

## 2-Toliloamina

### Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1, 2, 3</sup>

### *o*-Toluidine

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

---

dr ANNA PAŁASZEWSKA-TKACZ  
e-mail: Anna.Tkacz@imp.lodz.pl  
mgr ANNA ŚWIDWIŃSKA-GAJEWSKA  
e-mail: Anna.Gajewska@imp.lodz.pl  
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK  
e-mail: Slawomir.Czerczak@imp.lodz.pl  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	0,5 mg/m <sup>3</sup>
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	2% MetHb
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
Carc. 1B	substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24-26.10.2017 r.  
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 03.04.2018 r.

**Słowa kluczowe:** 2-toliloamina, narażenie zawodowe, toksyczność, NDS.

**Keywords:** *o*-toluidine, occupational exposure, toxicity, MAC-TWA.

<sup>1</sup> Wartość NDS 2-toliloaminy została w dniu 3.04.2018 r. przyjęta na 88. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynn timerów Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i przedłożona ministrowi właściwemu do spraw pracy (wniosek nr 104) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

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

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

<sup>3</sup> Metoda oznaczania 2-toliloaminy w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy w nr. 1(95)/2018.

## Streszczenie

2-Toliloamina jest substancją wielkotonazową stosowaną w przemyśle: gumowym, barwiarskim, farmaceutycznym oraz do produkcji herbicydów i jako surowiec do przemysłowej produkcji innych związków chemicznych. Szacowana liczba osób zawodowo narażonych na 2-toliloaminę w UE wynosi 5 500, z czego ponad połowa jest zatrudniona w: przemyśle chemicznym, przy produkcji włókien chemicznych oraz produktów gumowych.

W warunkach narażenia zawodowego 2-toliloamina wchłania się do organizmu drogą inhalacyjną i przez skórę i niezależnie od drogi narażenia związek ten jest wydalany głównie z moczem.

Wśród skutków ostrego inhalacyjnego narażenia na duże stężenia 2-toliloaminy ( $> 25 \text{ mg/m}^3$ ) są opisywane: podrażnienie górnych dróg oddechowych, oczu i skóry objawiające się uczuciem pieczenia twarzy, oczu, gardła oraz kaszlem, skrócenie oddechu, osłabienie, nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, szum w uszach, methemoglobinemia, hematuria i zaburzenia czynności nerek oraz krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego.

W badaniach epidemiologicznych analizowano najczęściej grupę substancji, jaką są aminy aromatyczne (w tym 2-toliloamina). Dostępne dane dotyczą głównie narażenia w przemyśle barwiarskim oraz gumowym. Jako skutki narażenia przewlekłego opisywano: methemoglobinemię, hematurię oraz uszkodzenie nabłonka pęcherza moczowego z czasem prowadzące do rozwoju nowotworów złośliwych tego narządu.

Działanie rakotwórcze 2-toliloaminy zostało również potwierdzone w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych, w tym na szczurach i myszach. Narażenie drogą pokarmową na 2-toliloaminę wywoływało nowotwory pęcherza moczowego, przede wszystkim u samic szczura, w mniejszym stopniu u samców. U samic szczura F344, narażanych wraz z paszą na 2-toliloaminę, obserwowano statystycznie znamienne, zależny od dawki, wzrost częstości występowania raka z komórek przejściowych pęcherza moczowego. Ponadto u myszy i szczurów występowały: włókniaki i włókniakomięsaki w tkance podskórnej, naczylniki i naczylniakomięsaki zlokalizowane w jamie brzusznej i pęcherzu moczowym, międzybłonki różnych narządów, mięsakonaczylniki w różnych narządach, raki z komórek wątrobowych i gruczolaki.

U zwierząt doświadczalnych 2-toliloamina wykazuje umiarkowaną toksyczność ostrą: wartości  $LD_{50}$  dla podania dożołądkowego mieszczą się w przedziale  $670 \div 2\,951 \text{ mg/kg mc}$ . W badaniach toksyczności ostrej u szczurów narażanych inhalacyjnie obserwowano: śnięcie, skurcze i drżenia mięśni, trudności w oddychaniu, czerwono-brązowy wyciek z nosa, zmętnienie rogówki, spadek masy ciała, obniżenie temperatury ciała, ospałość, skrajne wyczerpanie. Opisane w literaturze skutki narażenia podprzewlekłego i przewlekłego zwierząt doświadczalnych na 2-toliloaminę obejmują zmiany w obrębie: śledziony, układu krwiotwórczego oraz nerek i pęcherza moczowego.

Na podstawie wyników większości badań mutagenności w układach bakteryjnych nie potwierdzono działa-

nia mutagennego 2-toliloaminy, jedynie w nielicznych pracach opisywano wynik dodatni testów po aktywacji metabolicznej. Zarówno w badaniach w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*, potwierdzono natomiast indukcję uszkodzeń DNA przez 2-toliloaminę.

