

Fenylohydrazyna i jej sole – w przeliczeniu na fenylohydrazynę

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

Phenylhydrazine and its salts – calculated on
phenylhydrazine

Documentation of proposed values of occupational
exposure limits (OELs)

dr hab. ANNA KILANOWICZ, prof. nadzw. UM
e-mail: anna.kilanowicz@umed.lodz.pl
dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK
e-mail: malgorzata.skrzypinska-gawrysiak@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. Muszyńskiego 1

NDS	1,9 mg/m ³
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Carc. 1B	substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B (wykazuje potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi)
Muta. 2	substancja mutagenna kategorii zagrożenia 2
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
I	substancja o działaniu drażniącym
A	substancja o działaniu uczulającym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 21-23.06 2016 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 16.11.2017 r.

Słowa kluczowe: fenylohydrazyna i jej sole, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: phenylhydrazine and its salts, toxicity, occupational exposure, MAC.

¹ Wartość NDS fenylohydrazyny została w dniu 16.11.2017 r. przyjęta na 87. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (wniosek nr 103) w celu jej 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.

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

Streszczenie

Fenylohydrazyna w temperaturze pokojowej jest bezbarwną lub żółtą oleistą cieczą, a w niższych temperaturach występuje w postaci krystalicznej.

Fenylohydrazyna jest stosowana w syntezie organicznej jako silny środek redukujący lub jako półprodukt w syntezie innych związków chemicznych (np. barwniki, leki). Fenylohydrazyna jest również stosowana jako odczynnik chemiczny. Na początku XX wieku fenylohydrazyna była stosowana jako lek w czerwienicy prawdziwej oraz innych zaburzeniach krwi.

Zawodowe narażenie na fenylohydrazynę i jej sole może występować podczas: produkcji, dalszego przetworu i dystrybucji tych związków, a także podczas ich stosowania.

W Polsce w 2014 r. na fenylohydrazynę było narażonych 711 osób (w tym 531 kobiet). Według danych GIS tylko 2 pracowników było narażonych na stężenie fenylohydrazyny w powietrzu w zakresie $> 0,1 \div 0,5$ obowiązującej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS = 20 mg/m^3).

Fenylohydrazyna jest klasyfikowana jako substancja toksyczna po podaniu drogą pokarmową, w kontakcie ze skórą i w następstwie wdychania.

W dostępnej literaturze opisano kilka przypadków zatrucia ludzi fenylohydrazyną drogą inhalacyjną i przez skórę. Niepożądane skutki przewlekłego działania fenylohydrazyny u pacjentów stosujących ją jako lek to: postępująca niedokrwistość hemolityczna z hiperbilirubinemią i urobilinemią, obecność ciałek Heinza w krwinkach czerwonych, upośledzenie funkcji nerek i wątroby jako objaw wtórny do działania hemolitycznego fenylohydrazyny. Czasami występowała methemoglobinemia i leukocytoza. Najczęstsze objawy zatrucia to: zawroty głowy, biegunki, ogólne osłabienie, zmniejszenie ciśnienia krwi.

Fenylohydrazyna działa drażniąco na skórę. Opisano także kilka przypadków reakcji nadwrażliwości skóry na fenylohydrazynę i jej chlorowodorek. Wykazano, że fenylohydrazyna daje reakcje krzyżowe z solami hydrazyny.

U zwierząt głównymi objawami ostrego zatrucia fenylohydrazyną było tworzenie znacznych ilości methemoglobiny i powstawania jej następstw, tj.: hemoliza, tworzenie ciałek Heinza, retikulocytoza, hiperplazja szpiku kostnego, powiększenie śledziony i uszkodzenie wątroby. Obserwowano także pobudzenie motoryczne (ruchowe) oraz drgawki toniczno-kloniczne. W wyniku powtarzanego narażenia stwierdzono, że fenylohydrazyna oprócz niedokrwistości hemolitycznej powoduje również zaburzenia hemostazy oraz prowadzi do ostrej zakrzepicy płuc. Dostępne dane nie są wystarczające do określenia

zależności dawka-skutek ani do ustalenia wartości NOAEL.

Fenylohydrazyna jest mutagenem w warunkach in vitro. Niektóre dowody wskazują na jej aktywność genotoksyczną w warunkach in vivo (metylacja i fragmentacja DNA). Fenylohydrazyna i jej sole zostały sklasyfikowane jako substancje mutagenne kategorii zagrożenia 2.

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących działania rakotwórczego fenylohydrazyny i jej soli na ludzi. Wykazano natomiast działanie rakotwórcze fenylohydrazyny na zwierzęta doświadczalne. Narażenie myszy drogą pokarmową powodowało wystąpienie nowotworów płuc oraz nowotworów naczyń krwionośnych. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) nie sklasyfikowała fenylohydrazyny i jej soli pod kątem działania rakotwórczego. W Unii Europejskiej fenylohydrazynę i jej sole sklasyfikowano jako substancje rakotwórcze kategorii zagrożenia 1.B.

Nie ma wystarczających danych dotyczących wpływu fenylohydrazyny na rozrodczość i toksyczność rozwojową, aby można było ocenić, czy skutki takie mogą wystąpić u ludzi narażonych na fenylohydrazynę i jej sole.

Na podstawie obserwowanych skutków ogólnoustrojowych/układowych u ludzi i zwierząt narażonych na fenylohydrazynę i jej sole można przyjąć, że związki te są wchłaniane do organizmu: drogą inhalacyjną i pokarmową, przez skórę oraz po podaniu parenteralnym. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych ilościowych dotyczących wydajności wchłaniania poszczególnymi drogami.

Główne szlaki metaboliczne fenylohydrazyny to hydrosylacja do *p*-hydroksfenylohydrazyny oraz powstawanie fenylohydrazonów w reakcji z naturalnymi keto-kwasami. Metabolity w postaci glukuronidów są wydalane głównie z moczem.

Istniejące dwa badania rakotwórczego działania chlorowodoru fenylohydrazyny wykazały, że związek podawany drogą pokarmową powodował istotny wzrost powstawania nowotworów płuc lub nowotworów naczyń krwionośnych. W drugim badaniu, pomimo dłuższego czasu narażenia, nie obserwowano istotnego wzrostu nowotworów płuc. Mimo tego, że wyniki obu tych badań wydają się mało wiarygodne w świetle obecnych kryteriów i są ograniczone tylko do jednego gatunku zwierząt (myszy) i jednej dawki, to jednak na ich podstawie Unia Europejska zaklasyfikowała fenylohydrazynę jako związek rakotwórczy kategorii zagrożenia 1B z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia H350 – może powodować raka.

Z przeprowadzonej ilościowej oceny rakotwórczości fenylohydrazyny wynika, że pracy w narażeniu na

fenylohydrazynę, równym dotychczasowej wartości NDS w Polsce (20 mg/m^3) przez okres 40 lat pracy, odpowiada ryzyko wystąpienia raka płuca na poziomie $5,7 \cdot 10^{-2}$. Ryzyko takie jest nieakceptowalne.

Z szacowania ryzyka nowotworowego wynika, że dotychczasowa wartość NDS dla fenylohydrazyny powinna zostać zmniejszona.

Istniejąca baza danych dotycząca toksyczności fenylohydrazyny i jej soli jest niewystarczająca, aby można było wyprowadzić wartość NDS na podstawie wartości NOAEL/LOAEL. Fenylohydrazyna ze względu na mechanizm działania oraz główne skutki toksyczne (hematotoksyczność) ma profil toksykologiczny podobny do aniliny. Zaproponowano, aby wartość NDS dla fenylohydrazyny przyjąć analogicznie do wartości NDS aniliny, tj. $1,9 \text{ mg/m}^3$, co odpowiada wielkości ryzyka raka płuca w warunkach narażenia zawodowego na poziomie $5,4 \cdot 10^{-3}$.

Ze względu na wchłanianie dermalne fenylohydrazyny, zaproponowano oznaczenie normatywu zwrotem „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową. Dodatkowo, ze względu na działanie: drażniące, uczulające, rakotwórcze i mutagenne fenylohydrazyny, zaproponowano oznakowanie literami: „I” – substancja o działaniu drażniącym, „A” – substancja o działaniu uczulającym, „Carc. 1B” – substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B oraz „Muta. 2” – substancja mutagenna kategorii zagrożenia 2. Nie ma podstaw do ustalenia najwyższej dopuszczalnej wartości chwilowej (NDSCh) oraz wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB).

Summary

Phenylhydrazine at room temperature is a colorless or yellow oily liquid, at lower temperatures it occurs in a form of a crystalline.

Phenylhydrazine is used in an organic synthesis as a powerful reducing agent or as an intermediate in synthesis of other chemical compounds, such as dyes and drugs. Phenylhydrazine is also used as a chemical reagent. At the beginning of the 20th century, phenylhydrazine was used as a drug in polycythemia vera and other blood disorders.

Occupational exposure to phenylhydrazine and its salts may occur during the production, further processing and distribution of these compounds, and also during their use.

In 2014, 711 people were exposed to phenylhydrazine in Poland (including 531 women), of which 2 people only were exposed to phenylhydrazine in the air at a concentration range $> 0.1\text{--}0.5$ of the MAC value (20 mg/m^3).

Phenylhydrazine is classified as a toxic substance after oral administration, in contact with skin and after inhalation.

The available literature describes several cases of human poisoning with phenylhydrazine with inhalation and through the skin. Adverse effects of phenylhydrazine exposure are progressive hemolytic anemia with hyperbilirubinaemia and urobilinemia, presence of Heinz bodies in red blood cells, impairment of renal and hepatic function as secondary symptom to the haemolytic activity of phenylhydrazine. Methemoglobinemia and leukocytosis sometimes occurred. General symptoms of poisoning included dizziness, diarrhea, general weakness and reduced blood pressure.

Phenylhydrazine irritates the skin. Several cases of skin hypersensitivity reactions to phenylhydrazine and its hydrochloride have also been described. It has been shown that phenylhydrazine gives cross-reactions with hydrazine salts.

In animals, the main symptoms of acute phenylhydrazine poisoning were the formation of significant amounts of methaemoglobin and its consequences: hemolysis, Heinz bodies formation, reticulocytosis, bone marrow hyperplasia, splenomegaly and liver damage. Motor excitation and tonic-clonic spasms were also observed. As a result of repeated exposure, it was found that phenylhydrazine also causes hemostatic disorders in addition to haemolytic anemia and leads to acute pulmonary thrombosis. The dose-effect relationship cannot be derived from existing data nor the NOAEL value be determined.

Phenylhydrazine is an in vitro mutagen and some evidence points to its genotoxic activity in vivo (DNA methylation and fragmentation). Phenylhydrazine and its salts have been classified as category 2 mutagenic substances.

In the available literature and databases, no information was found on the carcinogenic activity of phenylhydrazine and its salts in humans.

Carcinogenic activity of phenylhydrazine has been demonstrated in experimental animals. Exposure of mice via oral route resulted in the occurrence of lung tumors and tumors of blood vessels. The International Agency for Research on Cancer (IARC) does not classify phenylhydrazine and its salts as carcinogenic. In the European Union, phenylhydrazine and its salts have been classified as category 1B carcinogens.

There is also insufficient data on the effect of phenylhydrazine on reproduction and developmental toxicity, so it is difficult to assess whether these effects may occur in humans exposed to phenylhydrazine and its salts.

Based on the observed systemic effects in humans and animals exposed to phenylhydrazine and its salts, it can be assumed that these compounds are absorbed into the body by inhalation, oral route, through the skin and after parenteral administration. There are no quantitative data on the absorption efficiency of individual routes.

The main metabolic pathways of phenylhydrazine are hydroxylation to p-hydroxyphenylhydrazine and formation of phenylhydrazones by reaction with natural keto-acids. Metabolites in the form of glucuronides are mainly excreted in the urine.

The existing two studies of the carcinogenic activity of phenylhydrazine hydrochloride have shown that the compound administered via the oral route caused a significant increase in the formation of lung tumors or tumors of blood vessels. In the second study, despite the longer exposure time, no significant increase in lung cancer was observed. Although the results of both studies seem to be unreliable in the light of current criteria and are limited to one species (mice) only and one dose, on the basis of them, phenylhydrazine was classified in the EU as a carcinogen category 1B with the assigned phrase H350 – may cause cancer.

A quantitative evaluation of phenylhydrazine carcinogenicity was performed using data on the incidence of lung cancer in mice of both

genders exposed to phenylhydrazine hydrochloride, administered intragastrically at 1 mg/day. The model adopted for calculations shows that exposure to phenylhydrazine, at the level of the adopted MAC value in Poland (20 mg/m³) over 40 years of work, corresponds to the risk of lung cancer at the level of $5.7 \cdot 10^{-2}$. Such risk is unacceptable.

From the estimation of cancer risk, it appears that the current value of MAC for substance should be reduced.

The existing database on the toxicity of phenylhydrazine and its salts is insufficient to derive a MAC value based on NOAEL/LOAEL values. Due to the mechanism of action and the main toxic effects (haematotoxicity), phenylhydrazine has an aniline-like toxicological profile. It was proposed that the MAC value for phenylhydrazine should be taken analogously to the MAC value for aniline, i.e. 1.9 mg/m³, which corresponds to the risk of lung cancer in occupational exposure conditions of $5.4 \cdot 10^{-3}$.

Due to the dermal absorption of phenylhydrazine, the „skin” notation has been proposed (absorption through the skin may be as important as in the case of inhalation). Additionally, due to irritating, sensitizing, carcinogenic and mutagenic effects of phenylhydrazine, the normative should be marked with the letters „I” (substance with an irritating effect), „A” (a substance with sensitizing effect), Carc. 1B (carcinogenic substance category 1B) and Muta. 2 (mutagen category 2). There are no evidence to establish the STEL and BEI values.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Termin „fenylohydrazyna i jej sole” obejmuje trzy różne związki: fenylohydrazynę, chlorowodorek fenylohydrazyny (chlorek fenylohydrazynium, chlorek fenylohydrazyny) oraz siarczan(VI) fenylohydrazyny (1:2). Spośród tych związków największe znaczenie ma fenylohydrazyna i jej chlorowodorek. W tabeli 1. przedstawiono informacje identyfikujące te główne związki. Dla dwóch pozostałych związków, tj. chlorowodoru fenylohydrazyny i siarczanu(VI) fenylohydrazyny, praktycznie brak jest danych.

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji

i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE z dnia 31.12.2008 r. ze zm., L353) fenylohydrazyna i jej sole mają wspólną, zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do ww. rozporządzenia.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie według tabeli 3.1. załącznika VI do rozporządzenia 1272/2008 zamieszczono w tabeli 2. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Ogólna charakterystyka fenylhydrazyny i jej chlorowodoru (GESTIS 2016; RTECS 2012; Soćko, Szymczak 2012)

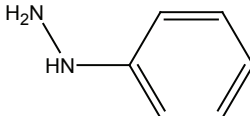
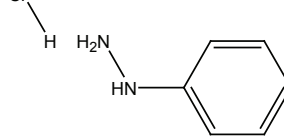
Charakterystyka substancji	Fenylhydrazyna	Chlorowodorek fenylhydrazyny
Wzór sumaryczny Wzór strukturalny	$C_6H_8N_2$ 	$C_6H_8N_2 HCl$ 
Nazwa chemiczna	fenylhydrazyna	chlorek fenylhydrazynium
Numer CAS	100-63-0	59-88-1
Nazwa CAS	hydrazine; phenyl-	hydrazine; phenyl-; hydrochloride
Nazwa zwyczajowa	fenylhydrazyna	chlorowodorek fenylhydrazyny; chlorek fenylhydrazyny
Numer WE (EINECS)	202-873-5	200-444-7
Numer indeksowy (EC)	612-023-00-9	612-023-00-9
Numer RTECS	MV8925000	MV9000000
Synonimy	hydrazinobenzene; monophenyl-hydrazine	phenylhydrazinium chloride; hydrazine; phenyl-; hydrochloride (1:1)

Tabela 2.

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

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Phenylhydrazine	Carc. 1B	H350	GHS06	H350
Phenylhydrazine	Muta. 2	H341	GHS08	H341
chloride	Acute Tox. 3*	H331	GHS09	H331
Phenylhydrazine	Acute Tox. 3*	H311	Dgr	H311
hydrochloride	Acute Tox. 3*	H301		H301
Phenylhydrazine	STOT RE 1	H372**		H372**
sulphate (2:1)	Eye Irrit. 2	H319		H319
	Skin Irrit. 2	H315		H315
	Skin Sens. 1	H317		H317
	Aquatic Acute 1	H400		H400

Objaśnienia:

* – minimum klasyfikacji.

** – w przypadku niektórych klas zagrożeń, np. STOT, droga narażenia powinna zostać określona w zwrocie wskazującym rodzaj zagrożenia, jeżeli ostatecznie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia zgodnie z kryteriami określonymi w załączniku I.

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

H350 – może powodować raka.

Muta. 2 – działanie mutagenne, kategoria zagrożenia 2.

H341 – podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne.

Acute Tox. 3 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 3.

H331 – działa toksycznie w następstwie wdychania.

H311 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą.

H301 – działa toksycznie po połknięciu.

STOT RE 1 – działanie toksyczne na narządy docelowe w następstwie powtarzanego narażenia, kategoria zagrożenia 1.

H372 – powoduje uszkodzenie narządów w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia.

Eye Irrit. 2 – działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.

H319 – działa drażniąco na oczy.

Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.

H315 – działa drażniąco na skórę.

Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.

H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.

