 2005b; JBRC 1995; JISHA 1995). U zwierząt narażanych na 1,4-dichlorobenzen o najmniejszym stężeniu nie obserwowano żadnych zmian. U samic szczurów i u samców myszy narażonych na 1,4-dichlorobenzen o stężeniu 458 mg/m³ obserwowano zmiany w nabłonku nosa spowodowane działaniem drażniącym substancji. W grupach zwierząt narażonych na największe stężenie 1,4-dichlorobenzenu obserwowano działanie hepatotoksyczne, a u szczurów samców także nefrotoksyczne.

W EPA (2006), na podstawie obserwowanych zmian w nabłonku jamy nosowej zwie-

rząt, wyznaczono z zastosowaniem modelu *log probit* wartość dolnej granicy 95% przedziału ufności stężenia wyznaczającego BMCL10 wynoszącą 2,52 mg/m³. Przyjmując współczynniki niepewności U_F : 3 dla różnic międzygatunkowych i 10 dla wewnątrzgatunkowych w populacji generalnej (łącznie $U_F = 30$), uzyskano wartość stężenia referencyjnego $RfC = 0,08$ mg/m³ (*RfC* – *reference concentration*).

W 76-tygodniowym eksperymencie na szczurach Wistar u zwierząt obu płci narażanych na 1,4-dichlorobenzen o stężeniach 458 lub 3050 mg/m³ nie zaobserwowano zależnych od stężenia klinicznych objawów narażenia ani zmian w badaniach histopatologicznych w stosunku do grupy kontrolnej (w tym skutków działania drażniącego), wpływu narażenia na przeżywalność zwierząt lub na wyniki badań morfologicznych i biochemicznych krwi. Przy największym stężeniu obserwowano niewielkie, ale statystycznie istotne zwiększenie masy wątroby i nerek. U samców z tej grupy obserwowano zwiększenie stężenia koproporfiryny i białka w moczu – zmiany nie były istotne statystycznie, należy jednak podkreślić, że badania moczu wykonywano 5-krotnie w trakcie badania, ale za każdym razem tylko u 5 zwierząt z każdej narażanej grupy. Stężenie 1,4-dichlorobenzenu wynoszące 3050 mg/m³ przyjęto jako wartość LOAEC (*Riley* i in. 1980; *Loeser, Litchfield* 1983).

Analogiczne badanie przeprowadzono na myszach Swiss obu płci (po 75 zwierząt w grupie). Badanie przeprowadzono według tego samego schematu i oceniano takie same skutki jak w opisanym badaniu na szczurach, jedyna różnica polegała na skróceniu czasu eksperymentu do 57 tygodni. Nie odnotowano żadnych zmian u narażanych zwierząt w stosunku do grupy kontrolnej (*Riley* i in. 1980; *Loeser, Litchfield* 1983).

Tabela 6.
Skutki przewlekłego narażenia inhalacyjnego zwierząt na 1,4-dichlorobenzen

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawki, stężenia i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury F344, po 10 samców i 10 samic w grupie	0 (grupa kontrolna); 152,5; 335,5; 732; 1647 lub 3660 mg/m ³ (odpowiednio: 0; 25; 55; 120, 270 lub 600 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 13 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> - 152,5 i 335,5 mg/m³ <ul style="list-style-type: none"> • nie obserwowano zmian w stosunku do grupy kontrolnej - 732 mg/m³ <ul style="list-style-type: none"> • samce: <ul style="list-style-type: none"> - NOAEC dla działania toksycznego na nerki - zmiany hematologiczne: zmniejszenie stężenia hemoglobiny ($p < 0,01$) - zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby ($p < 0,05$) - 1647 mg/m³ • samce: <ul style="list-style-type: none"> - istotne zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby i nerek ($p < 0,01$) - uszkodzenia nerek: krople hialinowe w komórkach nabłonka kanalików proksymalnych, wałeczki ziarniste w świetle kanalików, martwica komórek kanalików proksymalnych, bazofilia cytoplazmatyczna ($p < 0,01$) - rozrost komórek w części centralnej zrazika wątroby - istotne zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, stężenia hemoglobiny i obniżenie hematokrytu ($p < 0,01$) - zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i fosfolipidów we krwi ($p < 0,01$) • samice: <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie bezwzględnej ($p < 0,05$) i względnej ($p < 0,01$) masy wątroby - zwiększenie stężenia albuminy we krwi ($p < 0,05$) - 3660 mg/m³ <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: istotne zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby i nerek ($p < 0,01$) • samce: <ul style="list-style-type: none"> - istotne zwiększenie bezwzględnej i względnej masy śledziony ($p < 0,01$) - rozrost komórek w części centralnej zrazika wątroby ($p < 0,01$) - uszkodzenia nerek: jw. oraz mineralizacja brodawek miedniczek nerkowych ($p < 0,01$) - istotne zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu, MCV i MCH ($p < 0,01$) - zwiększenie stężenia białka całkowitego, albuminy, cholesterolu całkowitego, fosfolipidów, azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi ($p < 0,01$) • samice: <ul style="list-style-type: none"> - rozrost komórek w części centralnej zrazika wątroby - zwiększenie stężenia białka całkowitego, albuminy, cholesterolu całkowitego, fosfolipidów we krwi ($p < 0,01$) 	Aiso i in. 2005a

cd. tab. 6.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawki, stężenia i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy BDF1, po 10 samców i 10 samic w grupie	0 (grupa kontrolna); 152,5; 335,5; 732; 1647 lub 3660 mg/m ³ (odpowiednio: 0; 25; 55; 120, 270 lub 600 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 13 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> - 152,5; 335,5 i 732 mg/m³ <ul style="list-style-type: none"> • nie obserwowano zmian w stosunku do grupy kontrolnej (stężenie 732 mg/m³ stanowi NOAEC dla działania toksycznego na wątrobę u samców) - 1647 mg/m³ <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: istotne zwiększenie względnej masy wątroby ($p < 0,01$) • samce: <ul style="list-style-type: none"> - istotne zwiększenie względnej masy nerek ($p < 0,01$) - rozrost komórek w części centralnej zrazika wątroby ($p < 0,01$) - zwiększenie aktywności aminotransferazy alani- nowej (ALT) we krwi ($p < 0,05$) - 3660 mg/m³ <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: <ul style="list-style-type: none"> - istotne zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby ($p < 0,01$) - istotne zwiększenie względnej masy nerek ($p < 0,01$) - rozrost komórek w części centralnej zrazika wątroby ($p < 0,01$) - zwiększenie stężenia we krwi białka całkowitego (samce: $p < 0,01$; samice: $p < 0,05$), azotu mocz- nikowego i aktywności ALT ($p < 0,01$) • samce: <ul style="list-style-type: none"> - martwica pojedynczych komórek wątroby, a u 2 zwierząt ogniska martwicy - zwiększenie stężenia aktywności aminotransfe- razy asparaginianowej (AST) we krwi ($p < 0,01$) 	<i>Aiso</i> i in. 2005a
Szczury F344, po 50 samców i 50 samic w grupie	0 (grupa kontrolna), 122; 458 lub 1830 mg/m ³ (odpo- wiednio: 0; 20; 75 lub 300 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 104 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> - 122 mg/m³ <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: nie obserwowano zmian w sto- sunku do grupy kontrolnej - 458 mg/m³ <ul style="list-style-type: none"> • samice: kuliste złoże kwasochłonne w komór- kach nabłonka węchowego (bardziej nasilone niż u zwierząt kontrolnych) - 1830 mg/m³ <ul style="list-style-type: none"> • samce: <ul style="list-style-type: none"> - znamiennie zmniejszona przeżywalność zwie- rząt (33/50 w grupie kontrolnej oraz 34/50, 29/50 i 18/50 odpowiednio w kolejnych grupach narażanych); przyczyną śmierci 11 zwierząt w tej grupie była przewlekła postępująca nefropa- tia (CPN), (w grupie kontrolnej 6 przypadków), 10 – białaczka (w grupie kontrolnej – 8) - zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby i nerek ($p < 0,01$) bez widocznych zmian makroskopowych - uszkodzenie nerek (mineralizacja broda- wek kanalików zbiorczych, rozrost nabłonka w miedniczkach nerkowych), ($p < 0,01$) - przerost komórek w centralnej części zrazika wątroby ($p < 0,05$) 	<i>Aiso</i> i in. 2005b; JBRC 1995; JISHA 1995

cd. tab. 6.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawki, stężenia i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy BDF1, po 50 samców i 50 samic w grupie	0 (grupa kontrolna), 122; 458 lub 1830 mg/m ³ (odpowiednio: 0; 20; 75 lub 300 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 104 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie stężenia cholesterolu, fosfolipidów, mocznika, kreatyniny i wapnia w osoczu oraz obniżenie hematokrytu • samice: <ul style="list-style-type: none"> - metaplazja gruczołów nosa nabłonkiem oddechowym oraz kuliste złoże kwasochłonne w komórkach nabłonka węchowego i nabłonka oddechowego nosa, z jednoczesnym zmniejszeniem liczby komórek węchowych w nabłonku węchowym ($p < 0,01$) - istotne ($p < 0,01$) zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby - zwiększenie stężenia bilirubiny, mocznika i potasu oraz zmniejszenie stężenia białka całkowitego w osoczu w tej grupie zwierząt - 122 mg/m³ <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: nie obserwowano zmian w stosunku do grupy kontrolnej - 458 mg/m³ <ul style="list-style-type: none"> • samce: istotnie zwiększona liczba przypadków metaplazji nabłonka węchowego i gruczołowego nosa ($p < 0,01$), (nie wystąpiła przy większej dawce) - 1830 mg/m³ <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: <ul style="list-style-type: none"> - niewielkie obniżenie przyrostu masy ciała (statystycznie istotne u samców – $p < 0,01$) - działanie hepatotoksyczne - istotne zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby ($p < 0,01$) oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AST, ALT, AP), aktywności LDH i stężenia cholesterolu we krwi - niewielkie miejscowe ogniska martwicy stwierdzono u 17/49 samców i u 8/49 samic (vs. odpowiednio 7/49 i 2/49 w grupie kontrolnej) • samce: <ul style="list-style-type: none"> - rozrost komórek w centralnej części zrazika wątroby u 34/49 samców ($p < 0,01$) - istotne zwiększenie względnej masy nerek ($p < 0,01$) • samice: <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie bezwzględnej ($p < 0,05$) i względnej ($p < 0,01$) masy nerek - istotnie zwiększona liczba przypadków metaplazji nabłonka węchowego jamy nosowej ($p < 0,01$) - zwiększenie masy jajników, zwiększenie liczby trombocytów, mocznika, białka całkowitego albuminy bilirubiny, wapnia w osoczu oraz obniżenie MCH i odsetka eozynofili 	Aiso i in. 2005b, JBRC 1995, JISHA 1995

cd. tab. 6.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawki, stężenia i czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, samce i samice, po 76-79 zwierząt w grupie	0 (grupa kontrolna), 458 lub 3050 mg/m ³ , 5 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 76 tyg., po 5 samców i 5 samic poddano badaniom sekcyjnym w 26-27. tygodniu 52 53. tygodniu i 76-77. tygodniu, a pozostałe zwierzęta po okresie zdrowienia w 112. tygodniu eksperymentu	<ul style="list-style-type: none"> - 458 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samice: istotne zwiększenie masy wątroby w 26. tyg. w stosunku do grupy kontrolnej oraz niewielkie zmiany rozrostowe hepatocytów (u 6 z 79 samic) po zakończeniu eksperymentu - 3050 mg/kg mc./dzień <ul style="list-style-type: none"> • samce i samice: niewielkie, ale istotne statystycznie w stosunku do grupy kontrolnej zwiększenie masy wątroby i nerek (brak zależności tego skutku od czasu narażenia) • samce: 1,2 ÷ 5,4-krotne zwiększenie poziomu koproporfiryny w moczu, w 27.; 40. i 52. tygodniu 2,9 ÷ 3,3-krotne zwiększenie stężenia białka w moczu, niewielkie zwiększenie (1,8-krotne) aktywności demetylazy aminopirynowej w wątrobie w 52. tygodniu (badania przeprowadzono tylko u 5 zwierząt z każdej grupy) <p>Stężenie to autorzy uznali za LOAEC. Nie zaobserwowano zależnych od dawki klinicznych objawów narażenia ani zmian w badaniach histopatologicznych w stosunku do grupy kontrolnej (w tym skutków działania drażniącego), wpływu narażenia na przeżywalność zwierząt lub na wyniki badań morfologicznych i biochemicznych krwi.</p>	Riley i in. 1980; Loeser, Litchfield 1983
Myszy Swiss, samce i samice, po 75 zwierząt w grupie	0 (grupa kontrolna), 458 lub 3050 mg/m ³ , 5 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 57 tygodni, następnie obserwacja przez 18-19 tygodni	Nie zaobserwowano żadnych zmian u narażonych zwierząt w stosunku do grupy kontrolnej.	Riley i in. 1980; Loeser, Litchfield 1983

Na podstawie przedstawionych wyników badań za skutki krytyczne narażenia inhalacyjnego na 1,4-dichlorobenzon należy uznać zmiany w nabłonku jamy nosowej spowodowane działaniem drażniącym substancji oraz działanie hepato- i nefrotoksyczne. Stężenie 1,4-dichlorobenzenu 122 mg/m³ (20 ppm) ustalone w eksperymencie na szczurach i myszach narażonych na działanie związku przez 2 lata

uznano za wartość NOAEC dla działania drażniącego na błonę śluzową nosa. U szczurów samic 1,4-dichlorobenzon o stężeniu 458 mg/m³ spowodował występowanie kulistych złogów kwasochłonnych w komórkach nabłonka węchowego, a u myszy samców istotnie zwiększoną liczbę przypadków metaplastyki nabłonka węchowego i gruczołowego nosa.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