2-Toliloamina ma klasyfikację zharmonizowaną w UE jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B z przypisanym zwrotem H350 – może powodować raka. Eksperci SCOEL zaliczyli ją do grupy A kancerogenów, czyli substancji rakotwórczych mających właściwości genotoksyczne. W Niemczech, w DFG, zaliczono 2-toliloaminę do kategorii 1. kancerogenów, czyli do substancji, które powodują raka u człowieka i substancji, co do których przyjmuje się, że znacząco wpływają na ryzyko wystąpienia raka. W IARC zaklasyfikowano ją do grupy 1., czyli związków o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi.

Na podstawie ilościowej oceny ryzyka wystąpienia nowotworu w wyniku narażenia zawodowego oszacowano, że w przy 40-letnim okresie narażenia na 2-toliloaminę o stężeniu  $1 \text{ mg/m}^3$  dodatkowe ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego wynosi  $2,4 \div 3,1 \cdot 10^{-4}$  (w zależności od metody szacowania).

Wartości dopuszczalnych stężeń 2-toliloaminy obowiązujące w krajach członkowskich UE oraz w świecie wynoszą:  $0,5 \div 0,9$ ;  $4,5 \div 8,8$  oraz  $22 \text{ mg/m}^3$ . W Polsce obowiązująca wartość NDS wynosi  $3 \text{ mg/m}^3$ . W SCOEL nie zaproponowano wiążącej wartości BOELV, uznając 2-toliloaminę za genotoksyczny kancerogen. W dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy przyjęto stężenie  $0,5 \text{ mg/m}^3$  ( $0,1 \text{ ppm}$ ) jako wartość wiążącą dla 2-toliloaminy (na podstawie: analizy socjoekonomicznej, oceny ryzyka środowiskowego oraz ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego u pracowników narażonych zawodowo).

Zaproponowano zmniejszenie wartości NDS 2-toliloaminy do poziomu  $0,5 \text{ mg/m}^3$ , co wpłynie na blisko dziesięciokrotne zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego pracowników. Ponadto, zgodnie z danymi Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS), w Polsce w latach 2015-2016 nie stwierdzono narażenia na 2-toliloaminę o stężeniach  $> 3 \text{ mg/m}^3$  oraz  $> 1,5 \text{ mg/m}^3$  ( $0,5$  wartości NDS), natomiast w warunkach narażenia na stężenia z zakresu  $0,3 \div 1,5 \text{ mg/m}^3$  ( $0,1 \div 0,5$  wartości NDS) pracowało jedynie kilkanaście osób.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Jako wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-toliloaminy zaproponowano pozostawienie jak dotychczas  $2\%$  poziomu MetHb we krwi. Normatywy oznakowano: „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową) oraz „Carc. 1B” (substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B).

## Summary

*o*-Toluidine is a substance produced in large amounts and used in rubber, dyeing and pharmaceutical industries and in the production of herbicide and other chemical compounds. The estimated number of people occupationally exposed to *o*-toluidine in EU is 5 500, half of them is employed in chemical industry in the production of chemical fibers and rubber products.

In the conditions of occupational exposure, *o*-toluidine is absorbed by skin and by inhalation. Regardless of route of exposure this compound is excreted in urine.

The effects of acute inhalation exposure to high concentrations ( $> 25 \text{ mg/m}^3$ ) of *o*-toluidine are irritation of upper respiratory tract, irritation of eyes and skin, which is manifested by face, eyes and pharynx burning, cough, shortness of breath, weakness, nausea, vomit, headache and dizziness, tinnitus, methemoglobinemia, hematuria and hemorrhagic cystitis.

In epidemiological studies, the mostly analyzed group of substances was aromatic amines (including *o*-toluidine). Available data mainly refer to exposure in dyeing and rubber industries. Described effects of chronic exposure are methemoglobinemia, hematuria and damage of bladder epithelium leading to malignant tumor of this organ.

Carcinogenicity of *o*-toluidine was confirmed in tests on experimental animals, including rats and mice. Oral exposure to *o*-toluidine results in bladder cancer, primarily in female rats, to a lesser extent in male rats. In female rats F344 exposed to *o*-toluidine with feed, increase of the incidence of cancer from the bladder transitional cells was observed. Furthermore, in mice and rats fibromas and fibrosarcomas in subcutaneous tissue, angiomas and angiosarcomas in abdominal cavity and bladder, mesotheliomas of various organs, angiosarcomas in various organs, hepatocellular carcinomas and adenomas were observed.

In experimental animals, *o*-toluidine exhibits moderate acute toxicity,  $\text{LD}_{50}$  values for intragastric administration are within the range 670 – 2951 mg/kg bw. In acute toxicity studies, rats exposed by inhalation to *o*-toluidine had cyanosis, contractions and muscle tremor, difficulty in breathing, red-brown rhinorrhea, corneal opacification, body weight loss, body temperature decrease, lethargy and extreme exhaustion. The effects of subchronic and chronic exposure of experimental animals to *o*-toluidine described in the literature include changes in the spleen, hematopoietic system, kidneys and bladder.

Most of the mutagenicity tests in bacterial systems do not confirm mutagenicity of *o*-toluidine. A few works only described positive test result after metabolic activation. Both in vitro and in vivo studies confirmed induction of DNA damage by *o*-toluidine.