Aquatic Acute 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria zagrożenia 1.

H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

Dgr – niebezpieczeństwo.



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

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fenylodrazyny i jej chlorowodoru przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Właściwości fizykochemiczne fenylodrazyny i chlorowodoru fenylodrazyny (ACGIH 2001; ChemIDplus 2016; CICAD 2000; GESTIS 2016; HSDB 2014; MAK... 1998; *Soćko, Szymczak* 2012)

Właściwości fizykochemiczne	Fenylodrazyna	Chlorowodorek fenylodrazyny
Postać	w temperaturze pokojowej bezbarwna lub żółta oleista ciecz; w niższych temperaturach żółte lub brązowe kryształy	białe do żółtawego ciało stałe
Temperatura topnienia	19,5 °C	
Temperatura wrzenia	243,5°C (rozkłada się)	> 245 °C (rozkłada się)
Gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20}	1,0978 g/cm ³	
Masa cząsteczkowa	108,16	144,62
Prężność par	0,1 hPa (20 °C) 0,13 hPa (25 °C)	
Względna prężność par (powietrze = 1)	3,7	
Temperatura zapłonu	88 °C (zamknięty tygiel)	
Temperatura samozapłonu	174°C	
Granice wybuchowości	1,1%	
Współczynnik podziału n-oktanol/woda (log P _{ow})	1,25	
Rozpuszczalność w wodzie	127 g/l (25 °C)	50 g/l (20 °C); dobrze rozpuszcza się w gorącej wodzie
Rozpuszczalność w:	etanolu; eterze; benzenie; acetonie; chloroformie; rozcieńczonych kwasach	
Współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (temp. 25 °C, ciśn 101,3 kPa)	1 ppm ≈ 4,42 mg/m ³ ; 1 ppm ≈ 4,5 mg/m ³ (20 °C)	

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Fenylodrazyna jest otrzymywana poprzez diazowanie aniliny azotanem(III) sodu i kwasem chlorowodorowym, a następnie redukcję otrzymanego związku azowego wodorosiarczanem(IV) sodu (CICAD 2000; HSDB 2014).

Fenylodrazyna jest stosowana w syntezie organicznej jako silny środek redukujący lub jako półprodukt w syntezie innych związków chemicznych, np. barwniki, leki. Fenylodrazyna jest również stosowana jako odczynnik chemiczny do identyfikacji aldehydów i ketonów oraz do identyfikacji i określania konfiguracji cukrów (CICAD 2000; *Soćko, Szymczak* 2012).

Na początku XX wieku fenylohydrazyna była stosowana jako lek w czerwienicy prawdziwej oraz innych zaburzeniach krwi (Berger 2007; Giffin, Allen 1928).

Fenylohydrazyna jest substancją wielkotonażową. W krajach UE roczną produkcję tego związku szacowano na 10 000 ÷ 50 000 t (IUCALID 2000). Produkcja fenylohydrazyny w Niemczech w latach 1990-1992 wynosiła 3 000 ÷ 4 000 t rocznie, z czego ponad 70% wykorzystywano w przemyśle farmaceutycznym, a około 22% do produkcji barwników (CICAD 2000).

Zawodowe narażenie na fenylohydrazynę i jej sole może występować podczas produkcji, dalszego przerobu i dystrybucji tych związków, a także podczas ich stosowania. W tabeli 4. przedstawiono liczbę pracowników narażonych na działanie fenylohydrazyny i jej soli w Polsce, na podstawie Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi w latach 2010-2015 (IMP 2017).

Tabela 4.
Narażenie zawodowe na fenylohydrazynę i jej sole w Polsce w latach 2010-2015 (IMP 2017)

Rok	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet	Liczba kobiet < 45 lat	Liczba osób narażonych
2010	39	266	548	bd.	814
2011	41	159	494	bd.	653
2012	41	155	453	239	608
2013	47	169	486	271	655
2014	46	180	531	316	711
2015	46	123	395	237	518

Objaśnienia: bd. – brak danych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Fenylohydrazynę stosowano w medycynie u ludzi chorych na czerwienicę w celu zmniejszenia liczby erytrocytów, już na początku XX wieku (Giffin, Allen 1928; Giffin, Conner 1929). Terapeutyczne stosowanie fenylohydrazyny lub jej soli powodowało powstawanie skutków ubocznych, a nawet śmiertelnych. Śmiertelne zatrucie fenylohydrazyną wystąpiło w 1927 r. u 65-letniej kobiety z zaawansowaną miażdżycą, która zażyła 2,9 g fenylohydrazyny. U pacjentki stwierdzono gwałtowne zmniejszenie liczby erytrocytów; zgon nastąpił 16. dnia po rozpoczęciu kuracji (Giffin, Conner 1929).

Doustne podawanie ochotnikom fenylohydrazyny w dawce 30 mg/dzień (0,4 mg/kg mc.) przez 8 dni prowadziło do hemolizy podanych w transfuzji (ang. *transfused*) erytrocytów, rzędu 0 ÷ 10%. Po dostnym podawaniu chlorowodoru fenylohydrazyny w dawkach 15 ÷ 30 mg/dzień (0,2 ÷ 0,4 mg/kg mc.) przez 5 tygodni u pacjenta z wrodzonym deficytem dehydrogenazy glukozy-6-fosfatazy poziom hemo-

globiny przejściowo zmniejszył się o 13% (brak dalszych szczegółów), (Dern i in. 1955).

Działanie drażniące

Informacje dotyczące działania drażniącego fenylohydrazyny pochodzą z obserwacji ludzi narażonych zawodowo na ten związek. U pracowników narażonych na proszek chlorowodoru fenylohydrazyny w sytuacji awaryjnej obserwowano: podrażnienie skóry ramion, powierzchowny rumień i pęcherzowo-grudkowate zmiany. Ogniska poparzeń i niewielkie pęcherze w miejscu kontaktu wystąpiły w przypadku gdy chlorowodorek fenylohydrazyny został rozsypany na rękawice i odzież pracownika (Schuckmann 1969).

Podobne zmiany, tj.: stany zapalne skóry, zaczerwienienie, obrzęk, powstawanie pęcherzy, wyprysk na dłoniach i przedramionach oraz złuszczenie się skóry, wystąpiły u ludzi przewlekle narażonych na fenylohydrazynę i jej związki (Downing 1937). Skutków drażniących nie obserwowano natomiast u pracowników narażonych przypadkowo na ciekłą

fenylohydrazynę, mimo wystąpienia skutków układowych (*Schuckmann* 1969).

Działanie uczulające

Opisano kilka przypadków reakcji nadwrażliwości skóry na fenylohydrazynę i jej chlorowodorek. *Solomons* (1946) opisał przypadek pacjenta leczonego fenylohydrazyną z powodu czerwienicy, u którego wystąpiła pokrzywka po podaniu związku. Test płatkowy z krystaliczną fenylohydrazyną u pacjenta spowodował wystąpienie znacznego rumienia i obrzęku w miejscu podania po 18 h. Po dłuższym czasie (30 h) pojawiły się pęcherze, które pokrywały się strupami po dalszych 24 h.

Downing (1937) przytacza przypadek zapalenia skóry u pracownika narażonego zawodowo na fenylohydrazynę drogą dermalną. Próba płatkowa ze stałą fenylohydrazyną zwilżoną wodą dała dodatnią reakcję, wskazującą na alergizujące działanie fenylohydrazyny.

Opisano także przypadek nadwrażliwości skóry po zawodowym narażeniu na fenylohydrazynę i jej sole oraz mieszaninę chlorowodoru fenylohydrazyny i octanu sodowego. Po serii testów płatkowych wykazano, że pacjent był uczulony jedynie na chloroderek fenylohydrazyny. Testy z czystą fenylohydrazyną dały wynik ujemny (*Wright, Joyner* 1930).

Wykazano, że fenylohydrazyna daje reakcje krzyżowe z solami hydrazyny, także osoby uczulone na hydrazynę będą również uczulone na pochodne hydrazyny, włączając w to fenylohydrazynę (*Frost, Hjorth* 1959).

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat uczulenia dróg oddechowych u pracowników narażonych na fenylohydrazynę i jej sole.

Zatrucia przewlekłe

U pacjentów stosujących fenylohydrazynę w doustnej dawce 100 mg/dzień w celu leczenia czerwienicy obserwowanymi skutkami ubocznymi były: żółtaczka, niedokrwistość i obrzęki oraz ciemne zabarwienie moczu spowodowane obecnością hemoglobiny, pochodnych kwasów żółciowych i pochodnych bilirubiny (MAK 1998).

W piśmiennictwie opisano kilka przypadków zatrucia fenylohydrazyną drogą inhalacyjną i przez skórę (*Giffin, Conner* 1929; *Kuzelova, Jindricheva* 1975; *Rukl* 1953; *Tikhachek* i in. 1970). Niepożądane skutki przewlekłego działania fenylohydrazyny u pacjentów stosujących ją jako lek to: postępująca niedokrwistość hemolityczna z hiperbilirubinemią i urobilinemią, obecność ciałek Heinza w krwinkach czerwonych, upośledzenie funkcji nerek i wątroby jako objaw wtórny do działania hemolitycznego fenylohydrazyny. Czasami występowała methemoglobinemia i leukocytoza. Najczęstsze objawy zatrucia to: zawroty głowy, biegunki, ogólne osłabienie, zmniejszenie ciśnienia krwi (HSDB 2014).

Badania epidemiologiczne

Badania epidemiologiczne ludzi narażonych na fenylohydrazynę i jej sole w warunkach zawodowych nie były prowadzone.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Wartości median dawek (DL_{50} i CL_{50}) i stężeń letalnych fenylohydrazyny i chlorowodoru fenylohydrazyny dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 5. i 6.

Fenylohydrazyna jest substancją toksyczną: po podaniu drogą pokarmową, w kontakcie ze skórą i w następstwie wdychania. Dawka letalna (niezależnie od drogi podania) mieści się w zakresie $80 \div 200$ mg/kg mc. dla różnych gatunków zwierząt. Wartości stężenia letalnego po narażeniu inhalacyjnym pochodzą ze źle udokumentowanego badania, w którym czas i sposób narażenia nie był podany (*Pham* 1979). W badaniu tym nie podano

objawów działania toksycznego, należy się jednak spodziewać, że były one zbliżone do objawów obserwowanych po podaniu dożołądkowym czy na skórę.

Głównymi objawami ostrego zatrucia zwierząt fenylohydrazyną było tworzenie znacznych ilości methemoglobiny i ciałek Heinza, a także: hemoliza, retikulocytoza, hiperplazja szpiku kostnego, powiększenie śledziony i uszkodzenie wątroby (CICAD 2000; MAK 1998,). Obserwowano również pobudzenie motoryczne (ruchowe) i drgawki toniczno-kloniczne (CICAD 2000).

Dla pozostałych soli fenylohydrazyny nie znaleziono danych dotyczących dawek letalnych.

Tabela 5.
Wartości median dawek i stężeń letalnych fenylohydrazyny dla zwierząt doświadczalnych (RTECS 2013)

Gatunek zwierząt	Droga podania			
	dożołądkowa (DL ₅₀), mg/kg mc.	dootrzewnowa (DL ₅₀), mg/kg mc.	na skórę (DL ₅₀), mg/kg mc.	inhalacyjna (CL ₅₀), mg/m ³
Szczur	188			2610
Mysz	175	170	170 (podskórnio LDL ₀)	2120
Królik	80		90 (LDL ₀)	
Świnka morska	80			
Pies	200 (LDL ₀)			

Objaśnienia: LDL₀ – najmniejsza dawka letalna

Tabela 6.
Wartości median dawek i stężeń letalnych chlorowodoru fenylohydrazyny dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania			
	dożołądkowa (DL ₅₀), mg/kg mc.	dootrzewnowa (DL ₅₀), mg/kg mc.	na skórę (DL ₅₀), mg/kg mc.	inhalacyjna (CL ₅₀), mg/m ³
Szczur		161 150		brak danych
Mysz	2100		89 (podskórnio)	brak danych
Królik	25 (LDL ₀)		500 (LDL ₀) 25 (podskórnio LDL ₀)	

Objaśnienia: LDL₀ – najmniejsza dawka letalna.

Podanie dożołądkowe

Fenylohydrazyna podawana myszom Swiss dożołądkowo w dawkach większych lub równych 2 mg/mysz (ok. 133 mg/kg mc.) powodowała padnięcie wszystkich zwierząt w pierwszej dobie po podaniu (Roe i in. 1967).

Samice szczurów Sprague-Dawley (po 10 zwierząt w grupie) otrzymywały jedną dożołądkową dawkę fenylohydrazyny (125 mg/kg mc.). Obserwacje zwierząt prowadzono przez 13 dni. Po podaniu fenylohydrazyny u zwierząt nie stwierdzano ogólnych objawów toksycznego działania związku. Stwierdzono natomiast istotne zmniejszenie wartości hematokrytu (do 24% w ciągu 3 dni), który osiągał wartość prawidłową (45%) 7. dnia po podaniu. Temu skutkowi towarzyszył przejściowy wzrost poziomu erytropoetyny w nerkach (wskaźnik efektywnej erytropoezy po utracie czerwonych krwinek), istotny wzrost liczby retikulocytów oraz zmniejsze-

nie aktywności katalazy w 7. dniu po podaniu fenylohydrazyny (Palkar i in. 2007).

Zmiany hematologiczne obserwowano u psów, które otrzymywały fenylohydrazynę sondą dożołądkowo w dawce 60 mg/kg mc. jako dawkę jednorazową lub w równych podzielonych dawkach przez: 2; 3 lub 10 dni (2 · 30 ; 3 · 20 lub 10 · 6 mg/kg mc.). U wszystkich psów wystąpiło znaczne zmniejszenie liczby erytrocytów, tego samego rzędu po 10 dniach, które występowało szybciej (wcześniej) po pojedynczej dawce w porównaniu do powtarzanych, mniejszych dawek (Giffin, Allen 1928).

Podanie dootrzewnowe

Samcom szczurów Sprague-Dawley (po 10 zwierząt w grupie) podano jednorazowo, dootrzewnowo fenylohydrazynę w dawce 125 mg/kg mc. Fenylohydrazyna spowodowała niedokrwistość hemoli-

tyczną (zmniejszenie hematokrytu z 47% do 23%) u wszystkich zwierząt. Stwierdzono także istotne zmniejszenie średniego ciśnienia tętniczego (o 50%) i oporności naczyniowej w tylnych łapach w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Zahamowana była również odpowiedź naczyniowa na bradykininę, acetylocholinę i fenyloefrynę w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Podanie fenylohydrazyny powodowało stres oksydacyjny i azotowy, obserwowano istotną redukcję zredukowanego glutationu we krwi oraz wzrost MDA (miara peroksydacji lipidów) i tlenków azotu w osoczu w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (Luangaram i in. 2007).

U samców szczura Wistar, otrzymujących dootrzewnowo fenylohydrazynę w dawce 50 mg/kg mc. przez 3 dni, obserwowano maksymalne zmniejszenie liczby erytrocytów (o 68%) 3. dnia po rozpoczęciu podawania. Stwierdzono także zwiększenie: liczby retikulocytów (które 5. dnia stanowiły > 99% czerwonych krwinek), wartości MCH (średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej) i MCHC (średnie stężenie hemoglobiny w krwinkach czerwonych) oraz 3-krotne zwiększenie liczby białych krwinek, głównie związany z monocytosą i bazofilią. Poziom erytropoetyny w osoczu był 4 ÷ 10 razy większy niż w moczu, nerkach czy wątrobie. Zmiany związane z erytrocytami wracały do normy w ciągu 14 dni, wskaźniki białokrwińkowe normalizowały się po 28 dniach, natomiast poziom retikulocytów wracał do normy po 56 dniach od narażenia na fenylohydrazynę (Criswell i in. 2000).

Sato i in. (2008) opisali zmiany patologiczne w płucach szczurów Sprague-Dawley (7 samców) po dootrzewnowym podawaniu fenylohydrazyny w dawce 50 mg/kg mc./dzień przez 3 dni. U szczurów wystąpiła znacznego stopnia niedokrwistość hemolityczna, a 4 szczury padły po zakończeniu podawania fenylohydrazyny. Makroskopowo płuca narażanych zwierząt były czerwone lub ciemne. Mikroskopia świetlna wykazała depozyty eozynofilowego materiału w przegrodach międzypęcherzykowych w płucach wszystkich zwierząt. Badania immunohistochemiczne i mikroskopia elektronowa wykazały, że materiał ten jest fibryną, tworzącą skrzepy w kapilarach pęcherzyków płucnych. Zmiany histopatologiczne w innych narządach obejmowały: wzrost hematopoezy pozaszpikowej, fagocytozę erytrocytów i pigmentację wątroby i śledziony wszystkich szczurów narażanych na fenylohydrazynę. Tworzenia skrzepów w kapilarach innych narządów niż płuca nie wykazano. Stwierdzono natomiast ekspresję genów związanych z tworzeniem skrzepów, zwłaszcza

z odpowiedzią zapalną/immunologiczną oraz z koagulacją krwi i hemostazą.