1,4-Dichlorobenzon nie wykazywał działania mutagennego w teście mutacji powrotnych na bakteriiach *Salmonella Typhimurium* TA 98, TA

100, TA 1535, TA 1537, TA 1538 i *Escherichia Coli* WP2 *uvra*, zarówno bez aktywacji, jak i z aktywacją metaboliczną (Anderson 1976; Anderson, Hodge 1976; Anderson, Richardson 1976; Connor i in. 1985; Garrett i in. 1986;

Haworth i in. 1983; Jones, Fenner 1987; Klopman i in. 1985; Klopman, Kalos 1987; Lawlor; Haworth 1979; NTP 1987; Shimizu i in. 1983; Waters i in. 1982; Winker i in. 1993), w teście pośredniego gospodarza na *Salmonella* Typhimurium G46 (Urwin, Baldock 1975) ani w teście naprawy DNA na *Salmonella* Typhimurium TA 1535 (Ono i in. 1991; 1992). Niejednoznaczne wyniki uzyskano w testach na *Saccharomyces Cerevisiae* – statystycznie istotne zwiększenie częstości indukcji konwersji mitotycznej genu *trp-5* locus oraz mutacji genowych alleli *ilv-92* uzyskano w teście na *Saccharomyces Cerevisiae* D7 z aktywacją metaboliczną odpowiednio przy dawkach 1,4-dichlorobenzenu: 74 i 147 ug/ml (Paolini i in. 1998), a zwiększoną liczbę uszkodzeń DNA

w teście na *Saccharomyces Cerevisiae* D3 bez aktywacji (Waters i in. 1982), natomiast w innych badaniach nie stwierdzono działania mutagennego (Garrett i in. 1986; Klopman i in. 1985; Klopman, Kalos 1987).

Wyniki badań in vitro na hodowlach komórek ssaków zestawiono w tabeli 7. W zdecydowanej większości badań uzyskano wyniki ujemne. W teście kometowym na hepatocytach ludzkich i szczurzych oraz w teście mikrojądrowym na hodowlach komórek nerek człowieka i szczura uzyskano zależność skutku od dawki, ale przez brak informacji o uszkodzeniach i apoptozie komórek nie można ocenić wpływu cytotoksyczności 1,4-dichlorobenzenu na uzyskaną zależność (Robbiano i in. 1999).

Tabela 7.

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego 1,4-dichlorobenzenu in vitro na komórkach ssaków

System testowy	Wynik		Piśmiennictwo
	bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
Nieplanowa synteza DNA			
Komórki HeLa	-	-	<i>Pirovano, Milone 1986a</i>
Limfocyty ludzkie	-	-	<i>Perocco 1983</i>
Pęknięcia nici DNA (test elucji alkalicznej)			
Hepatocyty szczura	-	nb.	<i>Canonero i in. 1997</i>
Hepatocyty ludzkie	-	nb.	<i>Canonero i in. 1997</i>
Pęknięcia nici DNA (test kometowy)			
Hepatocyty szczura	+	nb.	<i>Robbiano i in. 1999</i>
Hepatocyty ludzkie	+	nb.	<i>Robbiano i in. 1999</i>
Wymiany chromatyd siostrzanych			
Komórki jajnika chomika chińskiego (CHO)	-	-	<i>Galloway i in. 1987</i>
Aberracje chromosomowe			
Komórki jajnika chomika chińskiego (CHO)	-	-	<i>Galloway i in. 1987</i>
Komórki płuc chomika chińskiego (CHL)		nb.	<i>Ishidate i in. 1988</i>
Limfocyty ludzkie	-	nb.	<i>Pirovano, Milone 1987</i>
Test mikrojądrowym			
Hepatocyty szczura	(+)	nb.	<i>Canonero i in. 1997</i>
Hepatocyty ludzkie	-	nb.	<i>Canonero i in. 1997</i>

cd. tab. 7.

System testowy	Wynik		Piśmiennictwo
	bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
Komórki nerek szczura	+	nb.	<i>Robbiano</i> i in. 1999
Komórki nerek ludzkie	+	nb.	<i>Robbiano</i> i in. 1999
Mutacje genowe			
Komórki płuc chomika chińskiego (V79), <i>hprt</i> locus	-	-	<i>Pirovano, Milone</i> 1986b
Komórki jajnika chomika chińskiego (CHO), <i>hprt</i> locus	-	-	<i>Den Boer</i> i in. 1986a; <i>Loveday</i> 1989
Komórki jajnika chomika chińskiego (CHO), <i>hprt</i> locus	±	±	<i>Tegethoff</i> i in. 2000
Komórki chłoniaka myszy (L5178Y), <i>tk</i> locus	±	±	<i>McGregor</i> i in. 1988
Transformacje nowotworowe			
Komórki myszy (BALB/3T3)	-	nb.	<i>Den Boer, Hoorn</i> 1986b

Objaśnienia:

- + – wynik dodatni
- (+) – wynik słabo dodatni
- ± – wynik niejednoznaczny
- – wynik ujemny
- nb. – nie badano.

Wyniki badań *in vivo* zestawiono w tabeli 8. Podobnie jak w opisanych badaniach *in vitro*, również w badaniach *in vivo* w większości eksperymentów uzyskano wyniki negatywne.

W osoczu 3 ochotników, których narażano inhalacyjnie na 1,4-dichlorobenzen o stężeniu około $14,5 \div 17 \text{ mg/m}^3$ ($2,4 \div 2,8 \text{ ppm}$) przez 1 h, nie stwierdzono zwiększonej ilości adduktów z DNA – próbki krwi pobrano 3-krotnie: przed narażaniem, bezpośrednio po zakończeniu narażenia oraz po 1 h od momentu zakończenia narażenia (*Tian* 2001a).

O możliwości powstawania adduktów z DNA świadczy wynik tylko jednego badania na myszach, samcach BALB/c, przy czym wynik dodatni uzyskano jedynie po 22 h od jednorazowego dootrzewnowego podania [^{14}C]-1,4-dichlorobenzenu. Zarówno po 72 h od podania dootrzewnowego, jak i po podaniu substancji

drogą pokarmową, wyniki były ujemne (*Lattanzi* i in. 1989).

Dodatknie wyniki uzyskano w teście mikrojądrowym, w 2 eksperymentach przeprowadzonych na szczurach S-D, samcach (*Robbiano* i in. 1999) i myszach NMRI obu płci (*Mohtashamipur* i in. 1987), którym podano substancję dootrzewnowo. Jednak pozostałe wyniki testu mikrojądrowego przeprowadzonego na myszach różnych szczepów i różnymi drogami podania były negatywne, pomimo zastosowania większych dawek 1,4-dichlorobenzenu (*Herbold* 1986; 1988; *Morita* i in. 1997; NTP 1987; *Tegethoff* i in. 2000).

Wyniki pozytywne lub słabo pozytywne uzyskano w części badań pęknięć pojedynczej nici DNA testem kometowym (*Brendler-Schwaab* 2002; *Robbiano* i in. 1999; *Sasaki* i in. 1997).

Tabela 8.
Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego 1,4-dichlorobenzenu in vivo

Gatunek, system testowy	Droga narażenia, dawka/stężenie	Wynik	Piśmiennictwo
Addukty z DNA			
Człowiek; osocze (3 ochotników)	inhalacja 2,4-2,8 ppm, 1 h	-	<i>Tian 2001a</i>
Szczury, samce F344; wątroba	dootrzewnowo 600 mg/kg mc., 1 raz	-	<i>Tian 2001b</i>
Szczury, samce Wistar; wątroba, nerki, płuca, żołądek	dootrzewnowo [¹⁴ C]-1,4-dichlorobenzen 127 uci/kg mc., 1 raz	-	<i>Lattanzi i in. 1989</i>
Myszy, samce BALB/c; wątroba, nerki, płuca, żołądek	dootrzewnowo [¹⁴ C]-1,4-dichlorobenzen 127 uci/kg mc., 1 raz	+	<i>Lattanzi i in. 1989</i>
Szczury, samce F344; nerki	dożoładkowo 300 mg/kg mc./dzień 5 dni/tydz., 13 tygodni	-	<i>Umemura i in. 2000</i>
Nieplanowa synteza DNA			
Szczury F344 obu płci; nerki	dootrzewnowo 1000 mg/kg mc., 1 raz	-	<i>Sherman i in. 1998</i>
Myszy B6C3F1 obu płci; nerki	dootrzewnowo 1000 mg/kg mc., 1 raz	-	<i>Sherman i in. 1998</i>
Pęknięcia nici DNA (test kometowy)			
Szczury, samce S-D; nerki	dootrzewnowo 250 mg/kg mc., 1 raz / 167 mg/kg mc., 3 razy	(+)	<i>Robbiano i in. 1999</i>
Szczury S-D obu płci; nerki	dootrzewnowo 2000 mg/kg mc., 1 raz	(+) F	<i>Brendler-Schwaab 2002</i>
Myszy, samce CD-1; wątroba, śledziona	dootrzewnowo 2000 mg/kg mc., 1 raz	± M	<i>Sasaki i in. 1997</i>
Myszy, samce CD-1; płuca, nerki, szpik kostny	dootrzewnowo 2000 mg/kg mc., 1 raz	+	<i>Sasaki i in. 1997</i>
Szczury Alderley Park; szpik kostny	inhalacja 682 ppm, 2 h	-	<i>Anderson, Richardson 1976</i>
Szczury Alderley Park; szpik kostny	inhalacja 500 ppm, 5 h/dzień, 5 dni/tydz., 13 tygodni	-	<i>Anderson, Richardson 1976</i>
Test mikrojądrowy			
Szczury, samce S-D; komórki nerek	dootrzewnowo 250 mg/kg mc., 1 raz / 167 mg/kg mc., 3 razy	+	<i>Robbiano i in. 1999</i>
Myszy NMRI obu płci; komórki szpiku kostnego	dootrzewnowo 355 mg/kg mc., 2 razy	+	<i>Mohtashamipur i in. 1987</i>
Myszy NMRI obu płci; komórki szpiku kostnego	dootrzewnowo 2000 mg/kg mc., 1 raz / 355 mg/kg mc., 2 razy	-	<i>Herbold 1986; 1988; Tegethoff i in. 2000</i>
Myszy B6C3F1 obu płci; komórki krwi obwodowej	dożoładkowo 1800 mg/kg mc./dzień 5 dni/tydz., 13 tygodni	-	NTP 1987
Myszy CD-1 obu płci; komórki krwi obwodowej	dożoładkowo 2000 mg/kg mc., 2 razy	-	<i>Morita i in. 1997</i>
Myszy CD-1 obu płci; komórki krwi obwodowej	dootrzewnowo 1600 mg/kg mc., 2 razy		<i>Morita i in. 1997</i>
Test dominujących mutacji letalnych			
Myszy, samce CD-1	inhalacja 75; 225; 450 ppm 6 h/dzień, 5 dni	-	<i>Anderson, Hodge 1976</i>
Mutacje letalne recesywne związane z płcią			
<i>Drosophila melanogaster</i> , samce; komórki rozrodcze	inhalacja 0; 6000; 15600 ppm/h	-	<i>Valencia 1982</i>

Objaśnienia:

+ – wynik dodatni; (+) – wynik słabo dodatni; ± – wynik niejednoznaczny;

- – wynik ujemny; F – samice; M – samce.

Eksperti UE stwierdzili, że 1,4-dichlorobenzen nie wykazuje istotnego potencjału genotoksycznego (EU RAR 2004).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

W piśmiennictwie są opisane pojedyncze przypadki białaczki u osób narażonych na mieszaninę izomerów dichlorobenzenu, w której zawartość 1,4-dichlorobenzenu wynosiła około 15%. Ostrą białaczkę mieloblastyczną stwierdzono u pracownika, który stosował tę mieszaninę do mycia części urządzeń elektrycznych w latach 1940-1950. Drugi opisywany przypadek dotyczył przewlekłej białaczki limfatycznej u kobiety, która była narażona niezawodowo na tę mieszaninę – stosowała ją do prania odzieży w ilości 1 ÷ 2 litrów rocznie przez wiele lat (*Girard i in.* 1969). Brak jest innych doniesień wskazujących na możliwość rakotwórczego działania 1,4-dichlorobenzenu na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Rakotwórcze działanie 1,4-dichlorobenzenu badano w eksperymentach na szczurach i myszach po ich narażeniu drogami pokarmową i inhalacyjną. W badaniach NTP (1987) po podaniu dożołądkowym 1,4-dichlorobenzenu obserwowano głównie nowotwory wątroby u myszy obu płci oraz gruczolakoraki kanalików nerek u szczurów samców. Najbardziej istotnymi zmianami nowotworowymi w eksperymencie inhalacyjnym były u myszy obu płci nowotwory wątroby (raki i gruczolaki wątrobowokomórkowe, mięsaki histiocytarne wątroby), (*Aiso i in.* 2005b; JBRC 1995; JISHA 1995).

W ramach badań NTP (1987) przeprowadzono 2-letnie eksperymenty na szczurach F344, którym podawano substancję dożołądkowo (dawki 1,4-dichlorobenzenu: 150 lub 300 mg/kg mc./dzień w przypadku szczurów samców oraz 300 lub 600 mg/kg mc./dzień dla szczurów samic i myszy obu płci, narażenie 5 dni/tydz.,

103 tygodnie – warunki badania opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym toksyczności przewlekłej).