*o*-Toluidine has harmonized classification in the EU as a category 1B carcinogen with assigned phrase H350 – may cause cancer. SCOEL experts classified it to group A of carcinogens, which means carcinogens with genotoxic properties. In Germany, DFG has ranked *o*-toluidine into category 1 of carcinogens, so substances that cause cancer in humans and substances that are believed to significantly affect the risk of cancer. IARC classified it into group 1, compounds with confirmed human carcinogenicity.

On the basis of a quantitative assessment of the risk of cancer as a result of occupational exposure, it has been estimated that at a 40-year exposure period to *o*-toluidine at a concentration of  $1 \text{ mg/m}^3$ , the additional risk of bladder cancer ranges from  $2.4 - 3.1 \cdot 10^{-4}$  (depending on the estimation method).

The values of the determining exposure limits of *o*-toluidine applicable in the EU member states and in the world are  $0.5 - 0.9 \text{ mg/m}^3$ ;  $4.5 - 8.8 \text{ mg/m}^3$  and  $22 \text{ mg/m}^3$ . In Poland, the applicable OEL value is  $3 \text{ mg/m}^3$ . In SCOEL, no BOELV had been proposed, considering *o*-toluidine as a genotoxic carcinogen. Directive 2017/2398 of the European Parliament and of the Council (EU) of 12 December 2017 amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work, a concentration of  $0.5 \text{ mg/m}^3$  was adopted (0.1 ppm) as a binding value for *o*-toluidine (based on socio-economic analysis, environmental risk assessment and risk of bladder cancer in professionally exposed workers).

It has been proposed to reduce the OEL value of *o*-toluidine to  $0.5 \text{ mg/m}^3$ , which will affect a nearly tenfold reduction in the risk of bladder cancer workers. In addition, according to CSI (Chief Sanitary Inspectorate) data in Poland, no exposure to *o*-toluidine in concentrations  $> 3 \text{ mg/m}^3$  and  $> 1.5 \text{ mg/m}^3$  (0.5 OEL values) have been found in years 2015–2016, while in conditions of exposure to concentrations from within the range of  $0.3 - 1.5 \text{ mg/m}^3$  (0.1 – 0.5 of the OEL value), a dozen or so people only worked.

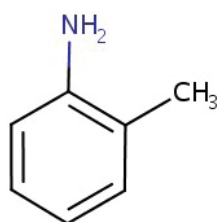
There is no basis for determining the short-term exposure limit value (STEL). As a value of biological exposure index (BEI) of *o*-toluidine, it has been proposed to leave 2% level of the MetHb in the blood. The standard was labeled “skin” (the absorption of substances through the skin may be as important as in inhalation) and “Carc. 1B” (carcinogenic substance of category 1B).

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-toliloaminy (ECHA 2017; HSDB 2017; IARC 2010; NTP 2014):

- nazwa chemiczna *o*-toluidyna
- nazwa zwyczajowa 2-toliloamina
- nazwa CAS 2-aminotoluen
- wzór sumaryczny C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N
- wzór strukturalny



- numer CAS 95-53-4
- numer WE 202-429-0
- numer indeksowy 612-091-00-X
- numer RTECS XU295000

– synonimy:

1-amino-2-metylobenzen; 2-amino-1-metylobenzen; 2-aminotoluen; *o*-aminotoluen; 1-metylo-2-aminobenzen; 2-metylo-1-aminobenzen; 2-metyloanilina; *o*-metyloanilina; 2-metylobenzamina; *o*-metylobenzamina; 2-toluidyna; 2-metylobenzamina; metylo-2-aminobenzen; *o*-toluenoamina.

2-Toliloamina ma klasyfikację zharmonizowaną, zgodnie z tzw. rozporządzeniem CLP (Rozporządzenie... 2008). Klasyfikację substancji podano w tabeli 1.

**Tabela 1.**

**Klasa, kategoria zagrożenia, znaki ostrzegawcze 2-toliloaminy** (Rozporządzenie... 2008)

Klasa, kategoria zagrożenia	Znaki ostrzegawcze
Hasło ostrzegawcze: Niebezpieczeństwo Carc. 1B, H350 Acute Tox. 3, H331 Acute Tox. 3, H301 Eye Irrit. 2, H319 Aquatic Acute 1, H400	

Objaśnienia:

- Carc. 1B – działanie rakotwórcze, kategoria zagrożenia 1.B.
- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra kategorii 3.
- Eye Irrit. 2 – działanie drażniące na oczy kategorii 2.
- Aquatic Acute 1 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria 1.