Samcom szczurów Sprague-Dawley (po 6 zwierząt w grupie) podawano dootrzewnowo fenylohydrazynę w dawce 40 mg/kg mc./dzień do 4 dni. Zwierzęta sekcjonowano po 24 h od podania ostatniej dawki. Po 1. dniu od podaniu u zwierząt stwierdzono poważną niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu). Po 4 dniach podawania stwierdzono także istotne w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej różnice w parametrach hemostazy: wydłużenie czasu protrombinowego (PT) i czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (czas kaolinowo-kefalinowy – APTT), wzrost poziomu kompleksu trombina-antytrombina, niewielkie zmniejszenie poziomu fibrynogenu. Po 2 i następnym dniach narażenia obserwowano bierne przekrwienie przegrody międzypęcherzykowej wraz z nagromadzeniem zdeformowanych/cieni (ang. *ghost*) erytrocytów w kapilarach pęcherzyków płucnych. Histopatologicznie w płucach stwierdzono (nasilające się z krotnością podania): przekrwienie, skrzepy i obrzęk. Przekrwienia i tworzenia skrzepów nie stwierdzano w większych naczyniach płucnych. W wątrobie i nerkach obserwowano zmiany związane z anemią hemolityczną, tj.: fagocytozę erytrocytów, hemosyderozę i hematopoezę pozaszpikową, nie obserwowano zmian zastoinowo-zakrzepowych. Autorzy tej pracy konkludują, że za powstawanie ostrej zakrzepicy płuc po narażeniu na fenylohydrazynę jest odpowiedzialny miejscowy zastój krwi spowodowany blokadą przez zdeformowane erythrocyty z następnym ogólnym zaburzeniem hemostazy (Sato i in. 2013).

Samcom szczurów Sprague-Dawley (po 4 zwierzęta w grupie) podawano dootrzewnowo fenylohydrazynę w dawce 40 mg/kg mc./dzień do 3 dni. Zwierzęta sekcjonowano po 24 h od podania ostatniej dawki. W płucach ujawniono niewielkie bierne przekrwienie przegrody międzypęcherzykowej po dniu, które nasilało się po kolejnych dawkach. Po 3 dniach stwierdzano w przegrodach międzypęcherzykowych ogniskowe lub wielogniskowe skrzepy (ang. *thrombus*), którym towarzyszył niewielki obrzęk. Zmianom tym towarzyszyła ekspresja genów w komórkach śródbłonna naczyniowego, związanych z tworzeniem skrzepów. Obserwacje te sugerują, że fenylohydrazyna powoduje dysfunkcję komórek śródbłonna, prowadzącą do stanu nadkrzepliwości, co może mieć udział w ostrej zakrzepicy płuc. Dodatkowo, stan prozapalny, obserwowany we

wczesnym stadium działania fenylohydrazyny, może odgrywać istotną rolę w rozwoju zakrzepicy spowodowanej dysfunkcją śródbłonna (*Sato* i in. 2015).

Samicom szczurów Sprague-Dawley podawano dootrzewnowo fenylohydrazynę w dawkach 20 lub 80 mg/kg mc. (jednorazowo lub przez kolejne 4 dni). Sekcje wykonywano po 24 h od podania związku. W grupie otrzymującej większą dawkę przez 4 dni wszystkie zwierzęta padły, w pozostałych grupach nie stwierdzono padnięć zwierząt. Stwierdzono zależne od dawki i krotności podawania zmniejszenie liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu oraz wzrost stężenia całkowitej bilirubiny we krwi. Obserwowane zmiany w wątrobie były związane z anemią hemolityczną i obejmowały: erytrofagocytozę w komórkach Kupffera (nie wielką po dawce 20 mg/kg mc. i nasiloną po dawce 80 i 4 · 20 mg/kg mc.), depozyty hemosyderyny w komórkach Kupffera (umiarkowane po 4 · 20 mg/kg mc.) oraz hematopoezę pozaszpikową (nie wielką po dawce 80 mg/kg mc. oraz umiarkowaną po dawce 4 · 20 mg/kg mc.). Stwierdzano także niewielki wzrost aktywności ALT i/lub AST, co świadczyło o łagodnym uszkodzeniu wątroby po podaniu fenylohydrazyny (*Rokushima* i in. 2007a). W drugiej części tego doświadczenia badano wpływ podania fenylohydrazyny na śledzionę. U wszystkich zwierząt, którym podano fenylohydrazynę stwierdzono wzrost względnej masy śledziony. U wszystkich zwierząt obserwowano przekrwienie i kumulację erytrocytów, zależne od dawki. W śledzionie ujawniono także zależne od dawki depozyty hemosyderyny oraz po 4 dniach podawania, wzmożoną hematopoezę pozaszpikową (*Rokushima* i in. 2007b).

Samcom szczurów Wistar podawano dootrzewnowo chlorowodorek fenylohydrazyny w dawce 40 mg/kg mc. w dniach: 1., 3., 5. i 7. trwania doświadczenia (łącznie 9 dni). U zwierząt stwierdzono zmniejszenie masy ciała (spożycia paszy nie podano). Wartość hematokrytu w 5. dniu doświadczenia osiągnął wartość 60% wartości kontrolnych. Trzykrotny wzrost liczby krążących retikulocytów wskazywał na zwiększoną erytropoezę. W miarę postępującej anemii pojawiało się ich coraz więcej. Retikulocyty stanowiły 70 ÷ 85% liczby czerwonych krwinek znajdujących się w krążeniu obwodowym (*Flanagan, Lessler* 1970).

Moreau i in. (2012) badali stan kości i erytropoezę w szpiku kostnym myszy z niedokrwistością hemolityczną, wywołaną podaniem fenylohydrazyny. Samice myszy BALB/c otrzymywały dootrzewnowo w ciągu 2 kolejnych dni 3 dawki fenylohydrazyny,

wynoszące 40 mg/kg mc. U myszy wystąpił drazychny spadek stężenia hemoglobiny z jednoczesną szybką odpowiedzią erytropoetyczną, charakteryzującą się wzmożoną retikulocytozą. U myszy otrzymujących fenylohydrazynę w świeżym preparacie komórek szpiku kostnego stwierdzono istotny wzrost poziomu ROS (reaktywnych form tlenu – wolnych rodników tlenowych), wskazujący na stres oksydacyjny w szpiku kostnym. Ostry stres hemolityczny prowadził do istotnego zmniejszenia gęstości masy kostnej (BMD), charakteryzującego się zmniejszoną liczbą beleczek i słabszą mineralizacją kości.

Podanie podskórne

Samce szczurów Sprague-Dawley otrzymywały podskórnie fenylohydrazynę w dawce około 10 mg/kg mc. (0,1 mmol/kg) przez 6 dni. Sekcje wykonywano po 48 h od podawania związku. U zwierząt obserwowano: zmniejszenie wartości hematokrytu (47% vs 54,4% w kontroli), retikulocytozę (82%) i methemoglobinemię (6,2 µmol/ml vs 0,7 µmol/ml). Stwierdzono także istotny (około 5-krotny) wzrost masy śledziony. W wątrobie nastąpił wzrost stężenia żelaza całkowitego (o 68%) i ferrytyny (o 85%). Obserwowano także bardzo duży wzrost (7-krotny) wolnego żelaza w wątrobie. Wzrost wolnego żelaza stwierdzono również w śledzionie, jednak był znacznie mniejszy (około 2,5-krotny) niż w wątrobie. Po podaniu szczurom erytrocytów znakowanych izotopem ⁵⁹Fe wykazano, że zwiększony poziom żelaza w wątrobie i śledzionie pochodzi z erytrocytów. Ponadto stwierdzono wzrost peroksydacji lipidów w wątrobie. W badaniach histopatologicznych nie odnotowano uszkodzenia wątroby, zwłaszcza martwicy. Podawanie tej samej dawki fenylohydrazyny 2 razy w tygodniu przez 1 ÷ 3 tygodnie spowodowało zależny od czasu podawania wzrost wolnego żelaza w wątrobie, a po 2 tygodniach fragmentację wątrobowego DNA. Po 3 tygodniach fragmentacja była znaczna. Fragmentacja DNA korelowała ze stężeniem wolnego żelaza w wątrobie. Przedłużenie narażenia do 6 tygodni spowodowało wzrost ekspresji γ-glutamylotranspeptydazy w hepatocytach (*Ferrali* i in. 1997).

Dwukrotne podskórne podanie psom fenylohydrazyny w dawkach: 20; 30 lub 40 mg/kg mc. spowodowało we wszystkich przypadkach niedokrwistość hemolityczną, której towarzyszyła methemoglobinemia, tworzenie ciałek Heinza oraz krwiomocz. Pies, który otrzymał fenylohydrazynę w dawce 40 mg/kg mc. padł po drugiej dawce. Autopsja prze-

prowadzona u wszystkich zwierząt wykazała znaczne przekrwienie śledziony, wątroby i nerek oraz ciemnobrązowe zabarwienie pozostałych narządów. Komórki Kupffera w wątrobie oraz komórki nabłonka kanalików krętych w nerkach były przerośnięte i wypełnione hemoglobina (Witchett 1975).

Podanie na skórę

W badaniach Derelanko i in. (1987) królikom aplikowano na skórę chlorowoderek fenylohydrazyny w dawce 500 mg/kg mc. (co odpowiada dawce fenylohydrazyny 374/380 mg/kg mc.) na 24 h w warunkach okluzji lub częściowej okluzji (ang. *semi-occlusion*). Taką samą dawkę podawano szczurom. Chlorowoderek fenylohydrazyny w tej dawce spowodował padnięcie 20 ÷ 30% królików, natomiast nie było padnięć szczurów. Po podaniu na skórę królików chlorowodoru fenylohydrazyny w dawce 10 mg/kg mc. nie odnotowano padnięć zwierząt. W wyniku dermalnego narażenia zwierząt na chlorowoderek fenylohydrazyny obserwowano następujące skutki ogólnoustrojowe: rozpad czerwonych krwinek, zmniejszenie liczby erytrocytów, wzrost liczby retikulocytów, tworzenie methemoglobiny (tylko u szczurów) oraz powiększenie i ciemne zabarwienie śledziony (CICAD 2000; NIOSH 2014).

W DuPont Company (1963) wyznaczono przybliżoną dawkę śmiertelną (ALD) fenylohydrazyny po podaniu na skórę dawki 90 mg/kg mc., wynikającą z badań pojedynczych dawek dermalnych u królików, przy których obserwowano: zmniejszenie masy ciała, krwimocz, bladeść przez 2 dni po podaniu dawki nieletalnej oraz sinicę, przyspieszenie częstości oddechów, krwimocz oraz utratę masy ciała po dawce śmiertelnej.

W badaniu dawki powtarzanej (prowadzonym w Dow Chemical Company 1940) chlorowoderek fenylohydrazyny podawano na skórę królików (brak danych o liczebności grup – prawdopodobnie 1 królik/dawkę) w dawkach: 1; 10 lub 100 mg/kg mc. 20 razy w ciągu 29 dni. W grupie otrzymującej najmniejszą dawkę (1 mg/kg mc.) nie stwierdzono padnięć zwierząt, podczas gdy z grupy otrzymującej dawkę 10 mg/kg mc. jeden królik padł po 4 dawkach. Po podaniu 2 największych dawek również jeden królik padł. Badania histopatologiczne wykazały niewielkie uszkodzenie wątroby u królika otrzymującego dawkę 1 mg/kg mc. Po większej dawce (10 mg/kg mc.) stwierdzono znaczne uszkodzenie śledziony i wątroby oraz mniejszego stopnia uszkodzenie płuc i nerek. Badania histologiczne

u królika otrzymującego największą dawkę nie przeprowadzono, jednak badanie krwi ujawniło znaczną niedokrwistość i leukocytozę.

Podanie dożylnie

Samcom szczurów Wistar (1-tygodniowym) przez 2 kolejne dni podawano dożylnie fenylohydrazynę w dawce 75 mg/kg mc. Po 14 dniach podanie fenylohydrazyny spowodowało hiperbilirubinemię ze wzrostem poziomu zarówno całkowitej, jak i niezwiązanej bilirubiny w surowicy. Jednocześnie nie obserwowano markerów uszkodzenia wątroby. Aktywność dwóch aminotransferaz, tj. alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) nie uległa zmianie w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Brak uszkodzenia wątroby potwierdziły także badania histopatologiczne. Podanie fenylohydrazyny powodowało wzrost parametrów stresu oksydacyjnego (całkowitego statusu oksydacyjnego w wątrobie, wzrost aktywności dysmutazy ponadtlenkowej w osoczu). Obserwowano ponadto wzrost ekspresji białka NF-κB, które ma wpływ na uwalnianie prozapalnych cytokin oraz wzrost poziomu adrenomeduliny, biorącej udział w powstawaniu szkodliwych skutków i uszkodzeniu neuronów w przypadku znacznej hiperbilirubinemii (Zhang i in. 2015).

Samice szczurów Sprague-Dawley (liczebności grup nie podano) otrzymywały dożylnie chlorowoderek fenylohydrazyny w dawce 10 mg/kg mc. przez 4 dni. U szczurów stwierdzono istotne zmniejszenie masy ciała w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej, mimo braku zmian w spożyciu paszy. Ponadto u szczurów wystąpiła anemia hemolityczna (istotne zmniejszenie czerwonych krwinek, hemoglobiny, hematokrytu) z jednoczesnym wzrostem erytropoetyny w surowicy. Dodatkowo obserwowano zmniejszenie aktywności dehydratazy kwasu δaminolewulinowego (ALA-D) w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (Lee i in. 2014).

W tabeli 7. zestawiono najważniejsze skutki nie-nowotworowe powstające po ostrym lub powtarzanym narażeniu zwierząt doświadczalnych na fenylohydrazynę i jej chlorowoderek.

Tabela 7.
Skutki nienowotworowe ostrego i powtarzanego narażenia zwierząt na fenylohydrazynę

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Czas i sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc.	Objawy działania toksycznego	Uwagi	Piśmiennictwo
Podanie dożołądkowe					
Myszy Swiss	1 raz	> 2 mg/ mysz (ok. 133 mg/kg mc.)	wszystkie myszy padły w pierwszej dobie		<i>Roe</i> i in. 1967
Szczury Sprague-Dawley, ♀, 10/grupę	1 raz obserwacja 13 dni	125	brak objawów toksyczności ogólnej; ↓ hematokrytu w ciągu 3 dni (do 24%); ↑ retikulocytów; ↑ erytropoetyny w nerkach; ↓ aktywności katalazy		<i>Palkar</i> i in. 2007
Psy	1 raz 2 dni 3 dni 10 dni	60 30 20 6	↓ liczby erytrocytów u wszystkich psów; szybszy po dawce jednorazowej niż po niższych podzielonych dawkach		<i>Giffin,</i> <i>Allen</i> 1928
Podanie dootrzewnowe					
Szczury Sprague-Dawley, ♂, 10/grupę	1 raz	125	niedokrwistość hemolityczna: – ↓ hematokrytu (do 23%) – ↓ ciśnienia tętniczego – ↓ oporności naczyniowej; stres oksydacyjny i azotowy: – ↓ zredukowanego glutationu (GSH) we krwi – ↑ dialdehydu malonowego (MDA) i NOx w osoczu		<i>Luangaram</i> i in. 2007
Szczury Wistar, ♂	3 dni; obserwacja do 56 dni	50	↓ liczby erytrocytów; ↑ retikulocytów (5. dnia do > 99%); ↑ średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH) i (średniego stężenia hemoglobiny w krwinkach czerwonych (MCHC); ↑ liczby białek krwinek; ↑ erytropoetyny w osoczu, moczu, nerkach i wątrobie		<i>Criswell</i> i in. 2000
Szczury Sprague-Dawley, ♂, 7/grupę	3 dni	50	4 szczury padły; niedokrwistość hemolityczna; skrzepy w kapilarach pęcherzyków płucnych; hematopoeza pozaszpikowa; fagocytoza erytrocytów i pigmentacja śledziony i wątroby		<i>Sato</i> i in. 2008

cd. tab. 7

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Czas i sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc.	Objawy działania toksycznego	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, ♂, 6/grupę	do 4 dni	40	niedokrwistość hemolityczna (↓ liczby erytrocytów, ↓ hemoglobiny, ↓ hematokrytu); wydłużenie czasu protrombinowego (PT) i czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); płuca – nasilające się z krotnością podania: przekrwienie, skrzepy i obrzęk; wątroba i nerki – fagocytoza erytrocytów, hemosyderoza i hematopoeza		Sato i in. 2013
Szczury Sprague-Dawley, ♂, 4/grupę	do 3 dni	40	płuca – bierne przekrwienie przegrody międzypęcherzykowej, wieloogniskowe skrzepy i niewielki obrzęk; w komórkach śródbłonna naczyniowego ekspresja genów związanych z tworzeniem skrzepów, zwłaszcza z odpowiedzią zapalną/immunologiczną oraz z koagulacją krwi i hemostazą		Sato i in. 2015
Szczury Sprague-Dawley, ♀	1 raz 4 dni	80	podanie 4 razy – wszystkie szczury padły; podanie 1 raz: niedokrwistość hemolityczna (↓ erytrocytów, ↓ hemoglobiny, ↑ bilirubiny); wątroba: nasiloną erytrofagocytoza w komórkach Kupffera, umiarkowana hematopoeza; ↑ aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST)		Rokushima i in. 2007a
	1 raz 4 dni	20	niedokrwistość hemolityczna (↓ erytrocytów, ↓ hemoglobiny, ↑ bilirubiny), zależna od krotności podania; wątroba: erytrofagocytoza w komórkach Kupffera, depozyty hemosyderyny w komórkach Kupffera, umiarkowana hematopoeza; nasilenie zmian zależne od krotności podania		
Szczury Sprague-Dawley, ♀	1 raz 4 dni	80	podanie 4 razy – wszystkie szczury padły; podanie 1 raz: niedokrwistość hemolityczna (↓ erytrocytów, ↓ hemoglobiny, ↑ bilirubiny); wzrost względnej masy śledziony, depozyty hemosyderyny, hematopoeza		Rokushima i in. 2007b
	1 raz 4 dni	20	niedokrwistość hemolityczna (↓ erytrocytów, ↓ hemoglobiny, ↑ bilirubiny); wzrost względnej masy śledziony, depozyty hemosyderyny, hematopoeza – nasilenie wzrastało po 4 dawkach		