U szczurów samców zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie liczby przypadków gruczolakoraka z komórek kanalików nerkowych w obu narażanych grupach – 3/50 w dawce 150 mg/kg mc./dzień i 7/50 w dawce 300 mg/kg mc./dzień vs. 1/50 w grupie kontrolnej (zwiększenie statystycznie istotne przy większej dawce). Nie odnotowano zwiększenia liczby przypadków nowotworów wątroby u samców. U narażanych samic nie obserwowano zwiększenia liczby przypadków nowotworów złośliwych (NTP 1987).

U narażanych myszy obu płci obserwowano zwiększenie liczby przypadków nowotworów wątroby. Statystycznie istotne zwiększenie liczby przypadków raka wątrobowokomórkowego miało miejsce u zwierząt, którym podawano 1,4-dichlorobenzen w dawce 600 mg/kg mc./dzień, zarówno u narażanych samców (14/50 w grupie kontrolnej oraz 11/49 i 32/50 odpowiednio przy dawkach 300 i 600 mg/kg mc./dzień), jak i u samic (odpowiednio: 5/50, 5/48 i 19/50). Gruczolaki wątrobowokomórkowe wystąpiły odpowiednio u: 5/50 (grupa kontrolna), 13/49 i 16/50 samców oraz 10/50 (grupa kontrolna), 6/48 i 21/50 samic. U 4 samców z grupy narażanej na 1,4-dichlorobenzen w większej dawce stwierdzono wątrobiaka zarodkowego – wszystkie przypadki wystąpiły jedynie u zwierząt, u których jednocześnie stwierdzono raka wątrobowokomórkowego. Ponadto u samców stwierdzono zwiększenie łącznej liczby łagodnych i złośliwych guzów chromochłonnych nadnerczy (0/47 w grupie kontrolnej, 2/48 i 4/49 w grupach narażanych zwierząt, (NTP 1987).

W 2-letnich badaniach działania rakotwórczego 1,4-dichlorobenzenu przeprowadzonych przez Japan Bioassay Center Research szczury F344 i myszy BDF1 (po 50 samców i samic w grupie) narażano na pary substancji o stężeniach: 0 (grupa kontrolna); 20; 75 lub

300 ppm (odpowiednio: 0; 122; 458 lub 1830 mg/m³), 6 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 104 tygodnie. Badania przeprowadzono zgodnie z GLP (*Aiso* i in. 2005b; JBRC 1995; JISHA 1995).

U szczurów samic odnotowano zwiększenie liczby przypadków gruczolaka z komórek C (2/50 w grupie kontrolnej oraz 7/50; 9/50 i 6/50 w grupach narażanych – zwiększenie było istotne tylko w grupie narażanej na 1,4-dichlorobenzen o stężeniu 458 mg/m³) oraz zależne od stężenia, ale nieistotne statystycznie, zwiększenie liczby przypadków guzów chromochłonnych (2/50 w grupie kontrolnej oraz 4/50; 6/50 i 5/50 w grupach narażanych), (*Aiso* i in. 2005b; JBRC 1995; JISHA 1995).

U szczurów samców wystąpiło zależne od stężenia zwiększenie liczby przypadków białaczki mononuklearnej – 9/50 w grupie kontrolnej oraz kolejno: 14/50; 10/50; 13/50 w grupach narażanych. Trend był istotny statystycznie według testu Peto (*Aiso* i in. 2005b; JBRC 1995; JISHA 1995).

U myszy obu płci stwierdzono istotne zwiększenie liczby przypadków raka wątrobowokomórkowego w grupach narażanych na 1,4-dichlorobenzen w największym stężeniu (samce: 12/49; 17/49; 16/50 i 38/49; samice: 2/50; 4/50; 2/49 i 41/50 odpowiednio w grupie kontrolnej i w grupach narażanych na 1,4-dichlorobenzen o stężeniach: 122; 458 lub 1830 mg/m³), u samców z tej grupy stwierdzono też istotne zwiększenie liczby przypadków mięsaka histiocytarnego wątroby. Ponadto u samców obserwowano zależne od stężenia zwiększenie liczby przypadków złośliwego chłoniaka, ale był on istotny statystycznie tylko w grupie narażanej na substancję o stężeniu 458 mg/m³. U samic istotne zwiększenie liczby przypadków gruczolaka wątrobowokomórkowego odnotowano we wszystkich narażanych grupach, ponadto widoczne było zwiększenie łącznej liczby przypadków oskrzelikowych i pęcherzykowych gruczolakoraków i raków (*Aiso* i in. 2005b; JBRC 1995; JISHA 1995).

W dwóch pozostałych badaniach inhalacyjnych, w których oceniano rakotwórczość

1,4-dichlorobenzenu, nie stwierdzono zwiększenia liczby przypadków nowotworów u narażanych zwierząt (szczury Wistar, myszy Swiss), jednak w obu eksperymentach czas narażenia był krótszy niż 2 lata (*Riley* i in. 1980; *Loeser, Litchfield* 1983). Warunki badań zostały opisane w rozdziale dotyczącym toksyczności przewlekłej.

1,4-Dichlorobenzen ma ustaloną prawnie zharmonizowaną klasyfikację w UE i został zaklasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii 2. według kryteriów rozporządzenia CLP, czyli substancja co do której podejrzewa się, że jest rakotwórcza dla człowieka, ale informacje dotyczące działania na ludzi i wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach nie są wystarczająco przekonujące, żeby umieścić substancję w kategorii 1.A lub 1.B (rozporządzenie WE nr 1272/2008). Eksperti SCOEL zaliczyli 1,4-dichlorobenzen do substancji rakotwórczych grupy D, czyli do substancji działających progowo i nie wykazujących działania genotoksycznego (SCOEL 2014). Eksperti IARC uznali dowody rakotwórczego działania 1,4-dichlorobenzenu na ludzi za niewystarczające, natomiast na podstawie wystarczających dowodów u zwierząt zaklasyfikowali 1,4-dichlorobenzen do grupy 2.B, czyli do substancji przypuszczalnie rakotwórczych u ludzi (IARC 1982; 1999).

Działanie na rozrodczość

Działanie na rozrodczość u ludzi

Nie stwierdzono żadnych zmian klinicznych ani anemii u noworodka, którego matka przynależała do regularnego spożywania w okresie ciąży środka zapachowego do toalet zawierającego 1,4-dichlorobenzen. Ilość spożywanej dziennie substancji oszacowano na 5 ÷ 10 g (*Campbell, Davidson* 1970).

Działanie na rozrodczość u zwierząt

W badaniach dwupokoleniowych na szczurach narażanych *per os* lub drogą inhalacyjną

na 1,4-dichlorobenzen nie stwierdzono wpływu związku na funkcje rozrodcze zwierząt. Na podstawie wyników najnowszych badań na szczurach i myszach, samcach, którym podawano 1,4-dichlorobenzen drogą podskórną lub dootrzewnową, wykazano wpływ substancji na zahamowanie spermatogenezy, ale w badaniach histopatologicznych nie wykazano znacznych uszkodzeń jąder i najądrzy. Na podstawie wyników większości przeprowadzonych badań można stwierdzić, że 1,4-dichlorobenzen nie działa embriotoksycznie, fetotoksycznie ani teratogennie w dawkach nietoksycznych dla matek.

W badaniu dwupokoleniowym szczury Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie na pary 1,4-dichlorobenzenu o stężeniach: 0 (grupa kontrolna); 403; 1287 lub 3282 mg/m³ (odpowiednio: 0; 66; 211 lub 538 ppm), 6 h/dzień, 7 dni/tydz. Narażanie rozpoczęto 10 tygodni przed kojarzeniem, a zakończono po laktacji (z wyjątkiem przerwy od 19. dnia ciąży do 5. dnia po porodzie). Objawy toksyczne u potomstwa (istotne zmniejszenie masy ciała noworodków, zwiększenie śmiertelności okołoporodowej, zmniejszenie wielkości miotów i liczby żywych płodów w miocie) obserwowano tylko w przypadku zwierząt, których rodzice byli narażeni na substancję w największym stężeniu, przy którym u dorosłych osobników występowały skutki narażenia. Nie odnotowano zmian makroskopowych narządów, histologicznych zmian w jajnikach i jądrach ani zmian rozwojowych u potomstwa. Stężenie 1287 mg/m³ stanowi w tym badaniu wartość NOAEC dla potomstwa (Neeper-Bradley 1989; Tyl, Neeper-Bradley 1989).

W dwupokoleniowym badaniu na szczurach Sprague-Dawley (po 24 w grupie) rodzicom szczurom podawano zgłębnikiem do żołądka 1,4-dichlorobenzen w dawkach: 0 (grupa kontrolna); 30; 90 lub 270 mg/kg mc./dzień, 7 dni/tydz. Samce narażano przez 77 dni, a samice przez 14 dni przed kojarzeniem, narażanie kończono 21. dnia po rozwiązaniu. Nie zaobserwowano

wpływu narażenia na funkcje rozrodcze i płodność szczurów F0 i F1 (NOAEL = 270 mg/kg mc./dzień). Negatywne skutki u noworodków obserwowano już w grupie otrzymującej związek w dawce 90 mg/kg mc./dzień – istotne ($p < 0,05$) zwiększenie liczby przypadków śmierci zwierząt w wieku do 1 ÷ 4 dni w pokoleniu F1/F2 i niewielkie zmiany behawioralne. Zmiany były jeszcze wyraźniej zaznaczone w grupie otrzymującej największą dawkę 1,4-dichlorobenzenu – dodatkowo u noworodków obserwowano istotne zmniejszenie masy ciała i opóźnienie otwarcia oczu. Na tej podstawie wyznaczono wartość NOAEL 30 mg/kg mc./dzień dla toksyczności rozwojowej (Bornatowicz i in. 1994).

1,4-Dichlorobenzen podawany szczurom (podskórnie) lub myszom (dootrzewnowo) powodował zmniejszenie liczby plemników i ich zmiany morfologiczne oraz wykazywał skutek androgenny u szczurów Slc:Wistar i myszy Crlj:CD(ICR). Grupom liczącym po 8 samców podawano 1,4-dichlorobenzen w dawkach: 0 (grupa kontrolna); 100; 200 lub 400 mg/kg mc./dzień, 4-5 dni/tydz. Szczury narażano przez 8 tygodni (łącznie 37 dawek), myszy przez 2 lub 6 tygodni (łącznie 11 lub 29 dawek). U obu gatunków zwierząt z grup, którym podawano 1,4-dichlorobenzen w dawce 200 lub 400 mg/kg mc./dzień, obserwowano zależne od dawki, istotne ($p < 0,01$) zmniejszenie liczby plemników w nasieniu. Na podstawie wyników badań histopatologicznych nie wykazano znacznych uszkodzeń jąder i najądrzy u narażanych zwierząt. Stężenie testosteronu w osoczu nie było istotnie zmienione w stosunku do grupy kontrolnej. Jednorazowe dootrzewnowe wstrzyknięcie szczurom 1,4-dichlorobenzenu w dawce 800 mg/kg mc. powodowało zmniejszenie ruchliwości i istotne zwiększenie zmian morfologicznych plemników ($p < 0,01$), (Takahashi i in. 2011).

W eksperymencie na szczurach CD ciężarnym samicom (13-17 zwierząt w grupie) podawano zgłębnikiem do żołądka 1,4-dichlorobenzen w oleju kukurydzianym w dawkach:

0 (grupa kontrolna); 250; 500 lub 750 mg/kg mc./dzień, od 6. do 15. dnia ciąży. W 21. dniu eksperymentu średnia masa płodów była istotnie mniejsza tylko w grupie, w której matki otrzymywały największą dawkę substancji ($p < 0,01$). Nie obserwowano działania embriotoksycznego lub fetotoksycznego 1,4-dichlorobenzenu ani zwiększenia liczby przypadków wad wrodzonych narządów wewnętrznych i układu kostnego w stosunku do grupy kontrolnej. Dodatkowe żebra obserwowano u płodów, matkom którym podawano 1,4-dichlorobenzen w dawkach: 500; 750 lub 1000 mg/kg mc./dzień (odpowiednio: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,01$), a łączna liczba anomalii szkieletowych była istotnie większa w dwóch ostatnich grupach ($p < 0,01$), (Giavini i in. 1986).

Samicom szczura Wistar podawano paszę zawierającą 25 ppm 1,4-dichlorobenzenu w okresie ciąży i laktacji (przez 42 dni – od 1. dnia ciąży do 21. dnia po porodzie). Dzienna dawka 1,4-dichlorobenzenu wynosiła około 2 mg/kg mc. Nie zaobserwowano objawów toksycznego działania substancji u matek ani żadnych istotnych zmian u potomstwa, z wyjątkiem zwiększenia masy grasicy u 6-tygodniowych samic, ale dojrzewanie płciowe samic nie było opóźnione (Makita 2004; 2005; 2008).

W badaniach przeprowadzonych dla ICI Ltd. na ciężarnych samicach szczurów Alderley-Park (po 20 zwierząt w grupie), które narażano na pary 1,4-dichlorobenzenu o stężeniach: 458; 1220 lub 3100 mg/m³ (75; 200; 508 ppm) od 6. do 15. dnia ciąży, nie obserwowano działania toksycznego związku na matki ani skutków działania embriotoksycznego, fetotoksycznego lub teratogennej substancji (Hodge i in. 1977). Nie zaobserwowano działania fetotoksycznego ani teratogennej u szczurów Sprague-Dawley, których matkom podawano 1,4-dichlorobenzen dożołądkowo od 6. do 15. dnia ciąży w dawkach: 50; 100 lub 200 mg/kg mc./dzień (Ruddick i in. 1983).