- H350 – może powodować raka.
- H301 – działa toksycznie po połknięciu.
- H331 – działa toksycznie w następstwie wdychania.
- H319 – działa drażniąco na oczy.
- H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

### Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 2-toliloaminy (ECHA 2017; HSDB 2017; IARC 2000; NTP 2014):

- postać i wygląd bezbarwna lub bladożółta oleista ciecz, zabarwiająca się na kolor ciemnobrązowy pod wpływem światła i powietrza

- zapach podobny do zapachu aniliny
- masa cząsteczkowa 107,17
- temperatura wrzenia 200,2 °C (ciśn. 760 mmHg; 101,3 kPa)
- temperatura topnienia -24,4 °C (forma α), (-16,3 °C forma β), (zakres: -24,4 °C ÷ -16,3 °C)

- temperatura zapłonu 85 °C (metoda tygła zamkniętego)
- temperatura samozapłonu 480 °C
- gęstość 0,9984 ÷ 1,004 g/cm<sup>3</sup>
- gęstość par 3,69 (powietrze = 1)
- prężność par: 0,018 kPa (0,18 mbar w temp. 20 °C, 0,043 kPa (0,43 mbar) w temp. 30 °C, 0,2 kPa (2,0 mbar) w temp. 50 °C
- współczynnik podziału oktanol/woda Log Pow = 1,4 w temp. 25 °C
- współczynnik załamania światła 1,5688 w temp. 20 °C
- rozpuszczalność w wodzie 16,6 g/l w temp. 20 °C
- rozpuszczalność w: alkoholu, eterze i tetrachloru węgla
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25°C, ciśn. 101,3 kPa): 1 ppm ≈ 4,38 mg/m<sup>3</sup>  
1 mg/m<sup>3</sup> ≈ 0,229 ppm.

### Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Produkcja 2-toliloaminy rozpoczęła się w Niemczech w połowie XIX w. na potrzeby przemysłu barwiarzkiego. W warunkach przemysłowych substancja jest otrzymywana podczas reakcji redukcji *o*-nitrotoluenu. W 2001 r. wielkość światowej produkcji 2-toliloaminy szacowano na 59 tys. t wytwarzanych przez 11 producentów, natomiast 10 lat później liczba producentów zwiększyła się do co najmniej 15 (OECD 2004; SRI 2012). Obecnie, zgodnie z danymi publikowanymi przez ECHA, 2-toliloamina jest produkowana lub importowana na teren EOG w ilości 10 tys. ÷ 100 tys. t rocznie, a procedurę rejestracji substancji na terenie UE wynikającą z rozporządzenia REACH przeprowadziło 5 rejestrujących, w tym 4 firmy niemieckie i 1 szwedzka. Z dostępnych danych wynika, że poza UE istnieje kilkunastu producentów 2-toliloaminy w tym: 4 w USA, 11 w Chinach, 1 w Japonii (ECHA 2017).

2-Toliloamina jest stosowana do produkcji: barwników i pigmentów, farb antykorozyjnych,

jako utwardzacz w żywicach epoksydowych, w przemyśle gumowym, do produkcji pestycydów, w przemyśle farmaceutycznym do produkcji środków uspokajających i miejscowo znieczulających oraz jako odczynnik chemiczny w laboratoriach, m.in. do wybarwiania tkanek. W 2000 r. związek ten był wykorzystywany przede wszystkim do produkcji barwników, obecnie największe ilości stosuje się do produkcji herbicydów i jako surowiec do przemysłowej produkcji innych związków chemicznych (ECHA 2017; IARC 2012; NTP 2014; OECD 2004). Zmiana zakresu stosowania *o*-toluidyny nastąpiła ze względu na zapisy rozporządzenia REACH wprowadzające ograniczenia zastosowania barwników azowych w wyrobach włókienniczych i skórzanych, które mogą wejść w bezpośredni i przedłużony kontakt z ludzką skórą lub jamą ustną (np.: ubrania, pościel, ręczniki, wyroby sanitarne, paski do zegarków, torebki, portfele, pokrycia krzesel, zabawki, przedza i tkaniny przeznaczone do użycia przez konsumentów), (Rozporządzenie... 2006). Zgodnie z zapisami rozporządzeń REACH i CLP *o*-toluidyna, jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B, nie może być stosowana w stężeniu > 0,1% we wszystkich produktach przeznaczonych do powszechnej sprzedaży (Rozporządzenie... 2006; 2008). Zakaz stosowania tego związku dotyczy również kosmetyków. Ponadto od 19.12.2012 r. na mocy art. 57 lit. a) rozporządzenia REACH *o*-toluidyna znajduje się na liście kandydackiej do wprowadzenia do załącznika XIV, czyli do wykazu substancji, których produkcja i stosowanie będzie wymagało udzielenia zezwolenia przez właściwe organy KE (Rozporządzenie... 2006).

Pomimo zakazów stosowania obecność 2-toliloaminy stwierdzono w farbach do włosów dostępnych na szwedzkim rynku (0,12 ÷ 0,17 ng/g produktu) oraz we krwi konsumentów i fryzjerów stosujących badane farby (Johansson i in. 2015).

Szacowana liczba osób zawodowo narażonych na ten związek w UE wynosi 5 500, z czego ponad połowa jest zatrudniona w przemyśle chemicznym i przy produkcji włókien. W Polsce, zgodnie z danymi nadesłanymi do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszalniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym w Łodzi, narażenie na 2-toliloaminę dotyczy kilkuset osób rocznie (IMP 2017), (tabela 2.).

Zgodnie z danymi GIS w Polsce nie stwierdzono, aby byli procownicy zatrudnieni w wa-

runkach narażenia na 2-toliloaminę o stężeniach większych niż obowiązująca wartość NDS ( $3 \text{ mg/m}^3$ ), jak również powyżej 0,5 wartości NDS ( $> 1,5 \text{ mg/m}^3$ ). W 2015 r. 13 osób pracowało w warunkach narażenia na stężenia z zakresu  $0,1 \div 0,5$  NDS, a w 2016 r. – 17 osób.