cd. tab. 7

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Czas i sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc.	Objawy działania toksycznego	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, ♀	4 razy co drugi dzień	40	↓ masy ciała; ↓ hematokrytu; ↑ retikulocytów	chloro-wodo-rek	<i>Flanagan, Lessler</i> 1970
Myszy BALB/c, ♀	3 razy w ciągu 2 dni	40	niedokrwistość hemolityczna (↓ hemoglobiny, ↑ retikulocytów, ↑ stężenia hemu w surowicy); ↑ reaktywnych form tlenu (ROS) w szpiku kostnym; ↓ gęstości masy kostnej		<i>Moreau</i> i in. 2012
Podanie podskórne					
Szczury Sprague-Dawley, ♂	6 dni	10	↓ hematokrytu, ↑ retikulocytów; methemoglobinemia; ↑ masy śledziony; ↑ stężenia żelaza całkowitego (o 68%), wolnego żelaza (7-krotny) i ferrytyny (o 85%) w wątrobie; ↑ wolnego żelaza w śledzionie; ↑ peroksydacji lipidów w wątrobie; brak uszkodzenia wątroby		<i>Ferrali</i> i in. 1997
	2 razy w tygodniu, 1 ÷ 3 tygodni	10	zależny od czasu wzrost wolnego żelaza w wątrobie; po 2 tygodniach, zależny od czasu wzrost fragmentacji DNA w wątrobie		
	2 razy w tygodniu, do 6 tygodni	10	wzrost ekspresji γ -glutamylotranspeptydazy (γ -GT) w hepatocytach		
Psy	2 dni	20 30 40	dawka 40 mg/kg – padł po drugiej dawce; po wszystkich dawkach: niedokrwistość hemolityczna, methemoglobinemia, ciała Heintza, krwiomocz; przekrwienie śledziony i wątroby; komórki Kupffera w wątrobie i komórki nąbionka kanalików krętych w nerkach – przerośnięte i wypełnione hemoglobina		<i>Witchett</i> 1975
Podanie na skórę					
Szczury	1 raz na 24 h	500 10	brak padnięć; ↓ liczby erytrocytów; ↑ retikulocytów; methemoglobinemia; powiększenie i ciemne zabarwienie śledziony	chloro-wodo-rek	<i>Derelanko</i> i in. 1987
Króliki	1 raz na 24 h	500 10	po dawce 500 mg/kg – padnięcia zwierząt 20 ÷ 30%; po 10 mg/kg – brak padnięć; ↓ liczby erytrocytów; ↑ retikulocytów; powiększenie i ciemne zabarwienie śledziony	chloro-wodo-rek	<i>Derelanko</i> i in. 1987

cd. tab. 7

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Czas i sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc.	Objawy działania toksycznego	Uwagi	Piśmiennictwo
Króliki	1 raz ?	> 90	sinica, przyspieszenie częstości oddechów, krwiomocz, utrata masy ciała		DuPont Company 1963
		90	przybliżona dawka śmiertelna		
		< 90	zmniejszenie masy ciała, krwiomocz, bladeść		
Króliki	20 razy w ciągu 29 dni	100	padł po 2 dawkach; niedokrwistość i leukocytoza	chlorowodorek	Dow Chemical Company 1940
		10	padł po 4 dawkach; znaczne uszkodzenie śledziony i wątroby; uszkodzenie płuc i nerek		
		1	niewielkie uszkodzenie wątroby		
Podanie dożylnie					
Szczury Wistar, ♂, 1-tygodniowe	2 dni obserwacja 14 dni	75	hiperbilirubinemia; brak uszkodzenia wątroby; ↑ całkowitego statusu antyoksydantów (TAS) w wątrobie; ↑ aktywności dysmutazy nadtlenkowej (SOD) w osoczu		Zhang i in. 2015
Szczury Sprague-Dawley, ♀	4 dni	10	↓ masy ciała; niedokrwistość hemolityczna (↓ erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu); ↑ erytropoetyny w surowicy; ↓ aktywności dehydratazy kwasu δ-aminolewulinowego (ALA-D)	chlorowodorek	Lee i in. 2014

Objaśnienia: ↓ – zmniejszenie; ↑ – zwiększenie; ♂ – samce; ♀ – samice.

Działanie drażniące

Działanie na skórę

Aplikacja na skórę królików i szczurów stałego chlorowodoru fenylohydrazyny, zwilżonego wodą pod opatrunkiem okluzyjnym na 24 h, spowodowała u wszystkich królików i większości szczurów podrażnienie skóry, utrzymujące się do 7. dnia po aplikacji. U części szczurów zaobserwowano także martwicę tkanek (Derelanko i in. 1987).

W innym badaniu na skórę (niezmienioną oraz uszkodzoną) podano 50 mg nierozcieńczonej fenylohydrazyny, która spowodowała podrażnienie skóry u tych zwierząt (Roudabush i in. 1965).

Dow Chemical Company (1940) przytacza dane, że zarówno fenylohydrazyna, jak i jej chlorowodo-

rek wykazywały umiarkowane działanie drażniące po aplikacji na skórę królików.

W badaniach von Oettingen i Deichmann-Gruebler (1936) u szczurów obserwowano podrażnienie skóry po powtarzanej aplikacji maści zawierającej 1% fenylohydrazyny w wazelinie.

Przedstawione powyżej dane pozwalają stwierdzić, że fenylohydrazyna oraz chlorowodorek fenylohydrazyny wykazują umiarkowane działanie drażniące na skórę zwierząt.

Działanie na oczy

Wkroplenie do worka spojówkowego oka królika 50-procentowego roztworu fenylohydrazyny wywołało ropne zapalenie spojówki (Pham 1979).

Drogi oddechowe

Nie znaleziono danych na temat potencjalnych skutków drażniących fenylohydrazyny i jej soli na drogi oddechowe zwierząt. W badaniach na królikach narażanych drogą inhalacyjną na pary fenylohydrazyny (stężenie nie mierzono) stwierdzono zmniejszenie ciśnienia krwi i czynności układu oddechowego (von Oettingen, Deichmann-Greubler 1936).

Działanie uczulające na zwierzęta

Jadassohn (1930) przeprowadził na świnkach morskich badania potencjału uczulającego skórę przez fenylohydrazynę. Kiedy 10-procentowy roztwór fenylohydrazyny w alkoholu podano na skórę w miejscu, gdzie 2 ÷ 3 tygodnie wcześniej naniesiono nierozcieńczoną fenylohydrazynę, wystąpił bardzo intensywny rumień i obrzęk, a następnie łuszczenie się i tworzenie strupów. Reakcja na 10-procentową fenylohydrazynę była znacznie bardziej nasiloną niż u zwierząt, którym wcześniej nie podawano na skórę fenylohydrazyny. Także w innych badaniach wykazano, że roztwory fenylohydrazyny o stężeniu 1-procentowym powodowały reakcję uczuleniową u świnek morskich (Eastman... 1957; Stevens 1967).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Narażenie inhalacyjne

Istnieje tylko jedna, źle udokumentowana praca (nieдоступna w oryginale), dotycząca inhalacyjnego narażenia różnych gatunków zwierząt (tj.: szczury, myszy, świnki morskie i króliki) na pary fenylohydrazyny o stężeniach: 0,03; 3,5; 0,35; 5 lub 50 ppm przez nieokreślony czas (prawdopodobnie do 6 miesięcy), (CICAD 2000; MAK 1998; Pham 1979). Poniżej podano streszczenia tej pracy zamieszczone w różnych źródłach.

W dokumentacji MAK (1998): w badaniach inhalacyjnych na szczurach stężenia fenylohydrazyny tak małe, jak 1,5 mg/m³ (ok. 0,35 ppm) prowadziły po 3 ÷ 4 miesiącach narażenia do niewielkich zmian w parametrach hematologicznych, które były odwracalne po zakończeniu narażenia po 6 miesiącach. Podczas, gdy 6-miesięczna ekspozycja na stężenie 0,12 mg/m³ (ok. 0,03 ppm) nie wywoływała skutków (NOEL), narażenie na stężenie 21 mg/m³ (ok. 5 ppm) powodowało skutki hematotoksyczne. Krótkotrwałe narażenie (czas narażenia nie podany) na fenylohydrazynę o stężeniu 210 mg/m³ (ok. 50 ppm) prowadziło do wzrostu padnięć zwierząt

(6/35 = 17%) oraz poza skutkami hematotoksycznymi do dystrofii: wątroby, śledziony i mózgu. Nie podano czasu dziennego narażenia. Można przypuszczać, że narażenie prowadzono w komorach toksykologicznych na całe ciało zwierząt (Pham 1979).

CICAD (2000): nie podano wielkości grup, czasu trwania i sposobu narażenia, chociaż można się domyślać, że niektóre zwierzęta były narażane co najmniej przez 6 miesięcy. Padnięcia zwierząt (nie podano jakiego gatunku) obserwowano po narażeniu na fenylohydrazynę o stężeniu 225 mg/m³ (ok. 50 ppm). Padnięcia zwierząt poprzedzały: znaczne zmniejszenie masy ciała, nieokreślone zmiany hematologiczne i zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego oraz objawy hemolizy i zmian dystroficznych w: wątrobie, śledzionie i mózgu. U zwierząt narażonych na fenylohydrazynę o stężeniu 15,8 mg/m³ (ok. 3,5 ppm) lub 22,5 mg/m³ (ok. 5 ppm) obserwowano: zmniejszenie liczby erytrocytów i stężenia hemoglobiny, wzrost liczby retikulocytów i methemoglobinemii. Zmiany te były odwracalne po narażeniu na stężenie 15,8 mg/m³. U zwierząt narażonych na fenylohydrazynę o stężeniu 22,5 mg/m³ (ok. 5 ppm) stwierdzono hemolizę i zmiany dystroficzne w wątrobie i innych nieokreślonych narządach. Nie znaleziono informacji na temat zmian patologicznych po narażeniu na fenylohydrazynę o stężeniu 0,1 mg/m³ (ok. 0,03 ppm), poza tym nie jest jasne, czy obserwowano jakiegokolwiek zmiany w płucach zwierząt po narażeniu na różne stężenia fenylohydrazyny (Pham 1979).

Inne drogi podania

Myszy Swiss (25 samice) otrzymywały fenylohydrazynę dożołądkowo w dawce 0,5 mg/mysz 5 dni w tygodniu przez 40 tygodni (przez pierwsze 5 tygodni); w 6. tygodniu dawka została zmniejszona do 0,25 mg/mysz z powodu znacznej niedokrwistości. Nie stwierdzono żadnych innych skutków toksycznych działania fenylohydrazyny (Roe i in. 1967).

Na trzech psach przeprowadzono badania wpływu fenylohydrazyny na funkcje nerek i wątroby oraz na proces erythropoezy (Allen, Giffin 1928; Giffin, Allen 1928). Psy otrzymywały 146 dziennych dawek przez 8 miesięcy. Całkowita podana dawka wynosiła ok. 950 mg fenylohydrazyny. Reżim dawkowania obejmował 60 dni nieprzerwanego podawania pojedynczych dawek wynoszących 6 ÷ 12 mg/kg mc./dzień. Droga podania jest niejasna, autorzy stwierdzają: "lek wykazywał takie samo działanie niezależ-

nie od tego, czy był podawany podskórnie czy sondą dożołądkowo”. Podawanie fenylohydrazyny nie miało wpływu na funkcje nerek i wątroby. W trakcie podawania liczba erytrocytów była zmniejszona, lecz wracała do normy po przerwaniu narażenia, co wskazuje, że stosowane dawki nie miały wpływu

na proces erytropoezy. Badania patologiczne, przeprowadzone u dwóch psów po 12 ÷ 13 miesiącach wykazały: uszkodzenie śledziony, przekrwienie bierne wątroby i uszkodzenie nerek (Allen, Barker 1928).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności fenylohydrazyny przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8.
Wyniki badań mutagenności fenylohydrazyny

Rodzaj testu	Układ badawczy	Dawka/stężenie	Wynik		Piśmiennictwo
			- S9	+S9	
Testy bakteryjne					
Mutacje punktowe	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 97	brak danych	+	+	<i>De Flora</i> i in. 1984a; 1984b
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98	1,22 ÷ 5 000 µg/plytkę (preinkubacja)	+	+	Japan Chemical Industry 2000
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98	brak danych	+	+	<i>De Flora</i> i in. 1984a
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 100	0 ÷ 7,5 µmol/plytkę (standardowa plytka)	+	+	<i>Keren, Stark</i> 1998
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 100	1,22 ÷ 5 000 µg/plytkę (preinkubacja)	-	-	Japan Chemical Industry 2000
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 100	brak danych	+	+	<i>De Flora</i> i in. 1984a
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 102	50 ÷ 1 000 µg/plytkę (standardowa plytka)	+	+	<i>Jung</i> i in. 1992
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 102	0 ÷ 5 000 µg/plytkę (standardowa plytka)	nb.	+	<i>Mueller</i> i in. 1993
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 102	31 ÷ 1 000 µg/plytkę (standardowa plytka)	+	nb.	<i>Watanabe</i> i in. 1998
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 102	250 µg/plytkę (standardowa plytka)	+	nb.	<i>Levin</i> i in. 1982
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 102	brak danych (standardowa plytka)	+	+	<i>De Flora</i> i in. 1984b
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 1530	brak danych (standardowa plytka)	+	nb.	<i>Tosk</i> i in. 1979
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 153	1,22 ÷ 5 000 µg/plytkę (preinkubacja)	-	-	Japan Chemical Industry 2000
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 1535	brak danych	+	+	<i>De Flora</i> i in. 1984a
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 1537	1,22 ÷ 5 000 µg/plytkę (preinkubacja)	+	+	Japan Chemical Industry 2000
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 1537	do 4,6 µmol/plytkę	+	+	<i>Parodi</i> i in. 1981
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 1537	brak danych	+	+	<i>De Flora</i> i in. 1984a
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 1538	do 1 000 µg/plytkę	+	+	<i>Malca-Mor, Stark</i> 1982
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 1538	brak danych	+	+	<i>De Flora</i> i in. 1984a
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 2638	19,5 ÷ 2 000 µg/plytkę (standardowa plytka)	+	nb.	<i>Watanabe</i> i in. 1998

cd. tab. 8

Rodzaj testu	Układ badawczy	Dawka/stężenie	Wynik		Piśmiennictwo
			- S9	+S9	
Test naprawy DNA	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 2638	250 µg/płytkę (standardowa płytką)	+	nb.	Levin i in. 1982
	<i>Salmonella</i> Typhimurium BA13, BA9	brak danych	+	+	Ruiz-Rubio i in. 1985
	<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA/ pKM101	30 ÷ 750 µmol/płytkę (standardowa płytką)	+	nb.	Wilcox i in. 1990
	<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA/ pKM101	19,5 ÷ 2 000 µg/płytkę (standardowa płytką)	+	nb.	Watanabe i in. 1998
	<i>Escherichia coli</i> WP2 / pKM101	30 ÷ 750 µmol/płytkę (standardowa płytką)	+	nb.	Wilcox i in. 1990
	<i>Escherichia coli</i> WP2 / pKM101	19,5 ÷ 2 000 µg/płytkę (standardowa płytką)	+	nb.	Watanabe i in. 1998
	<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA	1,22 ÷ 5 000 µg/płytkę (preinkubacja)	+	+	Japan Chemical Industry 2000
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 1535	chlorowodorek 100 ÷ 1 000 µg/płytkę (preinkubacja)	-	-	Rogan i in. 1982
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 1537	chlorowodorek 100 ÷ 1 000 µg/płytkę (preinkubacja)	+	+	Rogan i in. 1982
	Rekombinacja chromosomalna	<i>Escherichia coli</i> WP2, WP67, CM871	nie podano	+	+
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	> 20 µg/ml (cytotoksyczne)	+	nb.	Brennan i in. 1994
Testy w warunkach in vitro					
Test mikrojądrowy	komórki szpiku kostnego myszy	5 ÷ 50 µg/ml	-	+	Suzuki 1985
Aberracje chromosomowe	komórki chomika chińskiego CHL	0,002 ÷ 0,020 mg/ml	+	nb.	Japan Chemical Industry 2000
	komórki CHL chomika chińskiego	0,01 ÷ 0,08 mg/ml	+	nb.	Japan Chemical Industry 2000
	Komórki CHL chomika chińskiego	0,04 ÷ 0,32 mg/ml	nb.	+	Japan Chemical Industry 2000
	Komórki V79 chomika chińskiego	nie podano	?	+	Kuszynski i in. 1981
Nieplanowa synteza DNA	hepatocyty szczura i myszy	chlorowodorek 0,0144 ÷ 144 mg/l	+	nb.	Mori i in. 1988
Pęknięcia DNA	hepatocyty szczura	50 µM	-	nb.	Ferrali i in. 1997
Testy w warunkach in vivo					
Test mikrojądrowy	erytrocyty krwi obwodowej myszy	50 mg/kg, i.p.	+		Steinheider i in. 1985
	szpik kostny, myszy BALB/c	1 raz i.p. (dawka nieznaną)	+		Suzuki 1985
	erytrocyty szpiku kostnego myszy	1 · 100 mg/kg, i.p.	-		Kanazu i Tamitani 1976
Pęknięcia DNA	wątroba szczura SpragueDawley	3 · 10 mg/kg mc./dzień, s.c.	-		Ferrali i in. 1997
		6 · 10 mg/kg mc./dzień, s.c.	+		
		10 mg/kg mc. s.c.	-		
		2 razy /tydz; 1 tydz.			
		10 mg/kg mc. s.c.	±		
		2 · /tydz; 2 tyg			
		10 mg/kg mc. s.c.	+		
		2 razy /tydz; 3 tyg.			

cd. tab. 8

Rodzaj testu	Układ badawczy	Dawka/stężenie	Wynik		Piśmiennictwo
			- S9	+S9	
Pęknięcia DNA	wątroba myszy Swiss	1 · 170 mg/kg mc. <i>i.p.</i>	+		<i>Parodi</i> i in. 1981
		1 · 85 mg/kg mc. <i>i.p.</i>	+		
		5 · 7,6 mg/kg mc. <i>i.p.</i>	+		
	płuca myszy Swiss	1 · 170 mg/kg mc. <i>i.p.</i>	+		
		1 · 85 mg/kg mc. <i>i.p.</i>	-		
		5 · 7,6 mg/kg mc. <i>i.p.</i>	+		
Oksydacyjne uszkodzenie DNA	wątroba szczura SpragueDawley	6 · 10 mg/kg mc./dzień, <i>s.c.</i>	+		<i>Ferrali</i> i in. 1997
Addukty z DNA	komórki wątroby szczura Sprague-Dawley	65 mg/kg mc., <i>p.o.</i>	+		<i>Mathison</i> i in. 1994

Objaśnienia: nb. – nie badano; ± – wynik słabo dodatni; + wynik dodatni; – wynik ujemny; *i.p.* – dootrzewnowo; *s.c.* – podskórnio; *p.o.* – dożołądkowo (łac. *per os*).