Ciężarne samice królika New Zealand White (po 29-30 w grupie) narażano na 1,4-dichlorobenzen o stężeniach: 0 (grupa kontrolna); 610; 1830 lub 4880 mg/m³ (0; 100; 300 lub 800 ppm) 6 h/dzień, od 6. do 18. dnia ciąży. Niewielkie skutki toksycznego działania 1,4-dichlorobenzenu na matki były widoczne w grupie narażanej na największe stężenie (istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała od 6. do 8. dnia ciąży). Nie stwierdzono działania fetotoksycznego ani teratogennej substancji (Hayes i in. 1985).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W środowisku pracy 1,4-dichlorobenzen wchłania się przede wszystkim drogą oddechową, ale oceniono, że może również ulegać wchłanianiu przez skórę.

W badaniu na 7 ochotnikach narażanych na 1,4-dichlorobenzen o stężeniu około 15,2 mg/m³ (2,5 ppm) przez 1 h retencja w płucach wynosiła 46 ÷ 67% (średnio 56 ± 9%), a oszacowana ilość substancji wchłoniętej z płuc wynosiła 1,3 ÷ 4,7 mg (średnio 3,1 ± 1,2 mg). U ochotników średnie stężenie 1,4-dichlorobenzenu w osoczu

bezpośrednio po zakończeniu narażenia inhalacyjnego wynosiło 34,8 ± 11,7 ng/l, a w próbach pobranych po 1 h od zakończenia narażenia 10,8 ± 6,4 ng/l. Wyznaczone w eksperymencie stałe szybkości rozmieszczenia i eliminacji 1,4-dichlorobenzenu wskazują, że większość substancji wchłoniętej z płuc do krwi rozmieszcza się następnie w tkankach (Yoshida i in. 2002b).

Nie są dostępne ilościowe badania wchłaniania 1,4-dichlorobenzenu przez skórę. Zostały obliczone, z zastosowaniem modeli matematycznych, następujące wartości szybkości wchłaniania 1,4-dichlorobenzenu przez

skórę (Fl) przy założeniu kontaktu z nasyconym roztworem substancji:

- 0,1840 mg/cm²/h (*Fiserova-Bergerova* i in. 1990)
- 0,028 mg/cm²/h (*Kupczewska-Dobecka* i in. 2010)
- 0,0046 mg/cm²/h (*Guy, Potts* 1992; 1995).

W przypadku narażenia dłoni i przedramion (2000 cm²) na nasycony roztwór wodny 1,4-dichlorobenzenu przez 1 h, ilość wchłoniętej substancji wynosi odpowiednio: 368; 53; 9,2 mg.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w populacji generalnej wykazano obecność 1,4-dichlorobenzenu we krwi, tkance tłuszczowej oraz w mleku matek karmiących (*Hill* i in. 1995; *Jan* 1983; *Mes* i in. 1986; *Morita* i in. 1975; *Morita, Ohi* 1975). Średnie stężenie 1,4-dichlorobenzenu we krwi oznaczone w badaniu 1000 dorosłych osób w USA wynosiło 2,1 µg/l, a mediana 0,33 µg/l (*Hill* i in. 1995). Średnie stężenie 1,4-dichlorobenzenu zmierzone w 6 próbach krwi pobranych od mieszkańców Tokio (nienarażonych zawodowo na 1,4-dichlorobenzen) wynosiło 9,5 µg/l, a średnie stężenie w 34 próbach tkanki tłuszczowej wynosiło 2,3 µg/g (*Morita* i in. 1975; *Morita, Ohi* 1975). Mniejsze stężenia 1,4-dichlorobenzenu w tkance tłuszczowej zmierzono w badaniu jugosłowiańskim – średnio 0,146 µg/g (*Jan* 1983).

Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że substancja wchłania się drogą pokarmową i inhalacyjną, ale lepiej drogą pokarmową (szczury 72%, myszy 71%) niż oddechową (szczury 59%, myszy 25 ÷ 33%). Maksymalne stężenie we krwi wystąpiło po 1 h od podania substancji zgłębnikiem, a w narządach po 6 h (*Wilson* 1990).

Rozmieszczenie znakowanego izotopowo [¹⁴C]-1,4-dichlorobenzenu badano po podaniu samicom szczurów CFY Sprague-Dawley drogą inhalacyjną substancji o stężeniu 6100 mg/m³ (3 h/dzień, przez 10 dni), drogą pokarmową

lub podskórną w dawce 250 mg/kg mc./dzień, przez 8-10 dni. Bez względu na sposób podania największe stężenia izotopu oznaczano w tkance tłuszczowej, znacznie mniejsze stężenie ¹⁴C stwierdzono w: nerkach, wątrobie, płucach, osoczu i w mięśniach. Stężenia ¹⁴C we wszystkich wymienionych tkankach szybko się zmniejszały. Po 5 dniach od zakończenia narażenia inhalacyjnego i *per os* były poniżej oznaczalności, po podaniu podskórnym spadek był wolniejszy (*Hawkins* i in. 1980).

Zbliżone wyniki uzyskali *Umemura* i in. (1990). U szczurów F344 narażanych na 1,4-dichlorobenzen o stężeniu 3050 mg/m³ przez 24 h stężenie związku w tkance tłuszczowej było około 50 ÷ 100 razy większe niż w surowicy krwi. Stężenia 1,4-dichlorobenzenu w tkankach mierzono w trakcie narażenia (po 6; 12 i 24 h) oraz po zakończeniu narażenia (po 3; 6; 12 i 24 h) – największe stężenia w surowicy, nerkach i wątrobie odnotowano 3 h po zakończeniu narażenia. Nie obserwowano istotnych różnic w stężeniach 1,4-dichlorobenzenu w surowicy ani w tkance tłuszczowej w zależności od płci zwierząt, natomiast stężenia w nerkach były istotnie większe u samców, a u samic w wątrobie ($p = 0,01$). Wyniki te są spójne z opisanymi wcześniej wynikami badań toksyczności 1,4-dichlorobenzenu (u samców narządem docelowym były nerki, a u samic wątroba).

Po podaniu szczurom Wistar [¹⁴C]-1,4-dichlorobenzenu dożołądkowo w dawkach: 10; 50 lub 250 mg/kg mc. maksymalne stężenie izotopu ¹⁴C we krwi i czas, po którym występowało, zwiększało się wraz ze zwiększeniem dawki (odpowiednio: 6,75 umol/l i 4 h; 21,3 umol/l i 6 h; 104 umol/l i 6 h). Po 168 h od podania w narządach zwierząt stwierdzono poniżej 0,05% podanej dawki substancji (*Hissink* i in. 1997a).

U szczurów F-344, samców, którym podawano zgłębnikiem do żołądka [¹⁴C]-1,4-dichlorobenzen w dawkach 300 lub 500 mg/kg mc. stwierdzono, że związek był kumulowany

w nerkach w postaci kompleksu z alfa₂-mikroglobuliną (Charbonneau i in. 1989).

Metabolizm i wydalanie

Obserwowano różnice w metabolizmie 1,4-dichlorobenzenu u różnych gatunków. Według schematu metabolizmu zaproponowanego przez Mullera (2002) na podstawie wyników badań opublikowanych przez Den Besten i in. (1992), Klos, Dekant (1994) oraz Hissink i in. (1997a; 1997b) w pierwszym etapie pierścienia aromatyczny 1,4-dichlorobenzenu jest utleniany do epoksydu – proces ten jest katalizowany CYP P450. U ludzi powstaje prawie wyłącznie 2,3-epoksyd, podczas gdy u gryzoni powstaje również 1,2-epoksyd. Epoksydy mogą wiązać się z białkami lub hydrolizować do odpowiednich dichlorofenoli (DCP) – dlatego w przypadku człowieka głównym metabolitem jest izomer 2,5-DCP, podczas gdy u gryzoni oprócz 2,5-DCP występuje również 2,4-DCP powstający w wyniku hydrolizy 1,2-epoksydu (Muller 2002). 2,5-DCB może ulegać dalszemu utlenianiu do 2,5-dichlorohydrochinonu (2,5-DCHQ) – metabolit ten oznaczano u szczurów F344 i u myszy (Hissink i in. 1997b; Klos i in. 1994; Muller 2002). Metabolit ten oznaczono także u dziecka zatrutego 1,4-dichlorobenzem (Hallowell 1959).

Na podstawie wyników badań *in vitro* wykazano, że frakcja mikrosomalna z wątroby myszy metabolizuje 16% 1,4-dichlorobenzenu, podczas gdy mikrosomy ludzi i szczurów metabolizują tylko odpowiednio: 0,3% i, średnio, około 1,1%. U szczurów odnotowano różnice pomiędzy poszczególnymi szczepami – 1,3% w przypadku frakcji mikrosomalnej szczurów Fisher i Wistar oraz 0,6% w przypadku szczurów szczepu Sprague-Dawley (Hissink i in. 1997b).

Wydalanie 1,4-dichlorobenzenu badano na szczurach Wistar samcach po podaniu *per os* [¹⁴C]-1,4-dichlorobenzenu w dawkach: 10; 50 lub 250 mg/kg mc. Stwierdzono, że z moczem

wydalało się 78 ÷ 85% podanej dawki. Wydalanie z kałem było znacznie mniejsze (2 ÷ 5% dawki), a z powietrzem wydychanym wynosiło poniżej 1% – nie obserwowano znaczących zmian w zależności od dawki 1,4-dichlorobenzenu. Większość radioaktywnego węgla ulegała wydalaniu między 8. a 24. h od podania. Około 90% dawki ulegało utlenieniu do 2,5-DCP – w moczu oznaczano 2,5-DCP w postaci wolnej (5 ÷ 10%) oraz w postaciach: siarczanu (50 ÷ 60%), glukuronidu (20 ÷ 30%) i produktów sprzęgania z GSH – *N*-acetylocysteilo-*S*-dihydrohydroksy-1,4-dichlorobenzenu i *N*-acetylocysteilo-*S*-1,4-dichlorobenzenu (razem około 10%). W żółci występował głównie glukuronid 2,5-DCP. Nie stwierdzono powstawania hydrochinonów. Po 168 h od podania w narządach zwierząt stwierdzono poniżej 0,05% podanej dawki substancji (Hissink i in. 1997a).

W opisanym w poprzednim rozdziale badaniu na ochotnikach stwierdzono, że stężenie 1,4-dichlorobenzenu w wydychanym powietrzu zmniejsza się bardzo szybko po zaprzestaniu narażenia i po 10 min jest poniżej poziomu oznaczalności. Ilość wchłoniętej substancji wydalanej z wydychanym powietrzem wynosi 0,2% (Hawkins i in. 1980).

Yoshida i in. (2002a) badali zależność stężenia 2,5-DCP w moczu od wielkości narażenia inhalacyjnego na 1,4-dichlorobenzem. Badanie przeprowadzono na 119 ochotnikach. Pomiar stężenia 1,4-dichlorobenzenu w powietrzu obejmowały 24 h przed pobraniem prób moczu i były wykonane metodą dozymetrii indywidualnej. Stężenia 1,4-dichlorobenzenu wynosiły od 0,3 do 33,3 ppb (około 1,8 ÷ 200 µg/m³). Stężenia 2,5-DCP w moczu mieściły się w zakresie 0,06 ÷ 3,73 mg/l i 0,12 ÷ 3,32 mg/g kreatyniny. Współczynnik korelacji pomiędzy stężeniem 1,4-dichlorobenzenu w powietrzu a stężeniem 2,5-DCP w moczu wynosił 0,758 ($p < 0,001$), jeżeli uwzględniono nieskorygowaną wartość stężenia 2,5-DCP (w mg/l) oraz 0,811 ($p < 0,001$) w przypadku stężeń 2,5-DCP

wyrażonych w mg/g kreatyniny. Uzyskano równanie regresji:

$$y = 0,080x + 0,181,$$

gdzie:

- x – stężenie 1,4-dichlorobenzenu w powietrzu (w ppb) w ciągu 24 h przed pobraniem próby moczu,
- y – stężenie 1,5-DCP w moczu w mg/g kreatyniny.

Należy podkreślić, że zależność wyznaczono na podstawie pomiarów narażenia w środowi-

sku komunalnym i zmierzony zakres stężeń był o 2 ÷ 3 rzędy niższy niż stężenia, które należy wziąć pod uwagę, oceniając środowisko pracy, dlatego nie można zastosować tej zależności do ustalenia wartości DSB dla osób narażonych zawodowo. U pracowników narażonych na 1,4-dichlorobenzon o stężeniu 201 mg/m³ (33 ppm) średnie stężenie 2,5-DCP w moczu pobranym pod koniec zmiany wynosiło średnio 100 mg/l (*Pagnotto, Walkley* 1965), a przy narażeniu na 1,4-dichlorobenzon o stężeniu 61 mg/m³ (10 ppm) około 45 mg/l (*Ghittori* i in. 1985).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Za powstawanie nowotworów nerek u szczurów samców odpowiedzialny jest specyficzny niegenotoksyczny mechanizm, nieistotny w przypadku ludzi. Na podstawie wyników badań wykazano, że 1,4-dichlorobenzon podany dożołądkowo powoduje istotne zwiększenie kumulacji alfa₂-mikroglobuliny w komórkach nabłonka kanalików proksymalnych nerek oraz zwiększoną proliferację komórek u szczurów samców. alfa₂-Mikroglobulina jest białkiem o małej masie cząsteczkowej syntetyzowanym w organizmach szczurów samców niektórych szczepów (Wistar, SD). 1,4-Dichlorobenzon wiąże się odwracalnie z alfa₂-mikroglobuliną, a utworzony kompleks utrudnia działanie lizosomów, co powoduje przeciążenie aparatu lizosomalnego i tworzenie się kropli białkowych w komórkach kanalików nerkowych. Prowadzi to do śmierci komórki i zwiększa wtórną proliferację. Zwiększenie zawartości w moczu alfa₂-mikroglobuliny po podaniu dożołądkowym 1,4-dichlorobenzenu obserwowano u szczurów samców F344 i SD, podczas gdy u samców szczurów NBR (szczep, który nie syntetyzuje alfa₂-mikroglobuliny) nie obserwowano powstawania kropli białkowych ani uszkodzeń nerek (*Charbonneau* i in. 1989; *Den Besten* i in. 1991; *Dietrich* in. 1991; *Saito* i in. 1996).