Z danych dotyczących poziomów narażenia zawodowego na świecie wynika, że stężenia 2-toliloaminy w środowisku pracy mierzone po 2000 r. są mniejsze niż w latach poprzednich – na podstawie wyników pomiarów wykazano następujące stężenia:  $0,027 \div 0,094 \text{ mg/m}^3$  w niemieckich zakła-

dach wyrobów gumowych w 2005 r. (*Korinth* i in. 2006),  $0,516 \pm 0,513 \text{ mg/m}^3$  w zakładach przemysłu gumowego w USA w 1995 r. (*Ward* i in. 1996),  $5,7 \div 6,5 \text{ mg/m}^3$  w zakładach chemicznych w byłym Związku Radzieckim w latach 60. (*Khlebnikova* i in. 1970).

**Tabela 2.**

**Dane dotyczące narażenia zawodowego na 2-toliloaminę w Polsce w latach 2005-2015 nadesłane do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym (IMP 2017)**

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet (w tym < 45 r.ż.)	Liczba narażonych razem
2005	11	18	69	106 (bd.)	175
2006	12	22	135	274 (bd.)	409
2007	11	22	31	113 (bd.)	144
2008	9	15	51	122 (bd.)	173
2009	9	21	105	212 (bd.)	317
2010	11	22	168	300 (bd.)	468
2011	9	21	48	135 (bd.)	183
2012	8	14	81	270 (127)	351
2013	7	12	70	189 (112)	259
2014	9	17	83	271 (145)	354
2015	8	19	96	222 (124)	318

Objaśnienia:

bd. – brak danych.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne

#### Zatrucia ostre ludzi

Wśród skutków ostrego inhalacyjnego narażenia na 2-toliloaminę są opisywane: podrażnienie górnych dróg oddechowych, skóry i oczu objawiające się uczuciem pieczenia twarzy, oczu, gardła oraz kaszlem, skrócenie oddechu, osłabienie, nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, szum w uszach, methemoglobinemia, hematuria i zaburzenia czynności nerek oraz krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Opisane objawy występowały po godzinnym narażeniu na 2-to-

liloaminę o stężeniu  $40 \text{ mg/m}^3$  lub po kilkugodzinnym narażeniu na stężenie  $25 \text{ mg/m}^3$  (*Gosselin* i in. 1984; *Lewis* 2000; *Łazariew* 1954; *Sittig* 1991; *Szymańska, Frydrych, Szymczyk* i in. 2002). Dużo większe stężenia ( $176 \text{ mg/m}^3$ ) po godzinnym narażeniu powodowały: sinicę (ust, języka i podpaźnokciową), zawroty głowy, utrudnione oddychanie, utratę przytomności i śmierć (*Goldbratt* 1955).

W literaturze opisano przypadek utraty przytomności przez pracownika przelewającego 2-toliloaminę, który przebywał w warunkach narażenia inhalacyjnego i dermalnego (miał zanieczyszczone ubranie) na rozlany związek przez kilka godzin. U pracownika stwier-

dzono wysoki poziom 2-toliloaminy w wydychanym powietrzu, przez 5 dni występowało u niego bolesne oddawanie moczu, natomiast po 10 dniach od wypadku stwierdzano obecność krwi w moczu (MAK 1991).

Narażenie dermalne na 2-toliloaminę wywołuje: pieczenie, zaczerwienienie skóry i ból. Wchłanianie przez skórę może również wzmagać wymienione wcześniej objawy zatrucia inhalacyjnego (Goldblatt 1955; Gosselin i in. 1984; Lewis 2000; Sittig 1991; Szymczyk i in. 2002).

### Zatrucia przewlekłe ludzi

W dostępnym piśmiennictwie dane dotyczące skutków narażenia przewlekłego na 2-toliloaminę są nieliczne. Wśród skutków zatruc przewlekłych opisywano: methemoglobinemię, hematurię oraz uszkodzenie nabłonka pęcherza moczowego. W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych charakteryzujących narażenie (na temat jego czasu i wielkości stężeń), (Goldblatt 1955; IARC 1982; Łazariew 1954; Szymańska, Frydrych 2009; Szymczyk i in. 2002).

### Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych epidemiologicznych dotyczących zawodowego narażenia wyłącznie na 2-toliloaminę.

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących narażenia na grupę substancji, jaką są aminy aromatyczne (w tym 2-toliloamina), głównie w przemyśle barwiarskim oraz gumowym, wyraźnie świadczą o tym, że głównym skutkiem narażenia zarówno inhalacyjnego, jak i dermalnego, są zmiany w pęcherzu moczowym z czasem prowadzące do rozwoju nowotworów złośliwych tego narządu (Carreón i in. 2010; 2014; Case, Pearson 1954; Hanley i in. 2012; Ott, Langner 1983; Piolatto i in. 1991; Pira i in. 2010; Prince i in. 2000; Rubino i in. 1982; Stasik 1988; Ward i in. 1991; 1996). Wśród objawów narażenia opisywanych przez autorów były: krwimocz, występowanie krwi utajonej w moczu, trudności w oddawaniu moczu oraz dolegliwości bólowe (IARC 2010). Badania te są opisane w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego związku.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Mediany dawek śmiertelnych u zwierząt narażanych na 2-toliloaminę podano w tabeli 3.