Badania w warunkach in vitro

Testy na bakteriach w większości wykazały zdolność fenylohydrazyny do indukowania mutacji punktowych zarówno bez, jak i z aktywacją metaboliczną (tabela 8.). Niektórzy autorzy tych badań obserwowali jednak, że działanie mutagenne fenylohydrazyny ulega niewielkiemu zmniejszeniu w obecności aktywacji metabolicznej (*De Flora* i in. 1984a; *Malca-Mor*, *Stark* 1982; 1984b, *Parodi* i in. 1981). Tylko jedno z badań wskazuje na wzrost aktywności mutagennej w obecności aktywacji metabolicznej (*Rogan* i in. 1982).

Dodatnie wyniki uzyskane w wielu testach w warunkach in vitro, np.: teście rekombinacji genetycznej na *Saccharomyces* (*Brennan* i in. 1994), teście naprawy DNA na *Escherichia coli* (*De Flora* i in. 1984a) oraz testach na komórkach ssaków – test mikrojądrowy (*Suzuki* 1985), badanie mutacji genowych (*Kuszynski* i in. 1981, Japan Chemical Industry 2000) wskazują na zdolność fenylohydrazyny do uszkodzenia DNA. Także test nieplanowej syntezy DNA (UDS) prowadzony na pierwotnych kulturach hepatocytów szczura i myszy, inkubowanych z chlorowodorkiem fenylohydrazyny o stężeniach $10^{-7} \div 10^{-3}$ M (0,0144 ÷ 144 mg/ml) dla obu typów komórek dał wynik dodatni, chociaż niewielki (*Mori* i in. 1988).

W warunkach in vitro inkubacja hepatocytów szczura zarówno w zawiesinie, jak i w kulturze z fenylohydrazyną o stężeniu 50 µM nie powodowała fragmentacji DNA (*Ferrali* i in. 1997).

Badania w warunkach in vivo

Tworzenie adduktów z DNA (N⁷-metyloguaniny i śladowe ilości O⁶-metyloguaniny) obserwowano

w wątrobie szczurów Sprague-Dawley, otrzymujących fenylohydrazynę dożołądkowo, w jednorazowej dawce 65 mg/kg mc. Innych tkanek nie badano (*Mathison* i in. 1994).

Pęknięcia DNA, oceniane metodą alkalicznej elucji, badano także w wątrobie i płucach myszy, otrzymujących pojedyncze dootrzewnowe dawki fenylohydrazyny, wynoszące 85 lub 170 mg/kg mc. i zabijanych po 1 lub 6 h po podaniu. Dodatkowo badano grupę myszy otrzymujących fenylohydrazynę w dawce 5 · 7,6 mg/kg mc./dzień. Istotne statystycznie zmiany w elucji DNA z ekstraktów wątroby i płuc obserwowano we wszystkich grupach, z wyjątkiem DNA z płuc myszy otrzymujących pojedynczą dawkę 85 mg/kg mc. Wyniki tego badania wskazują na zdolność fenylohydrazyny do fragmentacji DNA (*Parodi* i in. 1981).

W wątrobie szczurów narażanych na fenylohydrazynę (ok. 10 mg/kg mc.) przez 6 dni obserwowano fragmentację (pęknięcia) DNA. Po krótszym czasie narażenia (3 dni) nie obserwowano pęknięć nici DNA, natomiast podawanie fenylohydrazyny 2 razy w tygodniu (przez 1 ÷ 3 tygodnie) powodowało progresywny wzrost fragmentacji wątrobowego DNA, jak i poziomu wolnego żelaza w wątrobie. Autorzy tego badania uważają, że za fragmentację DNA odpowiada reaktywne, wolne żelazo a nie fenylohydrazyna lub jej metabolity. U zwierząt narażanych na fenylohydrazynę stwierdzono ponadto istotny wzrost poziomu 8-okso-7,8-dihydro-2'-deoksyguaniny (8-oxodGuo) w wątrobie, wskaźnika oksydacyjnego uszkodzenia DNA (*Ferrali* i in. 1997).

W badaniach w warunkach in vivo wykazano także tworzenie mikrojąder w erytrocytach krwi

obwodowej u myszy oraz w komórkach szpiku kostnego (Steinheider i in. 1985; Suzuki 1985). Natomiast nie wykazano tworzenia mikrojąder w erytrocytach szpiku kostnego myszy (Kanazu i Tamitani 1976). Obecnie uważa się, że wzrost powstawania mikrojąder po podaniu fenylohydrazyny jest przynajmniej częściowo spowodowany stymulacją erytropoezy po hemolizie wywołanej przez ten związek. Stąd dodatnie wyniki testu mikrojądrowego niekoniecznie muszą wynikać z bezpośredniego działania genotoksycznego fenylohydrazyny (Berger 2007; CICAD 2000).

Na podstawie istniejących danych fenylohydrazyna i jej sole zostały sklasyfikowane jako substancje mutagenne kategorii zagrożenia 2 z przypisanym zwrotem H341 – podejrzewa się, że powodują wady genetyczne.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania rakotwórczego fenylohydrazyny i jej soli.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Działanie rakotwórcze fenylohydrazyny (w postaci chlorowodoru) badano jedynie na myszach, którym związek podawano drogą pokarmową (w wodzie do picia lub sondą dożołądkowo) lub dootrzewnową.

Grupy 30 samic i samców myszy CDF1 otrzymały dożołądkowo chlorowodorek fenylohydrazyny

w ilości 2,9 mg/mysz raz w tygodniu przez 8 tygodni lub dootrzewnowo w ilości 1,45 mg/mysz. Obserwację zwierząt prowadzono do 26 ÷ 28 tygodni. W obu doświadczeniach obserwowano niewielki, nieistotny w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej, wzrost nowotworów płuc (14% vs 10% po podaniu *per os*, 13% vs 11% po podaniu *i.p.*), (Kelly i in. 1969). Znaczenie tego badania jest ograniczone ze względu na dużą śmiertelność i bardzo krótki czas narażenia (MAK 1998).

Myszom Swiss (25 samic) otrzymywały fenylohydrazynę dożołądkowo 5 dni w tygodniu przez 40 tygodni w ilości 0,5 mg/mysz przez pierwsze 5 tygodni; w 6. tygodniu ilość została zmniejszona do 0,25 mg/mysz z powodu znacznej niedokrwistości. U żadnej z myszy nie stwierdzono nowotworów płuc (Roe i in. 1967). Znaczenie tego badania jest ograniczone ze względu na dużą śmiertelność i krótki czas narażenia (MAK 1998).

Myszom BALB/c/Cb/Se obu płci (łącznie 30 zwierząt) podawano dożołądkowo chlorowodorek fenylohydrazyny w ilości 1 mg/mysz dziennie przez 200 dni w ciągu 42 tygodni. Łączna ilość podana fenylohydrazyny wynosiła 200 mg. Zwierzęta z grupy kontrolnej (30 zwierząt) były zabijane w tym samym czasie, kiedy padło zwierzę narażone, aby zachować taką samą przeżywalność obu grup. Doświadczenie zakończono po 59 tygodniach. Obserwowano istotny wzrost przypadków nowotworów płuc (łącznie gruczolaków i raków) w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli 9. (Clayson i in. 1966).

Tabela 9.

Nowotwory płuc obserwowane u myszy otrzymujących dożołądkowo chlorowodorek fenylohydrazyny w badaniu 42-tygodniowym (Clayson i in. 1966)

Nowotwory płuc	Kontrola	Fenylohydrazyna 1 mg/dzień
Liczba (%) zwierząt z nowotworami	4/30 (13%)	16/30 (53%)*
Łączna liczba nowotworów płuc, w tym:		24
– gruczolaki		10/24 (42%)
– gruczolaki przechodzące w nowotwory złośliwe		10/24 (42%)
– raki (nowotwory złośliwe)		4/24 (17%)

Objaśnienia:

* – istotnie różne w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej.

Toth i Shimizu (1976) przeprowadzili przewlekłe badanie rakotwórczości fenylohydrazyny, podawanej jako chlorowodorek o stężeniu 0,01% w wodzie do picia przez cały okres życia myszy (do 110 ty-

godni). Grupy myszy Swiss (po 50 na płęć/ grupę) pojono wodnym roztworem chlorowodoru fenylohydrazyny, zapewniającym otrzymanie dawek: 0,63 mg/dzień dla samic i 0,81 mg/dzień dla sam-

ców. Grupę kontrolną stanowiło 100 samców i 100 samic nienarażonych na żadną substancję. Badanie to dostarczyło dowodów na rakotwórcze działanie fenylohydrazyny u zwierząt narażonych przewlekłe na ten związek. Występowanie obserwowanych nowotworów przedstawiono w tabeli 10. Statystycznie

istotny wzrost występowania nowotworów w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej obserwowano jedynie w przypadku nowotworów naczyń krwionośnych.

Tabela 10.

Występowanie nowotworów u myszy Swiss otrzymujących chlorowoderek fenylohydrazyny w wodzie do picia przez 2 lata (Toth, Shimizu 1976)

Rodzaj nowotworu	Liczba (%) zwierząt z nowotworami	
	kontrola**	fenylohydrazyna
Samce		
Nowotwory płuc: gruczolaki	23%	5/49 (10%)
Nowotwory naczyń krwionośnych – naczyniaki i naczyniakomięśaki łącznie, w tym:	6/99 (6%)	10/49* (20%)
– naczyniakomięśak wątroby		3/49
– naczyniakomięśak wątroby i śledziony		1/49
– naczyniakomięśak śledziony		1/49
– naczyniak wątroby		4/49
– naczyniak wątroby i śledziony		1/49
Chłoniaki złośliwe	12%	6/49 (12%)
Samice		
Nowotwory płuc: gruczolaki i gruczolakoraki łącznie	21%	8/49 (16%)
Nowotwory naczyń krwionośnych – naczyniaki i naczyniakomięśaki łącznie, w tym:	5/99 (5%)	11/49* (22%)
- naczyniakomięśak wątroby		5/49
- naczyniak wątroby		5/49
- naczyniak wątroby i jajników		1/49
Chłoniaki złośliwe	24%	10/49 (20%)

Objaśnienia:

* – różnica istotna ($p < 0,05$) w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej.

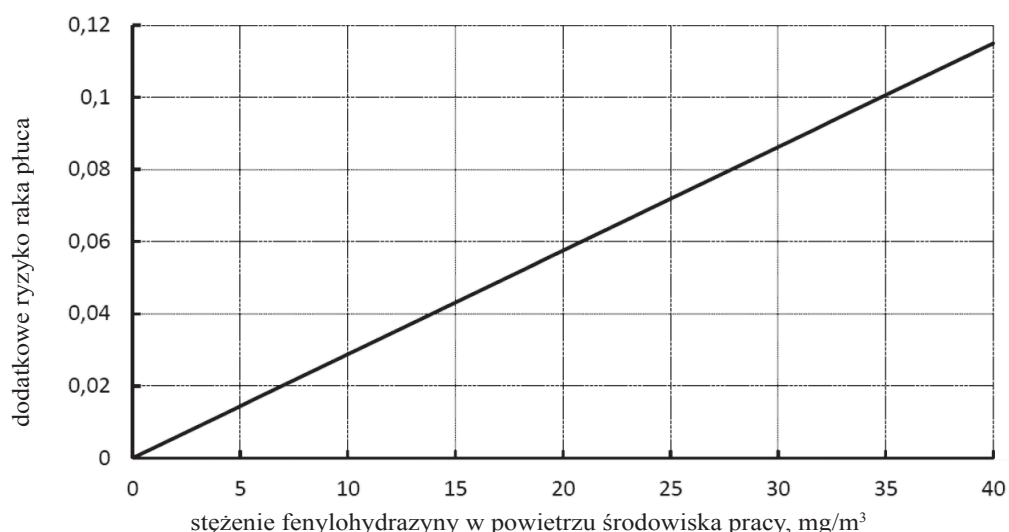
** – wartości kontrolne opublikowane zostały w pracy Toth i Shimizu (1974).

Soćko i Szymczak (2012) przeprowadzili ilościową ocenę rakotwórczości fenylohydrazyny i jej związków, biorąc za podstawę częstość występowania nowotworów płuc u myszy BALB obu płci, narażonych na chlorowoderek fenylohydrazyny podawany sondą dożyłkowo w dawce 1 mg/kg mc./dzień przez 42 tygodnie, na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez Clayson i in. (1966).

Podczas ekstrapolacji wyników uzyskanych na zwierzętach do rezultatów dla narażonych ludzi przyjęto, że w czasie zmiany roboczej człowiek zużywa 10 m³ powietrza, w ciągu doby zużywa 18 m³ powietrza, pracuje przez 240 dni w roku przez mak-

symalnie 40 lat, średnia masa ciała człowieka wynosi 70 kg, a średni czas życia człowieka – 70 lat. W celu przeliczenia średniej dawki dla okresu całego życia człowieka na średnią dawkę dla całego życia myszy, przyjęto masę średnią myszy równą 0,0275 kg. Uzyskaną zależność dawka-odpowiedź dla człowieka przedstawiono na rysunku 2.

Z przyjętego do obliczeń modelu wynika, że pracy w narażeniu na fenylohydrazynę, równym dotychczasowemu NDS w Polsce (20 mg/m³) przez okres 40 lat pracy, odpowiada ryzyko raka płuca $5,7 \cdot 10^{-2}$ (Soćko, Szymczak 2012).



Rys. 2. Zależność między stężeniem fenylohydrazyny w powietrzu środowiska pracy a dodatkowym ryzykiem wystąpienia raka płuca przy 40-letnim okresie narażenia (Soćko, Szymczak 2012)

W tabeli 11. przedstawiono stężenia fenylohydrazyny w powietrzu środowiska pracy odpowiadające określonym poziomom dodatkowego ryzyka raka płuc.

Tabela 11.
Stężenia fenylohydrazyny w powietrzu środowiska pracy odpowiadające określonym poziomom dodatkowego ryzyka raka płuca (Soćko, Szymczak 2012)

Dodatkowe ryzyko raka płuca u ludzi dla 40-letniego okresu narażenia	Stężenie fenylohydrazyny w powietrzu środowiska pracy, mg/m ³
0,01	3,5
0,001	0,35
0,0001	0,035

W OEHHA (2001) na podstawie wyników badań działania rakotwórczego chlorowodoru fenylohydrazyny u myszy (nowotwory płuc – Clayson i in. 1966; nowotwory naczyń krwionośnych – Toth,

Shimizu 1976) oszacowano potencjał rakotwórczy fenylohydrazyny dla człowieka i odpowiadający temu poziom bez istotnego ryzyka, przy założonym ryzyku 10⁻⁵.

Tabela 12.
Oszacowany potencjał rakotwórczy dla człowieka i odpowiadający poziom bez istotnego ryzyka (NSRL) dla fenylohydrazyny i jej chlorowodoru (OEHHA 2001)

Związek chemiczny	Potencjał rakotwórczy (mg/kg-dzień) ⁻¹	NSRL, µg/dzień
Chlorowodorek fenylohydrazyny:		
– myszy BALB/c/Cb/Se (Clayson i in. 1966)	4,3	
– myszy Swiss samce (Toth i Shimizu 1976)	0,15	
– myszy Swiss samice (Toth i Shimizu 1976)	0,20	
Średnia geometryczna z 3 badań	0,51	1,4
Fenylohydrazyna*	0,68	1,0

Objaśnienia:

*– przeliczono na podstawie mas cząsteczkowych.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) nie sklasyfikowała fenylohydrazyny i jej soli pod kątem działania rakotwórczego.