Na podstawie wyników badań *Umemury* i in. (1992) potwierdzono, że podanie drogą pokarmową 1,4-dichlorobenzenu szczurom F344 i myszom BC3F1 przez 4 dni w dawkach 150 lub 300 mg/kg mc./dzień powodowało zwiększoną proliferację komórek nabłonka kanalików proksymalnych jedynie u samców szczurów.

Mechanizm powstawania nowotworów wątroby u myszy po podaniu 1,4-dichlorobenzenu drogą pokarmową lub inhalacyjną nie jest dokładnie wyjaśniony. *Muller* (2002) postuluje, że za rakotwórcze działanie 1,4-dichlorobenzenu na wątrobę u myszy są odpowiedzialne dichlorohydrochinony powstające w wyniku utleniania izomerów dichlorofenolu oraz produkty ich sprzężenia z glutationem. *Hissink* i in. (1997b) stwierdzili, że metabolity produkowane przez mikrosomy myszy są około 2-krotnie bardziej reaktywne niż w przypadku szczurów i ludzi. Około 20% metabolitów wyprodukowanych przez mikrosomy myszy wiąże się kowalencyjnie z białkami mikrosomalnymi, podczas gdy u innych gatunków tylko 6 ÷ 12% (najmniej w przypadku człowieka).

Umemura i in. (1992) stwierdzili proliferację komórek wątroby u szczurów F344 i myszy B6C3F1 po jednorazowym podaniu

1,4-dichlorobenzenu zgłębnikiem do żołądka. Obserwacja ta nie była spójna z faktem, że nowotwory wątroby obserwowano jedynie u myszy. Zdaniem autorów indukcja proliferacji komórek w warunkach narażenia ostrego na 1,4-dichlorobenzen nie jest wystarczającym czynnikiem przyczynowym jego działania rakotwórczego. Dlatego przeprowadzono drugie badanie, w którym substancję podawano przez 4 tygodnie (szczury: 75; 150 lub 300 mg/kg mc./dzień; myszy: 150; 300 lub 600 mg/kg mc./dzień – w każdej grupie było 5 zwierząt). W przypadku szczurów z grup odpowiadających 2 większym dawkom oraz myszy, które otrzymały 1,4-dichlorobenzen w dawce 300 mg /kg mc./dzień, obserwowano jedynie przemijają-

ce zwiększenie proliferacji komórek wątroby w 1. tygodniu eksperymentu. U myszy przy największej dawce 1,4-dichlorobenzenu zwiększona proliferacja utrzymywała się do końca eksperymentu – 16-krotne zwiększenie CRF (*cumulative replicating index*) w 1. tygodniu, 4-krotne w 4. tygodniu. Porównując zastosowane dawki z dawkami, przy których obserwowano nowotwory u myszy, autorzy stwierdzili, że jedynie trwałe zwiększenie liczby podziałów komórek może być przyczyną powstania nowotworów. Brak zwiększonej proliferacji komórek wątroby u myszy przy najmniejszej dawce 1,4-dichlorobenzenu jest zdaniem autorów dowodem na istnienie progu działania rakotwórczego substancji (*Umemura i in. 1998*).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Samicom szczura Wistar podawano paszę zawierającą 25 ppm 1,4-dichlorobenzenu lub 125 ppm 1,1-dichloro-2,2-bis(*p*-chlorofenylo)etenu (*p,p'*-DDE) w okresie ciąży i laktacji (przez 42 dni – od 1. dnia ciąży do 21. dnia po porodzie). Dzienna dawka 1,4-dichlorobenzenu wynosiła około 2 mg/kg mc., a *p,p'*-DDE około 10 mg/kg mc. *p,p'*-DDE jest trwałym metabolitem pesty-

cydu – 1,1,1 trichloro-2,2-bis(*p*-chlorofenylo)etanu. U potomstwa płci żeńskiej w wieku 16 tygodni zaobserwowano statystycznie istotny ($p < 0,05$) spadek masy jajników (o 20% w stosunku do grupy kontrolnej). Skutku tego nie obserwowano w grupach narażanych tylko na jedną z wymienionych substancji (*Makita 2008*).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Skutki narażenia zwierząt w zależności od dawki lub stężenia 1,4-dichlorobenzenu zestawiono w tabelach: 4., 5. i 6.

W eksperymentach *per os* najbardziej wrażliwym na działanie 1,4-dichlorobenzenu gatunkiem były psy – dawka NOAEL wyznaczona w 52-tygodniowym badaniu wynosiła 10 mg/kg mc., a skutkiem krytycznym było działanie hepatotoksyczne. Po podaniu 1,4-dichlorobenzenu w dawce 50 mg/kg mc./dzień u zwierząt obu płci obserwowano statystycznie istotne zwiększenie względnej masy wątroby ($p \leq 0,01$), przerost komórek wątroby (u 5/5 samców i 5/5 samic) z depozytami pigmentów (u 2/5 sam-

ców i 1/5 samic) oraz zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (AP) we krwi (u 5/5 samców, średnio 7,2 krotnie; u 5/5 samic, średnio 4,3 razy), (*Naylor, Stout 1996*).

Skutkiem krytycznym narażenia inhalacyjnego zwierząt na 1,4-dichlorobenzen w warunkach narażenia przewlekłego były zmiany w nabłonku jamy nosowej spowodowane działaniem drażniącym substancji (*Aiso i in. 2005b; JBRC 1995; JISHA 1995*). W eksperymencie 2-letnim 1,4-dichlorobenzen o stężeniu 458 mg/m³ u samic szczura F344 spowodował powstanie kulistych złogów kwasochłonnych w komórkach nabłonka węchowego, a u samców

myszy BDF1 istotnie ($p < 0,01$) zwiększoną liczbę przypadków metaplastyki nabłonka węchowego i gruczołowego nosa. 1,4-Dichlorobenz. o stężeniu 1830 mg/m^3 u samicy szczura spowodował ponadto metaplastykę nabłonka gruczołowego nosa (liczba zwierząt ze zmianami była istotnie większa niż w grupie kontrolnej: $p < 0,01$).

Silne działanie hepatotoksyczne 1,4-dichlorobenz. obserwowano u myszy obu płci, a nefrotoksyczne u szczurów samców przy stężeniu 1830 mg/m^3 . Stężenie 1,4-dichlorobenz. wynoszące 122 mg/m^3 przyjęto za wartość NOAEC dla działania drażniącego.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych dla 1,4-dichlorobenz. w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 9.

W większości państw europejskich dopuszczalne stężenie 1,4-dichlorobenz. mieści się w zakresie $60 \div 122 \text{ mg/m}^3$ ($10 \div 20 \text{ ppm}$). Skrajne wartości obowiązują we Francji – $4,5 \text{ mg/m}^3$ ($0,75 \text{ ppm}$) oraz w Wielkiej Brytanii – 153 mg/m^3 (25 ppm). Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń chwilowych wynoszą od 120 do 306 mg/m^3 ($20 \div 50 \text{ ppm}$). Niektóre państwa (Dania, Francja, Niemcy, Szwajcaria) uznały omawianą substancję za kancerogen. W Szwajcarii ustalono wartość DSB wynoszącą 60 mg 2,5-dichlorofenolu/g kreatyniny w moczu (DFG 2013a; 2013b; GESTIS 2014; DzU 2014 poz. 817; RTECS 2014; SUVA 2014).

Ze względu na rakotwórcze działanie 1,4-dichlorobenz. eksperci niemieccy (DFG) nie ustalili wartości dopuszczalnych stężeń w powietrzu środowiska pracy ani wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym. Jednocześnie uznali, że istnieje korelacja między stężeniem kancerogenu w środowisku pracy a stężeniem jego metabolitu w moczu i w związku z tym podali wartości równoważników narażenia dla substancji rakotwórczych (EKA). Zależność pomiędzy stężeniem 1,4-dichlorobenz. w powietrzu środowiska pracy

a stężeniem 2,5-dichlorofenolu przedstawiono w tabeli 10. (DFG 2013b). Natomiast niemiecki Komitet ds. Substancji Stwarzających Zagrożenie (AGS) ustalił następujące wartości normatywów: najwyższe dopuszczalne stężenie (MAK 2003) – 6 mg/m^3 (1 ppm), a stężenie chwilowe – 12 mg/m^3 (2 ppm), (GESTIS 2014).

W USA wartość PEL-TWA 1,4-dichlorobenz. ustalona przez OSHA wynosi 450 mg/m^3 (75 ppm). Eksperci Amerykańskiej Konferencji Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) w 1994 r. zalecili wartość TLV-TWA wynoszącą 60 mg/m^3 (10 ppm) uznając, że wartość ta zabezpieczy ludzi przed działaniem drażniącym 1,4-dichlorobenz. na oczy i działaniem toksycznym na nerki. Ponadto higieniści amerykańscy uznali 1,4-dichlorobenz. za substancję o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta (grupa A3). 1,4-Dichlorobenz. został również uznany za kancerogen zawodowy przez Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (NIOSH), (ACGIH 2001; 2013a; 2013b, NIOSH 1994).

W Polsce od 2002 r. obowiązują następujące wartości normatywów higienicznych 1,4-dichlorobenz.: NDS = 90 mg/m^3 i NDSch = 180 mg/m^3 . Wartość NDS ustalono wówczas na podstawie wyników półrocznego doświadczenia przeprowadzonego w 1956 r. na szczurach, samicach, w którym wyznaczona wartość LOAEL dla szczurów narażanych *per os*

wynosiła 188 mg/kg mc./dzień. Przy tej dawce 1,4-dichlorobenzenu obserwowano zwiększenie masy wątroby i nerek oraz ogniska martwicze w tych narządach (Hollingsworth i in. 1956). Uznano, że przyjęte wartości NDS i NDSCh skutecznie ochronią pracowników przed działaniem toksycznym 1,4-dichlorobenzenu na wątrobę i nerki oraz zapewnią ochronę przed działaniem drażniącym substancji na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. Przed 2002 r. dla 1,4-dichlorobenzenu obowiązywała wartość NDS = 20 mg/m³ (Soćko, Czerczak 2004).

Eksperti SCOEL w 2014 r. zaproponowali wartość dopuszczalnego stężenia (OEL) znacznie mniejszą od dotychczas obowiązujących w większości państw (SCOEL 2014). Podstawą ustalenia wartości dopuszczalnej były wyniki rocznego badania na psach rasy Beagle, którym 1,4-dichlorobenzen podawano drogą pokarmową. Na podstawie otrzymanych wyników wyznaczono wartość NOAEL dla działania hepatotoksycznego 1,4-dichlorobenzenu wyno-

szącą 10 mg/kg mc./dzień (Naylor, Stout 1996). Wartość ta jest równoważna narażeniu inhalacyjnemu na 1,4-dichlorobenzen o stężeniu 11 ppm (ok. 67 mg/m³) przy założeniach: 100% wchłaniania drogą inhalacyjną, objętość powietrza 10 m³/zmianę roboczą i masa ciała 70 kg. Na tej podstawie eksperci SCOEL ustalili wartość OEL wynoszącą 12 mg/m³ (2 ppm). Wartość chwilową (STEL) zaproponowano, biorąc pod uwagę dane dotyczące skutków działania drażniącego 1,4-dichlorobenzenu. W długoterminowym badaniu inhalacyjnym na szczurach wartość NOAEC dla zmian w nabłonku węchowym nosa wynosiła 122 mg/m³ (20 ppm). W SCOEL ustalono wartość STEL wynoszącą 60 mg/m³ (10 ppm). Ilość wchłoniętego do organizmu 1,4-dichlorobenzenu przez skórę z nasyconego roztworu wodnego w ciągu 1 h wyliczona różnymi modelami matematycznymi wynosi od kilku do ponad 300 mg. Z tego względu eksperci SCOEL zaproponowali oznakowanie substancji jako wchłaniającej się przez skórę (SCOEL 2014).

Tabela 9.