Związek ten wykazuje umiarkowaną toksyczność ostrą – wartości  $LD_{50}$  dla podania dożołądkowego mieszczą się w przedziale  $670 \div 2\,951$  mg/kg mc.

**Tabela 3.**

**Mediany dawek i stężeń śmiertelnych u zwierząt doświadczalnych narażanych na 2-toliloaminę**

Gatunek	$LD_{50}/LC_{50}$	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne		
Szczur	3 827 mg/m <sup>3</sup> /4 h	Dupont Chem. 1981
Narażenie dożołądkowe		
Szczur	940 mg/kg mc.	Smyth i in. 1962
	670 mg/kg mc.	HSDB 2017
	750 mg/kg mc.	Bayer AG 1978
	900 mg/kg mc.	Jacobson 1972
	2 951 mg/kg mc.	Lindstrom i in. 1969
Mysz	520 mg/kg mc.	HSDB 2017
	515 mg/kg mc.	HSDB 2017
Kot	300 mg/kg mc.	HSDB 2017
Królik	844 mg/kg mc.	HSDB 2017
Narażenie dermalne		
Królik	3 250 mg/kg mc.	Smyth i in. 1962

cd. tab. 3.

Gatunek	LD <sub>50</sub> /LC <sub>50</sub>	Piśmiennictwo
Narażenie dootrzewnowe		
Szczur ♂	164 mg/kg mc.*	Weisburger i in. 1978
Szczur ♀	246 mg/kg mc.*	Weisburger i in. 1978
Mysz	150 mg/kg mc.	HSDB 2017
Mysz ♂	179 mg/kg mc.*	Weisburger i in. 1978
Mysz ♀	113 mg/kg mc.*	Weisburger i in. 1978
Narażenie podskórne		
Szczur ♀	1 115 mg/kg mc.	HSDB 2017

Objaśnienia:

\* – wartość określona dla chlorowodoru 2-toliloaminy.

♂ – samiec.

♀ – samica.

Przy wyznaczaniu wartości LC<sub>50</sub> (3 827 mg/m<sup>3</sup>) grupy po 10 szczurów, samców, narażano inhalacyjnie na pary 2-toliloaminy o stężeniach 2 184 ÷ 4 440 mg/m<sup>3</sup> przez 4 h. Wśród obserwowanych skutków zatrucia u zwierząt opisano: sinicę, skurcze i drżenia mięśni, trudności w oddychaniu, czerwono-brązowy wyciek z nosa, zmętnienie rogówki, spadek masy ciała, obniżenie temperatury ciała, ospałość, skrajne wyczerpanie (DuPont Chem. 1981).

Podobne skutki obserwowano u samców szczurów ( $n = 10$ ), którym podawano dożołądkowo 2-toliloaminę w dawkach: 600; 650; 700; 800 lub 900 mg/kg mc. Zwierzęta padały w 2 ÷ 5 dni od podania dawki  $\geq 650$  mg/kg mc. Obserwowano u nich: wzmożoną diurezę, sinicę, przekrwienie oczu. Wartość LD<sub>50</sub> ustalono na poziomie 750 mg/kg mc. (Bayer AG 1978).

W grupie 30 samców szczurów Fischer 344 otrzymujących 2-toliloaminę dożołądkowo w dawce 225 mg/kg mc. przez: 2; 5 i 10 dni, 10 padło po podaniu pojedynczej dawki, natomiast u pozostałych obserwowano: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy śledziony, a w badaniach histopatologicznych – objawy pobudzenia czynności krwiotwórczej, hemosyderozę i rozrost szpiku kostnego (Short i in. 1983).

U 4 kotów, którym dożołądkowo podano 2-toliloaminę w dawce 50 mg/kg mc., wystąpiła methemoglobinemia. Po 4 h od podania obecne we krwi stężenia methemoglobiny wyniosły w przypadku samic 59,6% oraz 69,4%, a u samców 71,1% oraz 71,7%, ponadto obserwowano: ułożenie boczne, zwiększenie częstości oddechu, nadmierne rozsze-

zenie źrenic, apatię, nadmierne ślinienie. 1 z kotów padł, 2 wyzdrowiały po 14 dniach, u 1 objawy narażenia utrzymywały się po okresie obserwacji (BASF 1979).

Analogiczne objawy (u 70,1% methemoglobinemia, niedokrwistość) wystąpiły u kotów po dożylnym podaniu związku w dawce 27 mg/kg mc. (McLean i in. 1969). Podobnie u królików, którym podawano dożylnie 2-toliloaminę w dawce 280 mg/kg mc. (minimalną dawkę śmiertelną), stwierdzono methemoglobinemię oraz obecność ciałek Heinz a we krwi, w szpiku i śledzionie – objawy pobudzenia czynności krwiotwórczej, zmiany mięszone w obrębie wątroby i nerek, białkomocz. U zwierząt obserwowano: sinicę, zadyszkę, apatię, zmniejszenie masy ciała, drgawki (Łazariew 1954).