W USA w ACGIH uznano fenylohydrazynę za związek o potwierdzonym działaniu rakotwórczym dla zwierząt i nieznanym działaniu rakotwórczym na ludzi (grupa A3), (ACGIH 2001).

W MAK (1998) zaliczono fenylohydrazynę do grupy 3B, czyli substancji w przypadku których badania w warunkach *in vitro* i badania na zwierzętach dostarczyły dowodów ich działania rakotwórczego, jednak uzyskane dowody są niewystarczające dla zaklasyfikowania tych substancji do jednej z pozostałych kategorii.

W Unii Europejskiej fenylohydrazynę i jej sole sklasyfikowano jako substancje rakotwórcze kategorii zagrożenia 1B z przypisanym zwrotem H350 – może powodować raka (DzU UE 2008, L 353; ze zm.)

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących wpływu fenylohydrazyny i jej soli na rozrodczość u ludzi.

U psów, którym podano podskórnie dwukrotnie fenylohydrazynę (w dawce 20; 30 lub 40 mg/kg mc.), badanie sekcyjne przeprowadzone po kilku dniach od podania wykazało znaczne zahamowanie spermatogenezy oraz brak plemników w najądrach (Witchett 1975).

Dojrzałe płciowo samce myszy otrzymały fenylohydrazynę dootrzewnowo w dawce 8 mg/kg mc., a następnie co drugi dzień w dawce 6 mg/kg mc. (krotności dawek nie podano). Stwierdzono istotne zmniejszenie poziomu hormonów w surowicy (testosteronu, FSH i LH), (Anbara in. 2014).

U embrionów myszy C37B1/6J badano proces hematopoezy. Samicom myszy wstrzykiwano (drogi nie podano) fenylohydrazynę w dawce 15 mg/kg mc. między 5. a 4. dniem przed kojarzeniem oraz między 3. i 10. dniem po kojarzeniu. Podanie fenylohydrazyny nie wpłynęło na procent ciężarnych samic w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Nie wpłynęło również na rozwój zarodków. U ciężarnych samic wystąpiło natomiast zmniejszenie liczby erytrocytów i wzrost liczby retikulocytów o 40 ÷ 60%. Prawie wszystkie erytrocyty zawierały ciała Heinza. Stwier-

dzono także 3-krotny wzrost masy śledziony w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Śledziony zarodków narażanych w warunkach *in utero* na fenylohydrazynę miały ciemniejszą barwę w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. U zarodków stwierdzono znaczny wzrost procesu erytropoezy. Pierwsze proerytoblasty pojawiły się w śledzionie w 12. dniu życia zarodków. Śledziona 13- i 14-dniowych zarodków miała istotnie zwiększoną liczbę prekursorów erytrocytów i komórek macierzystych w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (Djaldetti i in. 1974).

Wiadomo, że nasilona żółtaczka w okresie neonatalnym jest jedną z głównych przyczyn zaburzeń rozwojowych, w tym zaburzeń funkcji mózgu. Dane kliniczne sugerują zależność między hiperbilirubinemią noworodków a przypadkami zaburzeń motorycznych i umysłowych (Tamaki i in. 1974). Dlatego podjęto badania, aby stwierdzić, czy fenylohydrazyna może powodować hiperbilirubinemię oraz jaki może mieć to wpływ na funkcje behawioralne.

Ciężarnym samicom szczurów podawano dootrzewnowo fenylohydrazynę (jako chlorowoderek) w dawce 15 mg/kg mc. między 18. i 19. dniem ciąży. U płodów i noworodków stwierdzono hiperbilirubinemię jako skutek hemolizy. Poziom bilirubiny w surowicy osiągał maksimum dzień po urodzeniu i wracał do wartości kontrolnych między 3. a 4. dniem po urodzeniu. Większość noworodków, u których wystąpiła poważnego stopnia żółtaczka, padło w ciągu pierwszego tygodnia po urodzeniu. Wyniki tego doświadczenia sugerują, że fenylohydrazyna powoduje hemolizę nie tylko u matek, lecz także u płodów (Yamamura i in. 1973).

Ciężarne samice szczurów Wistar narażano dootrzewnowo na chlorowoderek fenylohydrazyny w dawce 10 mg/kg mc. między 17. a 19. dniem ciąży lub na dawkę 20 mg/kg mc. między 18. a 19. dniem ciąży. W tym badaniu nie stwierdzono toksyczności matczynej ani wpływu chlorowodoru fenylohydrazyny na ciążę, czy żywotność potomstwa. Potomstwo urodzone w sposób naturalny po narodzinach oceniano pod kątem wystąpienia niedokrwistości i żółtaczki. Do dalszych badań wybrano 12 noworodków, samców, u których wystąpiła poważna niedokrwistość i żółtaczka. Grupę kontrolną stanowiło 9 samców nienarażanych w warunkach *in utero* na chlorowoderek fenylohydrazyny. Pomiędzy 9. a 22. tygodniem życia

przeprowadzono u nich serię testów neurobehawioralnych. Zwierzęta z grupy narażanej nie różniły się od zwierząt z grupy kontrolnej spontaniczną aktywnością ruchową, natomiast wykazywały istotnie dłuższą latencję reakcji aktywnego unikania (Tamaki i in. 1974). Wyniki tego badania są kwestionowane ze względu na niewielką liczebność grup oraz krótki okres narażenia w ciąży (między 17. a 19. dniem), w którym prowadzono narażenie (CICAD 2000).

Samcom szczurów Wistar (1-tygodniowym) podawano dożylnie fenylohydrazynę w dawce 75 mg/kg mc. przez 2 kolejne dni. Po 14 dniach podanie fenylohydrazyny spowodowało hiperbilirubinemię ze wzrostem poziomu zarówno całkowitej,

jak i niezwiązanej bilirubiny w surowicy. Jednocześnie nie obserwowano markerów uszkodzenia wątroby, aktywność ALT i AST nie uległa zmianie w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Brak uszkodzenia wątroby potwierdziły także badania histopatologiczne. Podanie fenylohydrazyny powodowało wzrost parametrów stresu oksydacyjnego (całkowitego statusu oksydacyjnego w wątrobie, wzrost aktywności SOD w osoczu). Obserwowano ponadto wzrost ekspresji białka NF- κ B, które ma wpływ na uwalnianie prozapalnych cytokin oraz wzrost poziomu adrenomeduliny, biorącej udział w powstawaniu szkodliwych skutków i uszkodzeniu neuronów w przypadku znacznej hiperbilirubinemii (Zhang i in. 2015).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Na podstawie obserwowanych skutków ogólnoustrojowych/układowych u ludzi i zwierząt narażonych na fenylohydrazynę i jej sole można przyjąć, że związki te są wchłaniane do organizmu drogą inhalacyjną, pokarmową, przez skórę oraz po podaniu parenteralnym. Brak jest danych dotyczących wydajności wchłaniania związku poszczególnymi drogami.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących wydajności wchłaniania fenylohydrazyny przez skórę.

W NIOSH (2014) oszacowano dawki fenylohydrazyny wchłonięte do organizmu drogą dermalną (przez skórę dłoni, w ciągu 8 h zmiany roboczej) oraz w wyniku narażenia drogą oddechową na fenylohydrazynę o stężeniu 0,6 mg/m³ przez 8 h, przy założeniu retencji wynoszącej 75%. Stosując algorytm opracowany w NIOSH (2009) oszacowano, że stosunek dawki wchłoniętej przez skórę do dawki za-inhalowanej dla fenylohydrazyny wynosi około 305. Dlatego też fenylohydrazyna jest uważana za substancję, która jest wydajnie wchłaniana przez skórę w wyniku narażenia dermalnego (NIOSH 2014).

Rozmieszczanie

W dostępnej literaturze nie znaleziono danych dotyczących rozmieszczania fenylohydrazyny i jej soli w organizmie człowieka.

U królików otrzymujących znakowany ¹⁴C chlorowodurek fenylohydrazyny, dożołądkowo w dawce

50 mg/kg mc. wykazano, że po 4 dniach od podania około 10% podanego znacznika izotopowego (dawki) było związane z erytrocytami, prawdopodobnie w postaci fenylohydrazonu. Ponadto, około 3% dawki stwierdzono w żołądku oraz około 1% w śledzionie (McIsaac i in. 1958).

Metabolizm i wydalanie

U królików otrzymujących znakowany ¹⁴C chlorowodurek fenylohydrazyny, dożołądkowo w dawce 50 mg/kg mc. wykazano, że w ciągu 4 dni po podaniu z moczem wydalono około 50% radioznacznika, około 1/3 radioaktywności zostało wydalone w pierwszej dobie, dalsze wydalanie było wolne i trwało co najmniej 10 dni.

W tabeli 13. przedstawiono ilości znacznika wydalanego w kolejnych dniach po narażeniu.

Autorzy tych badań wyodrębnili następujące dwa szlaki metaboliczne fenylohydrazyny i jej chlorowodorku:

- hydroksylacja pierścienia aromatycznego do *p*-hydroksyfenylohydrazyny, następnie sprzężenie z kwasem glukuronowym
- powstawanie fenylohydrazonów w reakcji z naturalnymi keto-kwasami.

Główne metabolity zidentyfikowane w moczu królików przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 13.**Radioaktywność znacznika wydalanego z moczem w kolejnych dniach po podaniu ^{14}C chlorowodoru fenylohydrazyny (McIsaac i in. 1958)**

Dzień po podaniu	Radioaktywność w moczu (% dawki)
1	34 (13 ÷ 43)
2	8,5 (5,8 ÷ 16,5)
3	4,5 (2,4 ÷ 9,6)
4	3,5 (2,2 ÷ 7,0)
5	1,5 (0,3 ÷ 3,4)
6-10	5,8
Łącznie	57,8
Łącznie (dla 4 dni)	50 (40 ÷ 58)

Tabela 14.**Najważniejsze metabolity chlorowodoru fenylohydrazyny w moczu królików (zbieranym przez 2 dni po podaniu związku), (McIsaac i in. 1958)**

Metabolit	Znaleziony metabolit (% dawki)
<i>p</i> -Hydroksyfenylohydrazyna	17,2 (10,4 ÷ 21,2)
Fenylohydrazon kwasu pirogronowego	8,5 (5,9 ÷ 12,8)
Fenylohydrazon kwasu oksoglutarynowego	5,2 (4,0 ÷ 6,5)
Suma metabolitów	30,7
Całkowita radioaktywność moczu	38,8 (29 ÷ 45)

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Głównym skutkiem toksycznego działania fenylohydrazyny (i jej chlorowodoru) jest powstawanie anemii hemolitycznej. Skutek ten obserwowano zarówno u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych.

W badaniach mechanizmu powstawania anemii hemolitycznej wykazano, że hemolityczne uszkodzenie związane jest ze stresem oksydacyjnym w erytrocytach. W reakcji fenylohydrazyny z oksyhemoglobina powstają, m.in.: rodniki ponadtlenkowe, nadtlenek wodoru, rodnik fenylohydrazylowy i jon benzenodiazoniowy (Hill, Thornalley 1981; Misra, Fridovich 1976). Rodniki te prowadzą do oksydatywnej denaturacji, strącania i fragmentacji hemoglobiny (tworzenie ciałek Heinza), a także do zmian w dwuwarstwie lipidowej i/lub denaturacji białek cytoszkieletu, dając sygnał do przedwczesnego rozpadu erytrocytów (Palkar i in. 2007; Rokushima i in. 2007a).

Uszkodzone erytrocyty są usuwane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy w śledzionie i w mniej-

szym stopniu w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia liczby czerwonych krwinek i zmniejszenia stężenia hemoglobiny we krwi. Dodatkowo, skutek ten prowadzi do pośredniego wzrostu poziomu bilirubiny i liczby retikulocytów we krwi. Wzrost retikulocytów wynika z kompensacyjnej aktywacji erytropoezy w szpiku kostnym (Lee i in. 2014) oraz erytropoezy pozaszpikowej, natomiast uwalniana do krwi bilirubina jest jednym z produktów rozpadu hemu. Ponadto, wzrost stężenia wolnego żelaza (w wątrobie i śledzionie), pochodzącego także z rozpadu hemu prowadzi do przeładowania komórek żelazem, co jest obserwowane jako depozyty hemosyderyny (Rokushima i in. 2007a; 2007b).

W powstawaniu niedokrwistości hemolitycznej może mieć udział także inny mechanizm. W osoczu szczurów otrzymujących fenylohydrazynę obserwowano wysokie miano krążących przeciwciał IgG, które reagują z normalnymi erytrocytami szczura (Dornfest i in. 1986; Naughton i in. 1990). Oksy-

dacyjne uszkodzenie hemoglobiny, jak i białek błon erytrocytów, prowadzi do powstania neoantygeny (antygen starzejącej się komórki – *senescent cell antigen*), który rozpoznawany jest przez IgG (Ferrali i in. 1997). Wyniki te sugerują możliwą autoimmunologiczną etiologię erytrofagocytozy indukowanej przez fenylohydrazynę.

Intoksykacja fenylohydrazyną prowadzi do przeładowania wątroby i śledziony żelazem. Żelazo odgrywa kluczową rolę w stresie oksydacyjnym, ponieważ raz uwolnione z cząsteczek wiążących staje się wolnym żelazem, które może działać zarówno miejscowo, jak i dyfundować do sąsiednich komórek, gdzie generuje wolne rodniki i uszkadza ważne życiowo makrocząsteczki (Karbownik i in. 2000).

Fenylohydrazyna powoduje hipotensję, zmniejsza oporność naczyniową i zaburza odpowiedź naczyniową na zależne od śródbłonka czynniki rozszerzające naczynia. Prawdopodobną przyczyną dysfunkcji naczyniowej jest uwolnienie wolnego żelaza i wzrost powstawania ROS i aktywnych form azotu. Spośród reaktywnych form tlenu i azotu, anionorodnik ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru i tlenek azotu odgrywają główną rolę w powstawaniu zmian patologicznych w naczyniach krwionośnych. Wzrost tworzenia O_2^- jest główną przyczyną przyspieszonej inaktywacji NO i indukcji dysfunkcji śródbłonka. Nie można także wykluczyć bezpośredniego wpływu fenylohydrazyny na tkankę naczyniową (Luangaram i in. 2007).

U szczurów otrzymujących fenylohydrazynę stwierdzono ostrą zakrzepicę płuc, objawiającą się tworzeniem skrzepów w kapilarach pęcherzyków płucnych (Sato i in. 2008; 2015). W komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych płuc stwierdzono ekspresję genów związanych z tworzeniem skrzepów, zwłaszcza z odpowiedzią zapalną/immunologiczną oraz z koagulacją krwi i hemostazą. Obserwacje te

sugerują, że fenylohydrazyna powoduje dysfunkcję komórek śródbłonka, prowadzącą do stanu nadkrzepliwości, co może mieć udział w ostrej zakrzepicy płuc. Dodatkowo, stan pro-zapalny, obserwowany we wczesnym stadium działania fenylohydrazyny, może odgrywać istotną rolę w rozwoju zakrzepicy spowodowanej dysfunkcją śródbłonka (Sato i in. 2015).

Fenylohydrazyna jest związkiem genotoksycznym w warunkach *in vivo*, powoduje metylację (Mathison i in. 1994) i fragmentację DNA (Parodi i in. 1981; Ferrali i in. 1997).

Proponowany mechanizm metylacji polega na reakcji fenylohydrazyny z endogennie powstającym formaldehydem. Produkt tej reakcji jest enzymatycznie przekształcany do pochodnej metylowej, mogącej metylować reszty guaninowe DNA (MAK 1998).

Za fragmentację DNA odpowiada prawdopodobnie stres oksydacyjny wywołany przez reaktywne, wolne żelazo, a nie fenylohydrazyna lub jej metabolity. Wykazano bowiem, że stopień fragmentacji wątrobowego DNA ściśle koreluje ze stężeniem wolnego żelaza w wątrobie. Fragmentacji DNA nie stwierdzono natomiast w warunkach *in vitro*, inkubując hepatocyty z fenylohydrazyną zarówno bez aktywacji, jak i z aktywacją metaboliczną (Ferrali i in. 1997).

Wykazano działanie rakotwórcze fenylohydrazyny. Narażenie myszy drogą pokarmową powodowało wystąpienie nowotworów płuc oraz nowotworów naczyń krwionośnych ((Clayson i in. 1966; Toth, Shimizu 1976). Mechanizm powstawania nowotworów jest niejasny, ale biorąc pod uwagę genotoksyczny potencjał fenylohydrazyny nie można wykluczyć jego roli w powstawaniu nowotworów.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Samice szczurów Sprague-Dawley (po 10 zwierząt na grupę) otrzymywały jedną dożołądkową dawkę fenylohydrazyny (125 mg/kg mc.). Po upływie 14 dni szczury otrzymywały dożołądkowo butoksyetanol w letalnej dawce 1500 mg/kg mc. Po podaniu fenylohydrazyny u zwierząt nie stwierdzano ogólnych objawów toksycznego działania związku. Podanie letalnej dawki butoksyetanolu szczurom, które nie otrzymały uprzednio fenylohydrazyny, prowadziło do tok-

syczności, objawiającej się: krwiomoczem, bladeścią skóry, jeżeniem sierści i 90-procentową śmiertelnością. Uprzednie podanie fenylohydrazyny hamowało te skutki, a wszystkie szczury przeżyły letalną dawkę butoksyetanolu. Stwierdzono ponadto, że fenylohydrazyna zmieniała toksykokinetykę butoksyetanolu; AUC butoksyetanolu we krwi, nerkach i wątrobie było istotnie mniejsze po wstępnym podaniu fenylohydrazyny niż w grupie otrzymującej tylko butoksy-

etanol. Obserwowano także około 3-krotnie większe wydalanie z moczem głównego metabolitu – kwasu butoksyoctowego. Wydaje się, że ochronne działanie fenylohydrazyny w odniesieniu do skutków hemotoksycznych i śmiertelności powodowanej butoksyetanolem jest związane z łącznym skutkiem zmian w toksykokinetyce, wzmożoną erytropoezą i odpornością (*resiliency*) nowopowstałych erytrocytów. Ochronne działanie fenylohydrazyny przed letalnymi skutkami butoksyetanolu prawdopodobnie wynika z faktu, że wstępne podanie fenylohydrazyny powoduje łagodną niedokrwistość, która prowadzi do napływu nowych, odpornych na hemolizę erytrocytów, co następnie prowadzi do istotnego zmniejszenia hemolizy (oraz wzrostu przeżywalności zwierząt) po podaniu letalnej dawki butoksyetanolu (*Palkar i in. 2007*).