Normatywy higieniczne 1,4-dichlorobenzenu w środowisku pracy, w poszczególnych państwach (ACGIH 2013a; 2013b; DFG, 2013a; GESTIS 2014; DzU 2014, poz. 817; RTECS 2014; SCOEL 2014; SUVA 2014)

Państwo (rok wydania wykazu)	Wartości NDS	NDSCh	NDSP	Uwagi	
	mg/m ³ (ppm)			wchłanianie przez skórę	pozostałe uwagi
Australia (2008)	150 (25)	300 (50)	–	–	–
Austria (2007) ^a	122 (20) ^a	306 (50) ^a	–	Sk	–
Belgia (2002)	61 (10)	306 (50)	–	–	–
Dania (2011)	60 (10)	120 (20)	–	–	Carc.
Filipiny (1993)	450 (75)	–	–	–	–
Finlandia (2011)	120 (20)	300 (50)	–	–	–
Francja (2006)	4,5 (0,75)	306 (50)	–	–	Carc.
Hiszpania	122 (20)	306 (50)	–	–	–
Holandia (2003)	150	300	–	–	–
Irlandia	122 (20)	306 (50) ^b	–	–	–
Islandia (2011)	60 (10)	306 (50)	–	–	–
Japonia (2012)	60 (10)	–	–	–	–
Meksyk (2004)	450 (75)	675 (110)	–	–	–
Niemcy (2013)					
DFG	–	–	H		Carc. 2 germ cell muta. 3B
AGS	6 (1)	12 (2) ^b			
Nowa Zelandia (2002)	153 (25)	306 (50)	–	–	–

cd. tab. 9.

Państwo (rok wydania wykazu)	Wartości NDS	NDSCh	NDSP	Uwagi	
	mg/m ³ (ppm)			wchłanianie przez skórę	pozostałe uwagi
Polska (2002)	90	180	–	–	I
Szwajcaria (2011)	122 (20)	–	–	Sk	Carc. 3
Szwecja (2005)	60 (10)	120 (20) ^b	–	–	–
Turcja (1993)	450 (75)	–	–	–	–
UE 2000/39/WE	122 (20)	306 (50)	–	–	–
Propozycja SCOEL/ SUM/65 (konsultacje publiczne w 2013 r., ale nie ma w pro- jekcie 4. wykazu)	12 (2)	60 (10)	–	–	Carc. D
USA:					
ACGIH (2001)	60 (10)	–	–	–	A3
OSHA	450 (75)	–	–	–	–
NIOSH	–	–	–	–	Ca
Węgry (2000)	122	306	–	–	–
Włochy	122 (20)	306 (50)	–	–	–
Wielka Brytania (2007)	153 (25)	306 (50)	–	–	–

Objaśnienia:

^a – wartość TRK oparta na technicznej możliwości zrealizowania.^b – 15 min.

Sk, H – substancja wchłaniająca się przez skórę.

Carc. – substancja rakotwórcza.

Carc. 2 – klasyfikacja DFG - substancja rozważana jako rakotwórcza dla ludzi, ponieważ istnieją wystarczające dane z długoterminowych badań na zwierzętach. Ograniczone dane pochodzące z badań na zwierzętach mogą być poparte dowodami potwierdzającymi, że substancja wywołuje raka na drodze mechanizmów charakterystycznych dla człowieka oraz wynikami testów in vitro i krótkoterminowych badań na zwierzętach.

Carc. 3 – klasyfikacja SUVA – kategoria 3 zawiera substancje, które ze względu na możliwe działanie rakotwórcze u ludzi mogą budzić obawy, ale informacje są niewystarczające do dokonania zadawalającej oceny. Istnieją pewne dane pochodzące z odpowiednich badań na zwierzętach, ale nie są one wystarczające do umieszczenia substancji w kategorii 2.

Carc. D – klasyfikacja SCOEL – grupa D oznacza substancję rakotwórczą nie mającą właściwości genotoksycznych, działającą progowo.

Ca – klasyfikacja NIOSH – kancerogen zawodowy.

A3 – klasyfikacja ACGIH – czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na ludzi.

DFG – Niemiecka Komisja do Badań Zagrożenia Zdrowia Związkami Chemicznymi w Miejscu Pracy (Deutsche Forschungsgemeinschaft).

AGS – Komitet ds. Substancji Stwarzających Zagrożenie (Ausschuss für Gefahrstoffe).

Tabela 10.**Wartości równoważników narażenia (EKA) ustalone dla 1,4-dichlorobenzenu jako substancji rakotwórczej (DFG 2013b)**

Stężenie 1,4-dichlorobenzenu w powietrzu, mg/m ³ (ppm)	Stężenie 2,5-dichlorofenolu w moczu ^a (po hydrolizie), mg/g kreatyniny
61 (10)	20
122 (20)	40
306 (50)	100

Objaśnienia:

^a – próbka moczu pobrana pod koniec narażenia lub zmiany roboczej; w przypadku długotrwałego narażenia po kilku zmianach roboczych.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Wartość NDS dla 1,4-dichlorobenzenu wprowadzono, przyjmując wartość NOAEL 10 mg/kg mc./dzień uzyskaną w badaniach na psach, którym związek podawano per os (w kapsułkach) przez 52 tygodnie (Naylor; Stout 1996). skutkiem krytycznym było działanie hepatotoksyczne substancji. Do przeliczenia dawki (D_w) na ekwiwalentne dzienne stężenie (D_c) zastosowano wzór:

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

gdzie:

D_c – ekwiwalentne dzienne stężenie (mg/m³),

D_w – dawka (mg/kg mc./dzień),

W_h – masa człowieka 70 kg,

V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka przez 8 h – 10 m³.

$$D_c = 10 \text{ mg/kg mc.} \cdot 70 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3 = 70 \text{ mg/m}^3.$$

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) wyliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{D_c}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{70 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = \frac{70 \text{ mg/m}^3}{6} = 11,7 \text{ mg/m}^3.$$

Zaproponowano wartość NDS 1,4-dichlorobenzenu na poziomie 12 mg/m³. Należy podkreślić, że obliczone ekwiwalentne stężenie (70 mg/m³) jest ponad 6-krotnie mniejsze od wartości NOAEC wynoszącej 458 mg/m³, wyznaczonej dla działania drażniącego, hepatotoksycznego i nefrotoksycznego 1,4-dichlorobenzenu w 2-letnim eksperymencie inhalacyjnym na szczurach i myszach (Aiso i in. 2005b).

Z uwagi na zapobieganie pikowym stężeniom substancji działającej drażniąco zaproponowano ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 3 razy NDS, czyli 36 mg/m³.

Brak jest ilościowych danych dotyczących wchłaniania 1,4-dichlorobenzenu przez skórę.

$$\text{NDS} = D_c / U_p,$$

gdzie:

U_p – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników:

$A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,

$B = 3$ – różnice międzygatunkowe i droga podania (eksperyment na psach, *per os*),

$C = 1$ – przejście z narażenia krótkoterminowego do przewlekłego (eksperyment przewlekły)

$D = 1$ – zastosowano wartość NOAEL

$E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Po zastosowaniu współczynników niepewności obliczono wartość NDS na podstawie wzoru:

Do uzasadnienia oznakowania substancji jako wchłaniającej się przez skórę wykorzystano dane uzyskane z zastosowaniem modeli matematycznych. Największą wartość szybkości wchłaniania 1,4-dichlorobenzenu przez skórę obliczono modelem *Fiserovej-Bergerovej* i in. (1990) i wynosi ona 0,1840 mg/cm²/h. Oznacza to, że np. przy kontakcie substancji ze skórą rąk i przedramion (około 2000 cm²) wchłonie się ponad 300 mg substancji w ciągu 1 h. Szybkości wchłaniania 1,4-dichlorobenzenu przez skórę obliczone innymi modelami są mniejsze i wynoszą odpowiednio: 0,0268 mg/cm²/h (*Kupczewska-Dobecka* i in. 2010) oraz 0,0046 mg/cm²/h (*Guy, Potts* 1992; 1995), co odpowiada

wchłonięciu odpowiednio około 54 i 9 mg przez skórę rąk i przedramion w ciągu 1 h. Szybkość wchłaniania i ilości wchłoniętej substancji uzyskane z zastosowaniem modelu *Fiserovej-Bergerovej* i in. (1990) uznano za „najgorszy możliwy przypadek” i zaproponowano oznakowanie „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne,

jak przy narażeniu drogą oddechową. Ze względu na działanie drażniące 1,4-dichlorobenzenu zaproponowano również oznakowanie „I”.

Dostępne dane nie są wystarczające do ustalenia dla 1,4-dichlorobenzenu wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im .prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, oddechowy, spojówki i wątrobę, a w zależności od wskazań – badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, morfologia krwi z rozmazem, badania czynności wątroby (AlAT, AspAT, GGTP, bilirubina w surowicy krwi) i badania czynności nerek (ogólne badanie moczu, kreatynina w surowicy krwi).

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, oddechowy, spojówki i wątrobę, a w zależności od wskazań – badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, morfologia krwi z rozmazem, badania czynności wątroby (AlAT, AspAT, GGTP, bilirubina w surowicy krwi), badania czynności nerek (ogólne badanie moczu, kreatynina w surowicy krwi).

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, oddechowy, spojówki i wątrobę, a w zależności od wskazań – badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, morfologia krwi z rozmazem, badania czynności wątroby (AlAT, AspAT, GGTP, bilirubina w surowicy krwi), badania czynności nerek (ogólne badanie moczu, kreatynina w surowicy krwi).

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 dla prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy, spojówki, układ krwiotwórczy, wątroba i nerki.

zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych

- choroby układu krwiotwórczego
- choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia są:

- choroby ośrodkowego układu nerwowego
- astma oskrzelowa
- przewlekła choroba obturacyjna płuc
- przewlekłe stany zapalne spojówek
- przewlekłe przerostowe i zanikowe

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 ekspozycji zawodowej oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Związek wykazuje działanie drażniące.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) *p*-Dichlorobenzene [W:] Documentation of the TLVs and BEIs with Other Worldwide Occupational Exposure Values. Cincinnati, USA [komputerowa baza danych, CD].

ACGIH (2013a) Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati, USA.

ACGIH (2013b) TLVs and BEIs Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, USA.

Aiso S., Arito H., Nishizawa T., Nagano K., Yamamoto S., Matsushima T. (2005a) Thirteen-week inhalation toxicity of *p*-dichlorobenzene in mice and rats. *J. Occup. Health* 47, 249–260.

Aiso S., Takeuchi T., Arito H., Nagano K., Yamamoto S., Matsushima T. (2005b) Carcinogenicity and chronic toxicity in mice and rats exposed by inhalation to *para*-dichlorobenzene for two years. *J. Vet. Med. Sci.* 67(10), 1019–1029.

Amoore J.E., Hautala E. (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3, 272–290.

Anderson D. (1976) Paradichlorobenzene: Estimation of its mutagenic potential in the *Salmonella* Typhimurium plate incorporation mutagenicity assay. ICI (Ltd), Report No. CTL/P/298 [cyt. za EU RAR 2004].

Anderson D., Hodge M.C.E. (1976) Paradichlorobenzene: dominant lethal study in the mouse. ICI (Ltd.), Report No. CTL/P/296 [cyt. za ACGIH 2001; EU RAR 2004].

Anderson D., Richardson C.R. (1976) Paradichlorobenzene: cytogenetic study in the rat. ICI (Ltd.), Report No. CTL/P/293 [cyt. za EU RAR 2004].

Arletta C.S. (1989) A 21 day dermal toxicity study in rats with paradichlorobenzene. Biodynamics INC, 88–3384 [cyt. za RAR 2004].

Bomhard E., Herbold B.A., Loeser E. (1987) *p*-Dichlorobenzene: Investigations on the subject of carcinogenicity. Unpublished Report. Bayer AG.

Bomhard E., Luckhaus G., Voigt W.H. (1988) Subchronic toxicology studies on the subject of nephrotoxic effects in Fischer 344 rats. Unpublished Report No. 16633, Bayer AG.

Bornatowicz N., Antes A., Winker N., Hofer H. (1994) 2-Generationen-Fertilitätsstudie mit 1,4-Dichlorbenzol an Ratten. *Wien. Klin. Wochenschr.* 106, 345–353.

Bornatowicz V.N., Winker N., Maruna H. (1995) Hautsensibilisierung durch 1,4-Dichlorbenzol in guinea pig maximisation test. *Dermatosen* 43(1), 16–21.

Brendler-Schwaab S. (2002) *p*-Dichlorobenzene. Comet assay in vivo in male and female rat kidneys.