Podanie 2-toliloaminy królikom na nieuszkodzoną skórę w dawce 3 000 mg/kg mc. powodowało śmierć zwierząt w ciągu godziny od aplikacji związku (Łazariew 1954).

Nierozcieńczona 2-toliloamina podana na skórę brzucha królika powodowała umiarkowane podrażnienie, a zaaplikowana do worka spojówkowego działała silnie drażniąco (Smyth 1962). W innym badaniu podanie na wewnętrzną nieuszkodzoną skórę ucha nierozcieńczonego związku na 24 h nie wywołało objawów podrażnienia w ciągu 8-dniowego okresu obserwacji (Bayer AG 1978). Podanie związku na nieuszkodzoną lub skaryfikowaną skórę pachwin królików wywołało lekkie do umiarkowanego podrażnienia (BASF 1979). Podanie 15-procentowego roztworu do worka spojówkowego królików wywołało uszkodzenie rogówki oceniane przez



autorów na 8 w 10-stopniowej skali (Grant 1986).

### Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Opisane w literaturze skutki narażenia podprzewlekłego i przewlekłego zwierząt doświadczalnych na 2-toliloaminę obejmują zmiany w obrębie: śledziony, układu krwiotwórczego oraz nerek i pęcherza moczowego (Ehman, Strombeck 1947; Lunkin 1967; NCI 1979; Short i in. 1983).

Short i in. (1983) przez 20 dni podawali szczurom dożołądkowo zgłębnikiem 2-toliloaminę w dawce 225 mg/kg mc. Obserwowano: zwiększenie śmiertelności zwierząt, sinicę, zmiany w śledzionie (przekrwienie z hemosyderozą), nasilenie hematopoezy pozaszpikowej oraz zmiany w szpiku kostnym.

U szczurów Fischer 344, którym podawano 2-toliloaminę w postaci chlorowodoru w dawkach 1 000 ÷ 50 000 ppm (50 ÷ 2 500 mg/kg mc./dzień) przez 7 tyg. wystąpiło zależne od dawki zahamowanie przyrostu masy ciała, a u samców i samic narażonych na co najmniej 12 500 ppm obserwowano hemosyderozę w obrębie: nerek, wątroby i śledziony (NCI 1979). Analogiczne badanie przeprowadzono w ramach tego samego eksperymentu na myszach B6C3F obu płci. Zwierzęta otrzymywały z paszą chlorowodorek 2-toliloaminy o stężeniach 3 100 ÷ 50 000 ppm (155 ÷ 7 500 mg/kg mc./dzień) przez 7 tyg. U wszystkich zwierząt obserwowano zależne od dawki zahamowanie przyrostu masy ciała, a w grupie zwierząt narażonych na największe stężenie – pigmentację śledziony (NCI 1979).

Dzienna dawka 2-toliloaminy wynosząca 35 mg/kg mc. podawana szczurom przez 2,5 miesiąca (10 tyg.) wywołała: methemoglobinemię, erytropenię i retikuloocytozę (Lunkin 1967).

Ehman i Strombeck (1947) opisali zmiany w pęcherzu moczowym (rogowacenie, metaplazję nabłonka, sporadyczne przypadki brodawczaków) u szczurów, które otrzymywały 7,5-procentowy roztwór 2-toliloaminy w oleju arachidowym z pożywieniem przez 91 dni (dawka: 2 g/szczura, zmniejszona o 50% po 64 dniach).

2-Toliloamina podawana szczurom z pożywieniem, w dawkach 15 ÷ 24 mg/zwierzę przez 91 dni, zmniejszonych ze względu na toksyczność do 7,5 ÷ 12 mg/zwierzę, wywołała zmiany w błonie śluzowej pęcherza moczowego z metaplazją i proliferacją nabłonka (MAK 1991).

U szczurów Fischer 344 (obu płci), otrzymujących chlorowodorek 2-toliloaminy w dawce 3 000 lub 6 000 mg/kg paszy (150 lub 300 mg/kg mc.) przez 104 tygodnie, wśród zmian nienowotworowych opisywano: zmniejszenie przyrostu masy ciała, rozrost tkanki mezenchymalnej i mięszone zwłóknienie śledziony, proliferację komórek nabłonka przejściowego pęcherza moczowego i miedniczek nerkowych, zmiany martwicze w wątrobie (NCI 1979). W ramach tego samego eksperymentu myszy obu płci otrzymywały 1 000 lub 3 000 mg/kg paszy chlorowodoru 2-toliloaminy (150 lub 450 mg/kg mc.) przez 103 tygodnie. U zwierząt wystąpiły: nasilenie hematopoezy w śledzionie, mineralizacja tkanki mózgowej, u samic – torbiele w macicy (NCI 1979).

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej

Tabela 4.