Mechanizm działania toksycznego fenylohydrazyny jest związany ze stresem oksydacyjnym, można więc przypuszczać, że związki o działaniu antyoksydacyjnym będą wykazywać działanie ochronne lub łagodzić skutki wywołane przez fenylohydrazynę.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że:

- podanie wyciągów z roślin stosowanych w tradycyjnej wschodniej medycynie (preparat *Samul-tang*), znosi lub poprawia szkodliwe skutki hematologiczne spowodowane przez chlorowodrek fenylohydrazyny (*Lee i in. 2014*)
- podanie ekstraktów z grzybów *Agaricus brasiliensis* (o znanych właściwościach

lecniczych) w sposób zależny od dawki chroniło szczury przed rozwojem indukowanej przez fenylohydrazynę hiperbilirubinemii oraz zmniejszało stres oksydacyjny (*Zhang i in. 2015*)

- uprzednie podanie kwercetyny (roślinnego flawonoidu o bardzo silnych właściwościach antyoksydacyjnych) istotnie poprawiało parametry hemodynamiczne, zaburzone przez fenylohydrazynę oraz znacznie hamowało powstawanie rodników nadtlenowych i azotowych (*Luangaram i in. 2007*)
- podanie witaminy C lub mleczka pszczelego (o znanych właściwościach antyoksydacyjnych) chroniło układ rozrodczy samców myszy przed szkodliwym stresem oksydacyjnym wywoływanym przez fenylohydrazynę, który może zaburzać układ hormonalny, prowadząc do niepłodności (*Anbara in. 2014*)
- podanie melatoniny i/lub witaminy C (kwas askorbinowy), łącznie z fenylohydrazyną, nie redukowało nasilenia niedokrwistości spowodowanej przez fenylohydrazynę, natomiast melatonina (ale nie kwas askorbinowy) zmniejszała peroksydację lipidów w śledzionie i osoczu oraz hamowała zmiany w błonach mikrosomalnych (*Karbownik i in. 2000*).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Fenylohydrazyna jest substancją toksyczną po podaniu drogą pokarmową, w kontakcie ze skórą i po podaniu drogami parenteralnymi. Dawka letalna, niezależnie od drogi podania, mieści się w zakresie $80 \div 200$ mg/kg mc. dla różnych gatunków zwierząt. Wartości stężeń letalnych są mało wiarygodne. Pochodzą ze źle udokumentowanego badania, w którym czas i sposób narażenia nie był podany (*Pham 1979*). W badaniu tym nie podano objawów działania toksycznego, należy się jednak spodziewać, że były one zbliżone do objawów obserwowanych po podaniu dożołądkowym czy na skórę.

Roztwór fenylohydrazyny wykazywał znaczne działanie drażniące na oko królika. Dlatego też można spodziewać się również u ludzi działania drażniącego na oko.

Fenylohydrazyna działa drażniąco na skórę, ponadto dane kazuistyczne u ludzi wskazują na jej potencjał uczulający.

Narażenie na fenylohydrazynę powoduje uszkodzenie czerwonych krwinek, prowadzące do niedokrwistości hemolitycznej, czego wtórne konsekwencje obejmują takie inne tkanki i narządy, jak śledziona i wątroba. Stwierdzono także, że fenylohydrazyna powoduje zaburzenia hemostazy oraz prowadzi do ostrej zakrzepicy płuc. Z istniejących danych (tab. 7.) nie można ustalić zależności dawka-skutek ani wartości NOAEL.

Fenylohydrazyna jest mutagenem w warunkach *in vitro*. Niektóre dowody wskazują na jej aktywność genotoksyczną w warunkach *in vivo*. Wykazano również działanie rakotwórcze fenylohydrazyny. Narażenie myszy drogą pokarmową powodowało wystąpienie nowotworów płuc oraz nowotworów naczyń krwionośnych. Mechanizm powstawania nowotworów jest niejasny, ale biorąc pod uwagę genotoksyczny potencjał fenylohydrazyny, nie można wykluczyć jego roli w powstawaniu nowotworów.

Działania rakotwórczego fenylohydrazyny u ludzi nie można wykluczyć, biorąc pod uwagę tworzenie nowotworów u zwierząt, szczególnie, że inne objawy toksycznego działania były wspólne dla zwierząt doświadczalnych i ludzi.

Brak jest także wystarczających danych dotyczących wpływu fenylohydrazyny na rozrodczość i toksyczność rozwojową, aby można było ocenić, czy skutki takie mogą wystąpić u ludzi narażonych na fenylohydrazynę i jej sole.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Istniejące wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla fenylohydrazyny i jej soli w Polsce i innych państwach przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15.

Wartości normatywów higienicznych dla fenylohydrazyny przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2015; Czynniki... 2014; DFG 2015; GESTIS 2016; RTECS 2013)

Państwo/organizacja/rok	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Australia	0,44	–	carcinogen
Austria (2007)	22	–	Skin, sen
Belgia (2002)	0,45	–	Skin
Dania (2011)	0,6	–	Skin, carcinogen
Finlandia (2011)	–	22	Skin
Meksyk (2004)	20	45	Skin
Niemcy (2015)	–	–	H, Sh, carcinogen cat. 3B
Nowa Zelandia (2002)	0,44	–	Skin, sen
Norwegia (1999)	0,6	–	
Polska (2014)	20	–	Carc. 1B A, Ft, I, skóra
Szwajcaria (2011)	22	–	Carc 2, Skin, sen
USA:			
– OSHA	22	–	Skin
- ACGIH (2015)	0,44	–	Skin, A3
USA- NIOSH	–	0,6 (pułapowe)	Skin, carcinogen

Objaśnienia:

Carcinogen – substancja rakotwórcza.

Skin – skóra.

Sen – działanie uczulające na skórę.

Sh – działanie uczulające.

H – substancja wchłania się przez skórę.

A – substancja o działaniu uczulającym.

Ft – substancja działająca toksycznie na płód.

I – substancja o działaniu drażniącym.

Skóra – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

A3 wg ACGIH – związki o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla zwierząt i nieznanym znaczeniu dla człowieka.

Carc. 1B – substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B. Substancja, która ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym klasyfikacja opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach.

Grupa 3B, Niemcy – substancje, w przypadku których badania w warunkach in vitro i badania na zwierzętach dostarczyły dowodów ich działania rakotwórczego, jednak uzyskane dowody są niewystarczające dla zaklasyfikowania tych substancji do jednej z pozostałych kategorii.

Uzasadnienie wartości TLV

W ACGIH rekomendowano jako wartość TLV-TWA dla narażenia zawodowego na fenylodrazynę stężenie 0,44 mg/m³ (0,1 ppm). Normatyw ten powinien zminimalizować potencjalne podrażnienie nosa i skóry, stany zapalne skóry (*dermatitis*) oraz przytaczane w literaturze działanie uczulające na skórę. Jako potencjalny skutek toksyczny uwzględniono także anemię hemolityczną, powstającą w warunkach narażenia zawodowego zarówno po narażeniu inhalacyjnym, jak i dermalnym. Obserwowane istotne zmniejszenie masy ciała u gryzoni po podaniu fenylodrazyny na skórę uzasadnia oznakowanie normatywu „skin”. Natomiast obserwowany wzrost przypadków występowania nowotworów złośliwych u myszy, narażonych na fenylodrazynę z wodą do picia, jest podstawą do sklasyfikowania jako A3, związków o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla zwierząt i nieznanym znaczeniu dla człowieka. Ponieważ fenylodrazyna ma podobny profil toksykologiczny do metylodrazyny, dla której TLV-TWA wynosi 0,01 ppm, proponowany normatyw powinien być stosowany uznaniowo (ang. *should be used with discretion*), (ACGIH 2001).

Nie znaleziono wystarczających danych umożliwiających wprowadzenie oznakowania SEN oraz zarekomendować wartość chwilową TLV-STEL.

Uzasadnienie MAK

Zgodnie z wynikami jedyne, długoterminowe badania inhalacyjnego, które niestety jest bardzo niekompletnie udokumentowane i stąd trudne do oceny, wartość NOEL dla szczurów narażonych na fenylodrazynę przez 6 miesięcy wynosi 0,12 mg/m³ (Pham 1979). Kiedy szacuje się ilość fenylodrazyny rzeczywiście pobraną przez zwierzęta, należy wziąć pod uwagę, że narażenie było prawdopodobnie na całe ciało w komorze inhalacyjnej i substancja była szybko wchłaniana przez skórę. Znaczne ilości fenylodrazyny mogły być pobrane przez skórę oraz wchłonięte z przewodu pokarmowego (MAK 1998).

Wartości NOEL wydają się jednak potwierdzać wyniki z doświadczenia na ochotnikach, otrzymujących doustnie chloroderek fenylodrazyny przez 8 dni w ilości 30 mg/dzień (0,4 mg/kg mc.). Dawka ta powodowała maksymalnie 10-procentową hemolizę (*transfused*) erytrocytów, natomiast podczas doustnego podawania 15 ÷ 30 mg/dzień przez 5 tygodni poziom hemoglobiny zmniejszył

się tylko o 13%, nawet u osób z niedoborem glukozy-6-fosfatazy (Dern i in. 1955). Dlatego też, skutków hematotoksycznych nie należy spodziewać się u osób narażonych na fenylodrazynę o stężeniu poniżej 1 mg/m³ (około 0,14 mg/kg m.c., zakładając 100-procentowe wchłanianie z przewodu pokarmowego), jeżeli zapobiegnie się wchłanianiu przez skórę.

Pytanie o rakotwórcze skutki fenylodrazyny nie znalazło jak dotąd definitywnej odpowiedzi. Przeprowadzone badania rakotwórczości nie spełniają obecnych kryteriów, ponieważ nie badano zależności od dawki i badania przeprowadzono tylko na myszach. Przeprowadzone badanie (110-tygodniowe) z podawaniem związku w wodzie do picia (Toth i Shimizu 1976) i 42-tygodniowe badanie z podawaniem dożołądkowym (Clayson i in. 1966) wykazały jednak wzrost przypadków nowotworów naczyń krwionośnych i płuc u myszy obu płci. Na podstawie wykazanych skutków genotoksycznych w warunkach *in vitro* oraz w warunkach *in vivo*, fenylodrazyna została zaklasyfikowana do kategorii zagrożenia 3B w „list of MAK and BAT values”. Wartość MAK została usunięta (MAK 1998).

Ze względu na ewidentne wchłanianie przez skórę oraz potencjał uczulający skórę u ludzi i zwierząt, fenylodrazyna została oznakowana literami „H” – skóra oraz „S” – działanie uczulające.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Wyniki dwóch badań rakotwórczego działania chloroderek fenylodrazyny wykazały, że u myszy związek podany drogą pokarmową powodował istotny wzrost powstawania nowotworów płuc lub nowotworów naczyń krwionośnych (Clayson i in. 1966; Toth, Shimizu 1976). W tym drugim badaniu, mimo dłuższego czasu narażenia, nie obserwowano istotnego wzrostu nowotworów płuc.

Mimo, że wyniki obu tych badań wydają się mało wiarygodne w świetle obecnych kryteriów i są ograniczone tylko do jednego gatunku (myszy) i jednej dawki, to jednak na ich podstawie w UE ustawowo zaklasyfikowano fenylodrazynę jako związek rakotwórczy kategorii zagrożenia 1B z przypisanym zwrotem H350 – może powodować raka.

Soćko i Szymczak (2012) przeprowadzili ilościową ocenę rakotwórczości fenylodrazyny, przy wykorzystaniu danych dotyczących częstości powstawania nowotworów płuc u myszy obu płci, narażonych na chloroderek fenylodrazyny, podawany dożołądkowo w ilości 1 mg/dzień (Clayson

i in. 1966). Z przeprowadzonej ilościowej oceny rakotwórczości fenylohydrazyny wynika, że pracy w narażeniu na fenylohydrazynę, równym dotychczasowej wartości NDS w Polsce (20 mg/m^3) przez okres 40 lat pracy, odpowiada ryzyko wystąpienia raka płuca na poziomie $5,7 \cdot 10^{-2}$. Ryzyko takie jest nieakceptowalne.

Z szacowania ryzyka nowotworowego wynika, że dotychczasowa wartość NDS powinna zostać zmniejszona.

Istniejące dane dotyczące toksyczności fenylohydrazyny i jej soli są niewystarczające, aby można było wyprowadzić wartość NDS w oparciu o wartości NOAEL/LOAEL. Fenylohydrazyna ze względu na mechanizm działania oraz główne skutki toksyczne (hematotoksyczność) ma profil toksykologiczny podobny do aniliny. Dlatego też zaproponowano,

aby wartość NDS dla fenylohydrazyny przyjąć analogicznie do wartości NDS dla aniliny, tj. $1,9 \text{ mg/m}^3$. Wielkość ryzyka raka płuca w warunkach narażenia zawodowego na fenylohydrazynę i jej sole o stężeniu $1,9 \text{ mg/m}^3$, obliczona zgodnie z danymi z piśmiennictwa (Soćko, Szymczak 2012), wynosi $5,4 \cdot 10^{-3}$.

Ze względu na wchłanianie dermalne zaproponowano oznaczyć normatyw „skóra”. Dodatkowo, ze względu na działanie: drażniące, uczulające, rakotwórcze i mutagenne fenylohydrazyny, normatyw powinien być oznaczony literami: „I”, „A”, Carc 1B i Muta. 2.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości chwilowej NDSCh oraz dopuszczalnej w materiale biologicznym DSB.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001). Phenylhydrazine.

ACGIH (2015). Guide to occupational exposure values.

Allen E.V., Giffin H.A. (1928). Experiments with phenylhydrazine. II. Studies on renal and hepatic function and erythropoiesis. *Am. J. Med. Sci.* 185, 677–682.

Allen E.V., Barker N.W. (1928). Experiments with phenylhydrazine. III Pathologic anatomy. *Ann. Intern. Med.* 1, 683–693.

Anbara H., Shahrooz R., Razi M., Malekinejad H. (2014). Protective effect of vitamin C and Royal Jelly on sex hormones on phenylhydrazine treated adult mice. *Int. J. Fertil. Steril.* 8 (suppl. 1), 101.

Berger J. (2007). Phenylhydrazine haematotoxicity. *J. Appl. Biomed.* 5, 125–130.

Brennan R.J., Swoboda B.E., Schiestl R.H. (1994). Oxidative mutagens induce intrachromosomal recombination in yeast. *Mutat. Res.* 308, 159–167 [cyt. za: MAK 1998].

CCRIS (1994). Phenylhydrazine hydrochloride [<http://toxnet.nlm.nih.gov>].

CCRIS (2005). Phenylhydrazine [<http://toxnet.nlm.nih.gov>].

ChemIDplus (2016). Phenylhydrazine. Phenylhydrazine hydrochloride [<http://toxnet.nlm.nih.gov>].

CICAD (2000). Concise International Chemical Assessment Document 19. Phenylhydrazine. WHO, Geneva.

Clayson D., Biancifiori C., Milia U., Santilli F. (1966). The induction pulmonary tumors in BALB/c/Cb/Se mice by derivatives of hydrazine. [In:] Lung tumor in animals. Proceedings of the 3rd Perugia Quadrennial International Conference on Cancer, Perugia, pp. 869–880 [cyt. za: CICAD 2000; NIOSH 2014; Soćko, Szymczak 2012].

Criswell K.A., Sulkanen A.P., Hochbaum A.F., Bleavins M.R. (2000). Effects of phenylhydrazine or phlebotomy on peripheral blood, bone marrow and erythropoietin in Wistar rats. *J. Appl. Toxicol.* 20, 25–34.

Czynniki szkodliwe w środowisku pracy – wartości dopuszczalne (2014). [Red.] D. Augustyńska, M. Pośniak. Warszawa, CIOP-PIB.

De Flora S., Zanicchi P., Camoirano A., Bennicelli C., Badolati G.S. (1984a). Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat. Res.* 133, 161–198 [cyt. za: CICAD 2000; IUCLID 2000].

De Flora S., Camoirano A., Zanicchi P., Bennicelli C. (1984b). Mutagenicity testing with TA97 and TA102 of 30 DNA-damaging compounds, negative with other *Salmonella* strains. *Mutat. Res.* 134, 159–165 [cyt. za: CICAD 2000; IUCLID 2000].

Derelanko M., Gad S., Gavigan F., Babich P., Rinehart W. (1987). Toxicity of hydroxylamine sulfate following dermal exposure: variability with exposure method and species. *Fund. Appl. Toxicol.* 8, 583–594 [cyt. za: CICAD 2000; NIOSH 2014].