- Bayer AG Report No. PH-32167. Wuppertal, Germany, Bayer AG, PH-PD Toxicology, D-42096 [cyt. za EU RAR 2004].
- BUA, Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe (1996), (BUA Gesellschaft Deutscher Chemiker) Weinheim, New York: VCH, 1992-185 [cyt. za RTECS 2014].
- Campbell D.M., Davidson R.J.L.* (1970), Toxic haemolytic anaemia in pregnancy due to a pica for para-dichlorobenzene. *J. Obstet. Gyn. Brit. Cwlth* 77, 657–659.
- Canonero R., Campart G.B., Mattioli F., Robbiano L., Martelli A.* (1997) Testing of *p*-dichlorobenzene for their ability to induce DNA damage and micronucleus formation in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutagenesis*. 12(1), 35–39.
- Charbonneau M., Strasser J., Lock E.A., Turner M.J. Jr, Swenberg J.A.* (1989) Involvement of reversible binding to α_{2u} -globulin in 1,4-dichlorobenzene-induced nephrotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99, 122–132.
- ChemIDplus Lite* (2014) [<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=DBMaint&actionHandle=default&nextPage=jsp/chemidlite/ResultScreen.jsp&TXTSUPERLISTID=0000106467>].
- Connor T.H., Theiss J.C., Hanna H.A., Monteith D.K., Matney T.S.* (1985) Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol. Lett.* 25, 33–40.
- Den Besten C., Ellenbroek M., Van Der Ree M.A.E., Rietjens I.M.C.M., Van Bladeren P.J.* (1992) The involvement of primary and secondary metabolism in the covalent binding of 1,2- and 1,4 dichlorobenzenes. *Chem. Biol. Interactions* 84, 259–275.
- Den Besten C., Vet J.J.R.M., Besselink H.T., Kiel G.S., van Berkel B.J.M., Beems R., Van Bladeren P.J.* (1991) The liver, kidney, and thyroid toxicity of chlorinated benzenes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 111, 69–81.
- Den Boer W.C., Hoorn A.J.W.* (1986a) Mutagenicity evaluation of *p*-dichlorobenzene in the CHO HGPRT forward mutation assay. Litton Bionetics Report No. E-9419. Protocol No. E-435, ed. 3. Litton Bionetics, 3905 Pe Veenendaal, The Netherlands [cyt. za EU RAR 2004].
- Den Boer W.C., Hoorn A.J.W.* (1986b) Evaluation of *p*-dichlorobenzene in the in vitro transformation of BALB/3T3 cells assay. Litton Bionetics Report No. E-9419. Protocol No. E-441, ed. 4. Litton Bionetics, 3905 Pe Veenendaal, The Netherlands [cyt. za EU RAR 2004].
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2013a) List of Substances, in List of MAK and BAT Values: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. doi: 10.1002/9783527675128.ch2.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2013b) Carcinogenic Substances, in List of MAK and BAT Values 2013: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. doi: 10.1002/9783527675128.ch13.
- Dietrich D.R., Swenberg J.A.* (1991) NCI-Black-Reiter (NBR) male rats fail to develop renal disease following exposure to agents that induce α_{2u} -globulin nephropathy. *Fund. Appl. Toxicol.* 16, 749–762.
- ECHA, European Chemicals Agency (2013) Background Document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on 1,4 dichlorobenzene. Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis (SEAC). ECHA/RAC/RES-O-0000003486-69-01/ [<http://echa.europa.eu/documents/10162/d6f70318-14df-486f-94ac-efc548bbac66>].
- ECHA, European Chemicals Agency (2014) [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d9aa535-7d4f-06a7-e044-00144f67d249/DISS-9d9aa535-7d4f-06a7-e044-00144f67d249_DISS-9d9aa535-7d4f-06a7-e044-00144f67d249.html].
- Elliott L., Longnecker M.P., Kissling G.E., London S.J.* (2006) Volatile Organic Compounds and Pulmonary Function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Environ Health Perspect.* 114(8), 1210–1214.
- EPA (2006) Toxicological review of dichlorobenzenes. In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). Revised Final Draft. Washington, DC, US Environmental Protection Agency.
- EPA (2014) HPVIS – High Production Volume Information System Environmental Protection Agency, benzene, 1,4-dichloro-, CAS 106-46-7 [<http://ofmpub.epa.gov/opthpv/quicksearch.display?pChem=100489>].
- EU RAR, European Union Risk Assessment Report (2004) 1,4-Dichlorobenzene. Vol. 48. European Chemical Bureau, 1st Priority List.
- Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O.* (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: Criteria for skin notation. *Am J Ind. Med.* 17, 617–635.

- Gaines T.B., Linder R.E. (1986) Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 7, 299–308.
- Galloway S.M., Armstrong M.J., Reuben C., Colman S., Brown B., Cannon C., Bloom A.D., Nakamura F., Ahmed M., Duk S., Rimpo J., Margolin B.H., Resnick M.A., Anderson B., Zeiger E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 10, Suppl. 10, 1–175.
- Gardner J.R. (1987a) Acute oral toxicity to rats of paradichlorobenzene. Huntingdon Research Centre Ltd., Report No. 8720 D/RNP 275/AC [cyt. za EU RAR 2004].
- Gardner J.R. (1987b) Acute dermal toxicity to rats of paradichlorobenzene. Huntingdon Research Centre Ltd., Report No. 8721 D/RNP 276/AC [cyt. za EU RAR 2004].
- Garrett N.E., Stack H.F., Waters M.D. (1986) Evaluation of genetic activity profile of 5 pesticides. *Mutat. Res.* 18, 301–325.
- GESTIS International Limit Values (2014) [http://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste.aspx].
- Ghittori S., Imbriani M., Pezzagno G., Capodaglio E. (1985) Urinary elimination of *p*-dichlorobenzene and weighted exposure concentration. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro.* 7, 2/3, 59–63 [cyt. za EU RAR 200].
- Giavini E., Broccia M.L., Prati M., Vismara C. (1986) Teratologic evaluation of *p*-dichlorobenzene in the rat. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 37, 164–168.
- Girard R., Tolot F., Martin P., Bourret J. (1969) Serious blood disorders and exposure to chlorine derivatives of benzene. *Journal de Médecine de Lyon* 50(1164), 771–773 [cyt. za IARC 1982; 1999].
- Guy R.O., Potts R.H. (1992) Predicting skin permeability. *Pharm. Res.* 9(5), 663–669.
- Guy R.O., Potts R.H. (1995) A predictive algorithm for skin permeability: the effects of molecular size and hydrogen bond activity. *Pharm. Res.* 12(11), 1628–1633.
- Hallowell M. (1959) Acute haemolytic anaemia following the ingestion of *para*-dichlorobenzene. *Arch. Dis. Child.* 34, 74–75 [cyt. za Soćko, Czerczak 2004].
- Harden R.A., Baetjer A.M. (1978) Aplastic anemia following exposure to paradichlorobenzene and naphthalene. *J. Occup. Med.* 20, 820–822.
- Hardy C.J., Jackson G.C. (1987) Paradichlorobenzene: acute inhalation toxicity in rats 4-hour exposure to vapour. Huntingdon Research Centre Ltd., Report No. RNP 274/87580 [cyt. za RTECS 2014].
- Hawkins D.R., Chasseaud L.F., Woodhouse R.N., Cresswell D.G. (1980) The distribution, excretion and biotransformation of *p*-dichloro[¹⁴C] benzene in rats after repeat inhalation, oral and subcutaneous doses. *Xenobiotica* 10(2), 81–95.
- Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K., Speck W., Zeiger E. (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutag.* 5 (Suppl. 1), 3–142.
- Hayes W.C., Hanley T.R., Gushow T.S., Johnson K.A., John J.A. (1985) Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* 5, 190–202.
- Herbold B.A. (1986) Investigation of *p*-dichlorobenzene for clastogenic effects in mice using the micronucleus test: Unpublished Report No. 14694, Bayer AG, 10.6.1986 [cyt. za EU RAR 2004].
- Herbold B.A. (1988) *p*-Dichlorobenzene: Micronucleus test on the mouse to evaluate for clastogenic effects. Unpublished Report No. 16902, Bayer AG [cyt. za EU RAR 2004].
- Hill R.H., Ashley D.L., Head S.L., Needham L.L., Pringle J.L. (1995) *p*-Dichlorobenzene exposure among 1000 adults in the United States. *Arch. Environ. Health* 50, 277–280.
- Hissink A.M., Dunnewijk R., Van Ommen B., Van Bladeren P.J. (1997a) Kinetics and metabolism of 1,4-dichlorobenzene in male Wistar rats: no evidence for quinone metabolites. *Chem-Biol. Interactions* 103, 17–33.
- Hissink A.M., Oudshoorn M.J., Van Ommen B., Van Bladeren P.J. (1997b) Species and strain differences in the hepatic cytochrome P450-mediated biotransformation of 1,4-dichlorobenzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 145, 1–9.
- Hodge M.C.E., Palmer S., Wilson J., Bennett I.P. (1977) *Para*-dichlorobenzene: teratogenicity study in rats. ICI (Ltd.), Report No. CTL/P/340 [cyt. za EU RAR 2004].
- Hollingsworth R.L., Rowe V.K., Oyen F., Hoyle H.R., Spence H.C. (1956) Toxicity of paradichlorobenzene. Determinations on experimental animals and human subjects. *Arch. Industr. Health* 14, 138–147.
- HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2014) [<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?/~1Tsbz6:3>].

- Hsiao P-K., Lin Y-C., Shih T-S., Chiung Y-M. (2009) Effects of occupational exposure to 1,4 dichlorobenzene on hematologic, kidney and liver functions. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 82, 1077–1085.
- IARC (1982) *Ortho-* and *para*-dichlorobenzenes [W:] IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 29. Some industrial chemicals and dyestuffs. Lyon, France, 213–238.
- IARC (1999) Dichlorobenzenes [W:] IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 73. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. Lyon, France, 223–276.
- Irie D., Sasaki T., Ruyta I. (1973) Acute toxicity, inhalation toxicity and skin irritation of cyclododecane (CD), tricyclododecane (TCD), naphthalene (NP and *para*-Dichlorobenzene (PZ)). *Toho Igakkai Zasshi* 20(5), 772–775 [cyt za ACGIH 2001].
- Ishidate Jr M., Harnois MC., Sofuni T. (1988) A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substance in mammalian cell cultures. *Mutat. Res.* 195, 151–213.
- IUCLID dataset, European Commission European Chemicals Bureau (2000) 1,4-Dichlorobenzene [<http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/IUCLID/datasheet/106467>].
- Jan J. (1983) Chlorobenzene residues in human fat and milk. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 30, 595–599.
- JBRC, Japan Bioassay Center Research (1995) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,4 dichlorobenzene in F344/DuCrj rats and Crj:BDF1 mice (two years inhalation studies) [cyt. za EU RAR 2004].
- JISHA, Japan Industrial Safety and Health Association (1995) Toxicology and carcinogenesis studies of *p*-dichlorobenzene in F344/DuCrj rats and Crj:BDF1 mice (two year inhalation studies). Japanese Bioassay Research Center: brief summary report to the Ministry of Labour of Japan [cyt. za SCOEL 2014].
- Jones E., Fenner L.A. (1987) Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of paradichlorobenzene. Huntingdon Research Centre Ltd., Report No. RNP 273/8770 [cyt. za EU RAR 2004].
- Jouglard J., Brun A., Arditi J., Boyer J. (1976) Intoxication par le naphthalène et le *para*-dichlorobenzène. *Bull. de Med. Leg. Urg. Med.* 19(3), 185–189 [cyt. za EU RAR 2004].
- Klopman G., Contreas R., Rosenkranz H.S., Waters M.D. (1985) Structure-genotoxic activity relationships of pesticides: comparison of the results from several short-term assays. *Mutat. Res.* 147, 343–356.
- Klopman G., Kalos A.N. (1987) A computer automated study of the structure-mutagenicity relationships of non-fused-ring nitroarenes and related compounds. *Mol. Toxicol.* 1, 61–81.
- Klos C., Dekant W. (1994) Comparative metabolism of the renal carcinogen 1,4-dichlorobenzene in rat: identification and quantification of novel metabolites. *Xenobiotica* 24(10), 965–976.
- Kupczewska-Dobecka M., Jakubowski M., Czerczak S. (2010) Calculating the dermal flux of chemicals with OELs based on their molecular structure: An attempt to assign the skin notation. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 30(2), 95–102.
- Lake B.G., Cunningham M.E., Price R.J. (1997) Comparison of the hepatic and renal effects of 1,4-dichlorobenzene in the rat and mouse. *Fund. Appl. Toxicol.* 39, 67–75.
- Lattanzi G., Bartoli S., Bonora B. Colacci A., Grilli S., Niero A., Mazzullo M. (1989) The different genotoxicity of *p*-dichlorobenzene in mouse and rat: measurement of the in vivo and in vitro covalent interaction with nucleic acids. *Tumori* 75, 305–310.
- Lawlor T., Haworth S.R. (1979) Evaluation of the genetic activity of nine chlorinated phenols, seven chlorinated benzenes and three chlorinated hexanes. *Environ. Mutagen.* 1, 143.
- Leung M.F., Geoghegan-Barek K., Zamansky G.B., Chou I.N. (1990) Microtubule disassembly induced by sensitising halogenated nitrobenzene derivatives. *Toxic. in Vitro* 4, 252–263.
- Loeser E., Litchfield M.H. (1983) Review of recent toxicology studies on *p*-dichlorobenzene. *Food Chem. Toxicol.* 21(6), 825–832.
- Loveday K.S. (1989) In vitro gene mutation assay (HGPRT locus) in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells on *para*-dichlorobenzene. Bioassay Systems Corporation Project No. 10506. Bioassay Systems Corporation, EPA Document No. 40-8020665, Fiche No OTS0511366). LWA (1988): Landesamt für Wasser und Abfall, Nordrhein-Westfalen; personal communication to Bayer AG from 28.10.1988 [cyt. za EU RAR].
- Maertins T. (1988) Report No. 16569. Bayer AG [cyt. za EU RAR 2004].

- MAK Value Documentation (2003) 1,4-Dichlorobenzene. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 34–92 [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10646e0020/full>].
- Makita Y. (2004) Effects of perinatal, combined exposure to 1,4-dichlorobenzene and 1,1 dichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl)ethylene (*p,p'*-DDE) on rat female offspring. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 95, 139–143.
- Makita Y. (2005) Effects of perinatal, combined exposure to 1,4-dichlorobenzene and 1,1 dichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl)ethylene on rat male offspring. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 96, 361–365.
- Makita Y. (2008) Effects of perinatal, combined exposure to 1,4-dichlorobenzene and 1,1 dichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl)ethylene on rat female reproductive system. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 102, 360–364.
- McGregor D.B., Brown A., Cattanaach P., Edwards I., McBride D., Riach C., Caspary W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 12(1), 85–154.
- MesJ., Davies D.J., Turton D., Sun W.F. (1986) Levels and trends of chlorinated hydrocarbon contaminants in the breast milk of Canadian women. *Food Addit. Contam. Toxicol.* 3, 313–322.
- Mohtashamipur E., Triebel R., Straeter H., Norpoth K. (1987) The bone marrow clastogenicity of eight halogenated benzenes in male NMRI mice. *Mutagenesis* 2 (2), 111–113.
- Morita M., Mimura S., Ohi G., Yagyu H., Nishizawa T. (1975) A systematic determination of chlorinated benzenes in human adipose tissue. *Environ. Pollut.* 9, 175.
- Morita M., Ohi G. (1975) *para*-Dichlorobenzene in human tissue and atmosphere in Tokyo metropolitan area. *Environ. Pollut.* 8, 269–274.
- Morita T., Asano N., Awogi T., Sasaki Y.F., Sato S., Shimada H., Sutou S., Suzuki T., Wakata A., Sofuni T., Hayashi M. (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. *Mutat. Res.* 389, 3–122.
- Muller M. (2002) 1,4-Dichlorobenzene-induced liver tumors in the mouse: evaluation of the role of chlorohydroquinones. *Rev. Environ. Health* 17(4), 279–290.
- Naylor M.W., Stout L.D. (1996) One year study of *p*-dichlorobenzene administered orally via capsule to beagle dogs. St. Louis, MO, Environmental Health Laboratory, Monsanto Company. Study No. ML-94210, MRID43988802 [cyt. za EPA 2006; EU RAR 2004; SCOEL 2013].
- Neeper-Bradley T.L., Tyl R.W., Fisher L.C., Fait D.L., Dodd D.E., Pritts I.M., Garmann R.H., Barter J.A. (1989) Reproductive toxicity study of inhaled paradichlorobenzene (PDCB) vapour in CD rats. *Teratology Society Abstracts* 39, 470–471 [cyt za EU RAR 2004].
- Newton P.E. (1990) An acute inhalation toxicity study of *para*-dichlorobenzene in the rat. *Biodynamics Inc. Project No. 89-8230* [cyt. za EPA 2014].
- NIOSH, National Institute of Occupational Safety and Health (1994) Documentation for Immediately Dangerous To Life or Health Concentrations (IDLHs) *p*-Dichlorobenzene [<http://www.cdc.gov/niosh/idlh/106467.html>].
- NTP, National Toxicology Program (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,4 dichlorobenzene (CAS no. 106-46-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series No. 319. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. National Institute of Health Publication No. 87-2575.
- Ono Y., Somiya I., Kawaguchi T. (1992) Genotoxic evaluation on aromatic organochlorine compounds by using umu test. *Wat. Sci. Technol.* 26, 61–69.
- Ono Y., Somiya I., Kawamura M. (1991) The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Wat. Sci. Technol.* 23, 329–338.
- Pagnotto L.D., Walkley J.E. (1965) Urinary dichlorophenol as an index of paradichlorobenzene exposure. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 26, 137–142.
- Paolini M., Pozzetti L., Silingardi P., Della Croce C., Bronzetti G., Cantelli-Forti G. (1998) Isolation of a novel metabolizing system enriched in phase-II enzymes for short-term genotoxicity bioassays. *Mutat. Res.* 413, 205–217.
- Perocco P., Bolognesi S., Alberghini W. (1983) Toxic activity of seventeen industrial solvents and halogenated compounds on human lymphocytes cultured lymphocytes in vitro. *Toxicol. Letters* 16, 69–75.
- Pirovano R., Milone M.F. (1986a) *Para*-dichlorobenzene. Unscheduled DNA synthesis “in vitro” (scintillation counting). RBM Protocol Experiment

No. M 1032. Ivrea, Italy, Istituto di Ricerche Biomediche "Antoine Marxer" S.p.A. [cyt. za EU RAR 2004].

Pirovano R., Milone M.F. (1986b) *para*-Dichlorobenzene. Gene mutation in V79 cell line. RBM Protocol Experiment No. M 1030. Ivrea, Italy, Istituto di Ricerche Biomediche "Antoine Marxer" S.p.A. [cyt. za EU RAR 2004].

Pirovano R., Milone M.F. (1987) *para*-Dichlorobenzene. Chromosome aberration test "in vitro". RBM Protocol Experiment No. M 1031. Ivrea, Italy, Istituto di Ricerche Biomediche "Antoine Marxer" S.p.A. [cyt. za EU RAR 2004].

Riley R.A., Chart R.A., Doss A., Gore C.W., Patton D., Weight T.M. (1980) *Para*-dichlorobenzene: Long-term inhalation study in the rat. ICI (Ltd.) Report No. CTL/P/447 [cyt. za EU RAR 2004, EPA, 2006].

Robbiano L., Carrozzino R., Porta Puglia C., Corbu C., Brambilla G. (1999) Correlation between induction of DNA fragmentation and micronuclei formation in kidney cells from rats and humans and tissue-specific carcinogenic activity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 161, 153–159.

Rozporządzenie Komisji (UE) nr 474/2014 z dnia 8 maja 2014 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 1,4-dichlorobenzenu. Dz. Urz. UE L 136 z 9.5.2014, 19–22.

Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 6 czerwca 2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2014, poz. 817.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 sierpnia 2012 r. w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji chemicznych i ich mieszanin. DzU 2012, poz. 1018.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin (CLP), zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. Dz. Urz. WE L 353 z 31.12.2008 r. z późn. zm., 1–1355.

Rozporządzenie WE nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH), utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrek-

tywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE. Dz. Urz. UE L 396 z 30.12.2006 r., ze sprostowaniem DzUz UE L 136 z 29.05.2007 r. z późn. zm., 3–280.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2014) [<http://csi.micromedex.com/>].

Ruddick J.A., Black W.D., Villeneuve D.C., Valli V.E. (1983) A teratological evaluation following oral administration of trichloro- and dichlorobenzene isomers to the rat. *Teratology* 27, 73A–74A.

Saito K., Uwagawa S., Kaneko H., Shiba K., Tomigahara Y., Nakatsuka I. 9 (1996) Alpha-2u-globulin in the urine of male rats: a reliable indicator for alpha-2u-globulin accumulation in the kidney. *Toxicology* 106, 149–157.

Sasaki Y.F., Izumiyama F., Nishidate E., Matsusaka N., Tsuda S. (1997) Detection of rodent liver carcinogen genotoxicity by the alkaline single-cell gel electrophoresis (Comet) assay in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bonemarrow). *Mutat. Res.* 391, 201–214.

Schmidt U. (1985a) Untersuchungen zum Einfluss von 1,4-Dichlorbenzol auf die Aktivität der Urease. Unpublished Report No. 13860. Bayer AG [cyt. za EU RAR 2004].

Schmidt W.M. (1985b) Unpublished Report No. 13327. Bayer AG [cyt. za RAR 2004].

SCOEL, The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2014) Recommendation for 1,4-dichlorobenzene, SCOEL/SUM/65.

Sherman J.H., Nair R.S., Steinmetz K.L., Mirsalis J.C., Nestmann E.R., Barter J.A. (1998) Evaluation of unscheduled DNA synthesis (UDS) and replicative DNA synthesis (RDS) following treatment of rats and mice with *p*-dichlorobenzene. *Terat. Carc. Mutag.* 18, 309–318.

Shimizu M., Yasui Y., Matsumoto N. (1983) Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity in *Salmonella* Typhimurium: a series of chloro- and fluoro- nitrobenzene derivatives. *Mutat. Res.* 116, 217–238.

Soćko R., Czerczak S. (2004) Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. 1,4-Dichlorobenzen. *PiMOŚP* 3(41), 101–122.

Spencer E.Y. (1973) Guide to the chemicals used in crop protection. Ottawa, Canada, Research

- Institute, University of Western Ontario Sub Post Office, 183 [cyt. za RTECS 2014].
- SUVA Arbeitsmedizin (2014) SUVA Grenzwerte am Arbeitsplatz. Luzern, Szwajcaria.
- Suzuki A., Nagai H., Hiratsuka H., Inoue S., Wako K., Akiba M., Yoshida T.* (1991) Effects of 1,4-dichlorobenzene on antibody production in guinea pigs. *Pharmacometrics* 42, 197–208.
- Takahashi O., Ohashi N., Nakae D., Ogata A.* (2011) Parenteral paradichlorobenzene exposure reduces sperm production, alters sperm morphology and exhibits an androgenic effect in rats and mice. *Food Chem. Toxicol.* 49(1), 49–56.
- Tegethoff K., Herbold B.A., Bomhard E.M.* (2000) Investigations on the mutagenicity of 1,4-dichlorobenzene and its main metabolite 2,5-dichlorophenol in vivo and in vitro. *Mutat. Res.* 470, 161–167
- Tian H., Madhusree B., Fukuhara M., Miyazawa H., Goto S., Yoshida T.* (2001b) Detection of DNA-reactive metabolites in human serum after 1,4-dichlorobenzene inhalation: role of human biomonitoring. *J. Health Sci.* 47, 72–74.
- Tian H., Madhusree B., Fukuhara M., Tohkin M., Miyazawa H., Goto S.* (2001a) Analysis of DNA adducts after exposure to 1,4-dichlorobenzene by 32P-postlabeling technique. *J. Health Sci.* 47, 68–71.
- Tyl R.W., Neeper-Bradley T.L.* (1989) Two-generation reproduction study of inhaled paradichlorobenzene in Sprague-Dawley (CD) rats. Bushy Run Research Center, Project Report, 51–593 [cyt. za EU RAR. 2004].
- U.S. Environmental Protection Agency (1975) Monsanto Chem. Co. Younger Laboratories Acute Data on *para*-dichlorobenzene (Y-75-300). TSCA 8(d) Submission 8DHQ-1078-0222(3). Washington, DC, USA [cyt. za ACGIH 2001].
- Umemura T., Takada K., Ogawa Y., Kamata M., Saito M., Kurokawa Y.* (1990) Sex difference in inhalation toxicity of *p*-dichlorobenzene. *Toxicol. Lett.* 52, 209–214.
- Umemura T., Takada K., Schulz C., Gebhardt R., Kurokawa Y., Williams G.M.* (1998) Cell proliferation in the livers of male mice and rats exposed to the carcinogen *p*-dichlorobenzene: evidence for thresholds. *Drug Chem. Toxicol.* 21, 57–66.
- Umemura T., Tokumo K., Kurokawa Y., Williams G.M.* (2000) Lack of oxidative DNA damage or initiation of carcinogenesis in the kidneys of male F344 rats given subchronic exposure to *p*-dichlorobenzene (*p*-DCB) at a carcinogenic dose. *Arch. Toxicol.* 73, 54–59.
- Umemura T., Tokumo K., Williams G.M.* (1992) Cell proliferation induced in the kidneys and livers of rats and mice by short term exposure to the carcinogen *p*-dichlorobenzene. *Arch. Toxicol.* 66, 503–507.
- Urwin C., Baldock G.* (1975) Effects of PDCB on genetic material-host mediated assay. HRC report, JDI3/75391. Hungtingdon, England [cyt. za EU RAR. 2004].
- Valencia R.* (1982) Drosophila sex linked recessive lethal test on *para*-dichlorobenzene. Subcontract No. 416-81 of BSC 10506. Zoology Dept., University of Wisconsin, Madison, WI 53706, U.S.A (Bioassay Systems Corp (1982): Draft Report, EPA Document No. 40-8320545, Fiche No. OTS0511274).
- Varshavskaya S.P.* (1967) The hygienic standardization of mono- and dichlorobenzenes in reservoir waters. *Nauch. Tr. Aspir. Ordinatorev Pervyi Mosk. Med. Inst.*, 175–177 [cyt. za ACGIH 2001].
- Wallace L.A., Pellizzari E.D., Tyler D.H., Davis V., Michael L.C., Whitmore R.W.* (1989) The influence of personal activities on exposure to volatile organic compounds. *Environ. Res.* 50, 37–55.
- Waters M.D., Sandhu S.S., Simmon V.F., Mortelmans K.E., Mitchell A.D., Jorgenson T.A., Jones D.C.L., Valencia R., Garrett N.E.* (1982) Study of pesticide genotoxicity. *Basic Life Sci.* 21, 275–326.
- Wilson A.C.E.* (1990) Pharmacokinetic study of 1,4-dichlorobenzene (1,4-dichlorobenzene) in the F344 rat and B6C3F1 mouse following inhalation and oral administration. Monsanto Company Environmental Health Laboratory [cyt. za EU RAR 2004].
- Winker N., Hruby H., Wottawa A., Baumgartner E.* (1993) Mutagenitätstest von 1,4-Dichlorbenzol nach Ames. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 28, 288–292.
- Yakkyoku [Pharmacy] (1978) 29, 453 [cyt. za NIOSH 1994].
- Yoshida T., Andoh K., Fukuhara M.* (2002a) Urinary 2,5-dichlorophenol as biological index for *p*-dichlorobenzene exposure in the general population. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 43, 481–485.
- Yoshida T., Andoh K., Kosaka H., Kumagai S., Matsunaga I., Akasaka S., Nakamura S., Oda H., Fukuhara M.* (2002b) Inhalation toxicokinetics of *p*-dichlorobenzene and daily absorption and internal accumulation in chronic low-level exposure to humans. *Arch. Toxicol.* 76, 306–315.
- Zupko A.G., Edwards L.D.* (1949) A toxicological study of *p*-dichlorobenzene. *J. Am. Pharm. Assoc.* 38(3), 124–131. doi: 10.1002/jps.3030380304.