- Dern R.J., Beutler E., Alving A.S. (1955). The hemolytic effect of primaquine. V. Primaquine sensitivity as a manifestation of a multiple drug sensitivity. *J. Lab. Clin. Med.* 45, 30–39.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2015). List of MAK and BAT Values.
- Djaldetti M., Bessler H., Fishman P. (1974). Hematopoiesis in the embryonic mouse spleen. II. Alterations after phenylhydrazine administration to the mothers. *Anat. Rec.* 182, 123–136.
- Dornfest B.S., Lapin D.M., Naughton B.A., Adu S., Korn L., Gordon A.S. (1986). Phenylhydrazine-induced leukocytosis in the rat. *J. Leuk. Biol.* 39, 37–48.
- Dow Chemical Company (1940). Toxicity of phenylhydrazine and phenylhydrazine hydrochloride: a review. On file with U.S. EPA under TSCA Section 8D. OTS #0557236. Document # 86940000826S [cyt. za: NIOSH 2014].
- Downing J.G. (1937). Dermatitis from phenylhydrazine compounds. Report of a case. *N. Engl. J. Med.* 216, 240–241.
- DuPont Company (1963). Acute skin absorption toxicity. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Medical Research Project #MR-531-3, Report #106-63 [cyt. za: NIOSH 2014].
- Eastman Kodak Company (1957). Toxicity report on phenylhydrazine EK #329 [cyt. za: NIOSH 2014].
- Ferrali M., Signorini C., Sugherini L., Pompella A., Lodovici M., Caciotti B., Ciccoli L., Comporti M. (1997). Release of free, redox-active iron in the live and DNA oxidative damage following phenylhydrazine intoxication. *Biochem. Pharmacol.* 53, 174–1751.
- Flanagan J.P., Lessler M.A. (1970). Controlled phenylhydrazine-induced reticulocytosis in the rat. *Ohio J. Sci.* 70, 300–304.
- Frost J., Hjorth N. (1959). Contact dermatitis from hydrazine hydrochloride in soldering flux. Cross sensitization to Apresoline and isoniazid. *Acta Dermato-Venerol.* 39, 82–86 [cyt. za: NIOSH 2014].
- GESTIS (2016). International Limit Valuesm [dostęp: www.limitvalue.ifa.dguv.de].
- GIS (2016). Główny Inspektor Sanitarny [dane nieopublikowane].
- Giffin H.Z., Allen E.V. (1928). Experiments with phenylhydrazine. I. Studies on the blood. *Ann. Intern. Med.* 1, 655–676.
- Giffin H.Z., Conner H. (1929). The untoward effects of treatment by phenylhydrazine hydrochloride. *JAMA* 92, 1505–1507 [cyt. za: NICNAS online].
- Hill H.A.O., Thornalley P.J. (1981). Phenyl radical production during the oxidation of phenylhydrazine and in phenylhydrazine-induced haemolysis. *FEBS Lett.* 126, 235–238.
- HSDB (2014). Phenylhydrazine [http://toxnet.nlm.nih.gov].
- IMP, Instytut Medycyny Pracy (2017). Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym. Łódź [dane nieopublikowane].
- IUCLID (2000). Dataset: phenylhydrazine. European Commission, European Chemicals Bureau.
- Jadassohn W. (1930). Sensitization of guinea pig skin to phenylhydrazine. *Klin. Wochenschrift* 9, 551 [cyt. za: NIOSH 2014].
- Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center (2000). Mutagenicity test data of existing chemical substances based on the toxicity investigation of the industrial safety and health law. Suppl. 2 [cyt. za: CCRIS 2005].
- Jung R., Enhelhart G., Herbolt B., Jackh R., Muller W. (1992). Collaborative study of mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res.* 278, 265–270 [cyt. za: CCRIS 2005; IUCLID 2000].
- Kanazu A., Tamitani S. (1976). Studies on micronuclei in mouse bone marrow. *J. Toxicol. Sci.* 1, 102–103.
- Karbownik M., Reiter R.J., Garcia J.J., Tan D.X. (2000). Melatonin reduces phenylhydrazine-induced oxidative damage to cellular membranes: evidence for the involvement of iron. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 32, 1045–1054.
- Keren R., Stark A.A. (1998). Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent mutagenicity and cytotoxicity of gamma-glutamyl derivatives: a model for biochemical targeting of chemotherapeutic agents. *Environ. Mol. Mutagen.* 32, 377–386 [cyt. za: CCRIS 2005].
- Kuszynski C., Langenbach R., Malick L., Tompa A., Toth B. (1981). Liver cell-mediated mutagenesis of V79 cells by hydrazine and related compounds. *Environ. Mutagen.* 3, 323–324 [cyt. za: CICAD 2000; MAK 1998].
- Kuzelova M., Jindricheva J. (1975). Industrial phenylhydrazine poisoning. *Prac. Lek.* 27, 84–85 [cyt. za: Soćko, Szymczak 2012].
- Lee H.W., Kim H., Kil K.J., Ko B.S. (2014). Hemopoietic effects of extracts from constituent herbal medicines of Samul-tang on phenylhydrazine-induced hemolytic anemia in rats. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 7, 6179–6185.
- Levin D.E., Hollstein M., Christman M.F., Schwiers E.A., Ames B.N. (1982). A new *Salmonella* tester strain (TA102) with A-T base pairs at the site of mutation detects oxidative mutagens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79, 7445–7449.

- Luangaram S., Kukongviriyapan U., Pakdeechote P., Kukongviriyapan V., Pannangpetch P. (2007). Protective effects of quercetin against phenylhydrazine-induced vascular dysfunction and oxidative stress in rats. *Food Chem. Toxicol.* 45, 448–455.
- MAK Value Documentation (1998). Phenylhydrazine. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, 226–234 (published online 2012).
- Malca-Mor L., Stark A.A. (1982). Mutagenicity and toxicity of carcinogenic and other hydrazine derivatives: correlation between toxic potency in animals and toxic potency in *Salmonella typhimurium* TA1538. *Appl. Environ. Microbiol.* 44, 801–808.
- Mathison B.H., Murphy S.E., Shank R.C. (1994). Hydrazine and other hydrazine derivatives and the formation of DNA adducts. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 127, 91–98 [cyt. za: CICAD 2000].
- McIsaac W.M., Parke D.V., Williams R.T. (1958). The metabolism of phenylhydrazine and some phenylhydrazones. *Biochem. J.* 70, 688–697.
- Misra H.P., Fridovich I. (1976). The oxidation of phenylhydrazine: superoxide and mechanism. *Biochemistry* 15, 681–687.
- Moreau R., Malu D.T., Dumais M., Dalko E., Gaudreault V., Romero H., Martineau C., Kevorkova O., Dardon J.S., Dodd E.L., Bohle D.S., Scorza T. (2012). Alteration in bone and erythropoiesis in hemolytic anemia: comparative study in bled, phenylhydrazine-treated and *plasmodium*-infected mice. *PLOS ONE* 7(9), e46101.
- Mori H., Sugie S., Yoshimi N., Iwata H., Nishikawa A., Matsukubo K., Shimizu H., Hirono I. (1988). Genotoxicity of a variety hydrazine derivatives in the hepatocyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepatocytes. *Jpn. J. Cancer Res.* 79, 204–211.
- Mueller W., Engelhart G., Herbold B., Jackh R., Jung R. (1993). Evaluation of mutagenicity testing with *Salmonella typhimurium* TA102 in three different laboratories. *Environ. Health Persp.* 101 (suppl 3), 33–36.
- Naughton B.A., Dornfest B.S., Bush M.E., Carlson C.A., Lapin D.M. (1990). Immune activation is associated with phenylhydrazine-induced anemia in the rat. *J. Lab. Clin. Med.* 116, 49–507.
- NICNAS (2016). Inventory multi-tiered assessment and prioritization (IMAP). Human health tier II assessment for phenylhydrazine and its monohydrochloride [https://www.nicnas.gov.au].
- NIOSH (2009). Current intelligence bulletin 61: a strategy for assigning new NIOSH skin notation. DHHS (NIOSH) Publication No. 2009–147.
- NIOSH (2014). NIOSH skin notation profiles: phenylhydrazine. DHHS (NIOSH) Publication No. 2014–147.
- OEHHA (2001). No significant risk levels (NSRLs) for the proposition 65 carcinogens. Phenylhydrazine and phenylhydrazine hydrochloride. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency.
- Palkar P.S., Philip B.K., Reddy R.N., Mehendale H.M. (2007). Priming dose of phenylhydrazine protects against hemolytic and lethal effects of 2-butoxyethanol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 225, 102–112.
- Parodi S., De Flora S., Cavanna M., Pino A., Robbiano L., Bennicelli C., Brambilla G. (1981). DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen hydrazine derivatives as related quantitatively to their carcinogenicity. *Cancer Res.* 41, 1469–1482.
- Pham K.C. (1979). Toxicity of phenylhydrazine in inhalatory exposure. *Gig. Trud Prof. Zab.* 3, 45–47 [cyt. za: CICAD 2000; NIOSH 2014; Soćko, Szymczak 2012].
- Roe F.J.C., Grant G.A., Millican D.M. (1967). Carcinogenicity of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine for mouse lung. *Nature* 216, 375–376.
- Rogan E.G., Walker B.A., Gingell R., Nagel D.L., Toth B. (1982). Microbial mutagenicity of selected hydrazines. *Mutat. Res.* 102, 413–424 [cyt. za: CCRIS 1994].
- Rokushima M., Omi K., Araki A., Kyokawa Y., Furukawa N., Itoh F., Imura K., Takeuchi K., Okada M., Kato I., Ishizaki J. (2007a). A toxicogenomic approach revealed hepatic gene expression changes mechanistically linked to drug-induced hemolytic anemia. *Toxicol. Sci.* 95, 474–484.
- Rokushima M., Omi K., Imura K., Araki A., Furukawa N., Itoh F., Miyazaki M., Yamamoto J., Rokushima M., Okada M., Torii M., Kato I., Ishizaki J. (2007b). Toxicogenomics of drug-induced hemolytic anemia by analyzing gene expression profiles in the spleen. *Toxicol. Sci.* 100, 290–302.
- Roudabush R., Terhaar C., Fassett D., Dziuba S. (1965). Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 7, 559–565 [cyt. za: NIOSH 2014].
- Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 6.06.2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* 2014, poz. 817.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 (ze zm.). *Dz. Urz. UE* 2008, L353.

- RTECS (2012). Registry of toxic effects on chemical substances: hydrazine, phenyl-, hydrochloride.
- RTECS (2013). Registry of toxic effects on chemical substances: Hydrazine, phenyl-.
- Ruiz-Rubio M., Alejandre-Duran E., Pueyo C. (1985). Oxidative mutagens specific for A-T base pairs induce forward mutations to L-arabinose resistance in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 147, 153–163 [cyt. za: CICAD 2000].
- Rukl V. (1953). Phenylhydrazine poisoning. *Prac. Lek.* 5, 272–274 [cyt. za: NIOSH 2014; Soćko, Szymczak 2012].
- Sato H., Shinozuka J., Tanaka M., Fujimura H., Toriomi W. (2008). Acute thrombus formation in the lungs of phenylhydrazine-treated rats. *J. Toxicol. Pathol.* 21, 249–251.
- Sato H., Sakairi T., Fujimura H., Sugimoto J., Kume E., Kitamura K., Takahashi K. (2013). Hematological and morphological investigation of thrombogenic mechanism in the lungs of phenylhydrazine-treated rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* 65, 457–462.
- Sato H., Terasaki N., Sakairi T., Tanaka M., Takahashi K. (2015). Gene expression profiling in the lungs of phenylhydrazine-treated rats: the contribution of pro-inflammatory response and endothelial dysfunction to acute thrombosis. *Exp. Toxicol. Pathol.* 67, 205–210.
- Schuckmann F. (1969). Observations on the various forms of poisoning by phenylhydrazine. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz* 11, 338–342 [cyt. za: CICAD 2000].
- Soćko R., Szymczak W. (2012). Fenylhydrazyna i jej związki. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych 1, 79–96.
- Solomons B. (1946). A case of allergy to phenylhydrazine. *Brit. J. Dermatol.* 58, 236–237.
- Steinheider G., Neth R., Marquardt H. (1985). Evaluations of nongenotoxic and genotoxic factors modulating the frequency of micronucleated erythrocytes in the peripheral blood of mice. *Cell Biol. Toxicol.* 1, 197–211 [cyt. za: CICAD 2000; Tweats i in. 2007].
- Stevens M.A. (1967). Use of albino guinea pig to detect the skin-sensitizing ability of chemicals. *Br. J. Ind. Med.* 24, 189–202 [cyt. za: NIOSH 2014].
- Suzuki Y. (1985). The development of a sensitive micronucleus test. Part II: an in vitro method using cultured bone marrow cells. *Tokyo Jikeikai Med. J.* 100, 709–719.
- Tamaki Y, Ito M., Semba R., Yamamura H., Kiyono S. (1974). Functional disturbances in adult rats suffered from icterus gravis neonatorum due to maternal application of phenylhydrazine hydrochloride. *Cong. Anom.* 14, 95–103.
- Tikhachek E.S., Sterekhova N.P., Stepanova L.E. (1970). The value of coombs test in poisoning due to certain industrial poisons. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 14, 58–59 [cyt. za: Soćko, Szymczak 2012].
- Tosk J., Schmeltz I., Hoffmann D. (1979). Hydrazines as mutagens in a histidine-requiring auxotroph of *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 66, 247–252 [cyt. za: CCRIS 2005; IUCLID 2000].
- Toth B., Shimizu H. (1974). 1-Carbamyl-2-phenylhydrazine tumorigenesis in swiss mice. Morphology of lung adenomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 52, 241–251.
- Toth B., Shimizu H. (1976). Tumorigenic effects of chronic administration of benzylhydrazine dihydrochloride and phenylhydrazine hydrochloride in Swiss mice. *Z. Krebsforsch.* 87, 267–273.
- Tweats D.J., Blakey D., Heflich R.H., Jacobs A., Jacobsem S.D., Morita T., Nohmi T., O'Donovan M.R., Sasaki Y.F., Sofuni T., Tice R. (2007). Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory in vivo tests. I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. *Mutat. Res.* 627, 78–91.
- Von Oettingen W.F., Deichmann-Greubler W. (1936). On the relation between the chemical constitution and pharmacological action of phenylhydrazine derivatives. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 18, 1–16 [cyt. za: NIOSH 2014; Soćko, Szymczak 2012].
- Watanabe K., Sakamoto K., Sasaki T. (1998). Comparison on chemically-induced mutation among four bacterial strains, *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2638, and *Escherichia coli* WP2/pKM101 and WP2 uvrA/pKM101: collaborative study II. *Mutat. Res.* 412, 17–31.
- Wilcox P., Naidoo A., Wedd D., Gatehouse D. (1990). Comparison of salmonella typhimurium TA102 with *Escherichia coli* WP2 tester strains. *Mutagenesis* 5, 285–291 [cyt. za: CCRIS 2005; IUCLID 2000].
- Witchett C.E. (1975). Exposure of dog erythrocytes in vivo to phenylhydrazine and monomethylhydrazine. A freeze-etch study of erythrocyte damage. Report No AM-RL-TR-74-88. NTIS Publication No AD-A011 555 [cyt. za: CICAD 2000; MAK 1998].
- Wright I.S., Joyner E.N. (1930). Skin hypersensitivity to phenylhydrazin hydrochlorid. Report of a case. *Am. J. Med. Sci.* 179, 683–687e.
- Yamamura H., Semba R., Keino H., Ohta K., Murakami U. (1973). Experimental studies on the developmental disorder due to icterus gravis neonatorum: I. Perinatal hemolytic jaundice and its effect on postnatal development. *Teratology* 8, 110 [cyt. za: Tamaki i in. 1974].
- Zhang L., Yuan B., Wang HP., Gao Y. (2015). Therapeutic effect of *Agaricus brasiliensis* on phenylhydrazine-induced neonatal jaundice in rats. *BioMed Res. Int.* Article ID 651218.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA FENYLOHYDRAZYNĘ I JEJ SOLE

dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA

e-mail: martaz@imp.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, nerki, skórę i objawy niedokrwistości.

Badania pomocnicze: morfologia, kreatynina, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), badanie ogólne moczu.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, nerki, skórę, objawy niedokrwistości.

Badania pomocnicze: morfologia, kreatynina, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), badanie ogólne moczu, pierwsze badanie RTG klatki piersiowej po 6 latach pracy, następne co 4 lata.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, nerki, skórę i objawy niedokrwistości.

Badania pomocnicze: morfologia, kreatynina, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), badanie ogólne

moczu, w zależności od wskazań badanie RTG klatki piersiowej.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami krytycznymi podczas pracy w narażeniu na fenylohydrazynę i jej sole są krwinki czerwone i wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na fenylohydrazynę i jej sole są:

- ciężkie postaci niedokrwistości,
- nawrotowe zapalenie skóry o charakterze wyprysku kontaktowego i atopowego zapalenia skóry.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

Ze względu na działanie rakotwórcze na ludzi do pracy w narażeniu na fenylohydrazynę (substancję rakotwórczą kategorii zagrożenia 1B) nie wolno zatrudniać: kobiet w ciąży, kobiet karmiących piersią i pracowników młodocianych.

Pracownicy powinni być informowani o potencjalnym działaniu rakotwórczym fenylohydrazyny.

Ze względu na potencjalne działanie uczulające w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych.