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej 2-toliloaminy na zwierzętach doświadczalnych (narażenie dożołądkowe)

Gatunek zwierząt	Dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	225 mg/kg mc./dzień	20 dni	– zwiększenie śmiertelności – zmniejszenie przyrostu masy ciała – sinica – przekrwienie śledziony (z hemosyderozą) – nasilenie hematopoezy pozaszpikowej – rozrost szpiku kostnego	Short i in. 1983
Szczur*	50 ÷ 2 500 mg/kg mc./dzień	7 tyg.	– zależne od dawki zahamowanie przyrostu masy ciała – hemosyderoza w obrębie nerek, wątroby i śledziony	NCI 1979
Mysz*	155 ÷ 7 500 mg/kg mc./dzień	7 tyg.	– zależne od dawki zahamowanie przyrostu masy ciała – pigmentacja śledziony	NCI 1979

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	35 mg/kg mc./dzień	10 tyg.	– methemoglobinemia – erytopenia – retikulocytoza	<i>Lunkin</i> 1967
Szczur	2 g/1g/zwierzę (w oleju arachidowym)	13 tyg.	– rogowacenie i metaplazja nabłonka pęcherza moczowego – brodawczaki pęcherza moczowego	<i>Ehman, Strombeck</i> 1947
Szczur	15 ÷ 24 mg/zwierzę, 7,5 ÷ 12 mg/zwierzę	13 tyg.	– metaplazja i proliferacja nabłonka pęcherza moczowego	MAK 1991
Szczur*	150 lub 300 mg/kg mc./dzień	104 tyg.	– zmniejszenie przyrostu masy ciała – rozrost tkanki mezenchymalnej i mięszone zwłóknienie śledziony – proliferacja komórek nabłonka przejściowego pęcherza moczowego i miedniczek nerkowych – zmiany martwicze w wątrobie	NCI 1979
Mysz*	150 lub 450 mg/kg mc./dzień	103 tyg.	– nasilenie pozaszpikowej hematopoezy w śledzionie – ogniska mineralizacji tkanki mózgowej – u samic – torbiele w macicy	NCI 1979

Objaśnienia:

\* – 2-toliloamina w postaci chlorowodoru.

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne i genotoksyczne

#### Działanie na ludzi

*Böhm* i in. (2011) badali obecność adduktów 2-toliloaminy z DNA w próbkach tkanek z rakiem urotelialnym pobranych od 12 pacjentów onkologicznych oraz w tkankach pęcherza moczowego pobranych podczas sekcji od 46 zmarłych pacjentów. Addukty DNA i toolidyny wykryto w 11 próbkach tkanek z rakiem urotelialnym oraz w 13 próbkach nabłonka z pęcherza moczowego i 10 próbkach z tkanki podśluzówkowej osób nagle zmarłych, bez raka urotelialnego. Wykazano, że poziom adduktów DNA był większy w guzie niż w zdrowej tkance pęcherza moczowego. Wykrycie adduktów DNA indukowanych 2-toliloaminą świadczy o udziale tego mechanizmu w działaniu rakotwórczym związku na pęcherz moczowy.

#### Działanie na zwierzęta

Wyniki testów (przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo*) mutagenności i genotoksyczności 2-toliloaminy zamieszczono w tabeli 5. Na podstawie wyników większości badań mutagenności w układach bakteryjnych nie potwierdzono działania mutagennego 2-toliloaminy, jedynie w nielicznych

pracach podano wynik dodatni testów po aktywacji metabolicznej. 2-Toliloamina nie wywoływała mutacji pierwotnych, powrotnych ani konwersji genów u drożdży *Saccharomyces cerevisiae*. Opisano jednak wyniki dodatnie testu badającego delecje oraz aneuploidalność u tych organizmów, a także mutacje somatyczne u muszki owocowej.

Nie wykazano działania mutagennego 2-toliloaminy w większości opisanych badań na komórkach ssaków w warunkach *in vitro* (na komórkach jajnika i płuc chomika, na komórkach chłoniaka myszy), ale w ludzkich komórkach (TK6 i AHH-1) substancja wywoływała mutacje genowe. Wyniki testu mikrojądrowego nie są jednoznaczne, zarówno na komórkach w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*, tylko w niektórych badaniach potwierdzono działanie genotoksyczne 2-toliloaminy. Zwiększoną częstość wymiany chromatyd siostrzanych i obecność aberracji chromosomowych opisano w większości przeprowadzonych badań w warunkach *in vitro*. W badaniach w warunkach *in vivo* natomiast otrzymano wynik dodatni testu wymiany chromatyd siostrzanych, a ujemny testów aberracji chromosomowych. Zarówno w badaniach w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*, potwierdzono natomiast indukcję uszkodzeń DNA przez 2-toliloaminę.

**Tabela 5.**  
**Wyniki testów w warunkach in vitro i in vivo mutagenności i genotoksyczności 2-toliloaminy**

Test	Układ badawczy	Wyniki		Piśmiennictwo
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
Testy bakteryjne				
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA92, <i>Salmonella</i> Typhimurium TA97, <i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, <i>Salmonella</i> Typhimurium TA100, <i>Salmonella</i> Typhimurium TA102, <i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535, <i>Salmonella</i> Typhimurium TA1537, <i>Salmonella</i> Typhimurium TA1538, <i>Salmonella</i> Typhimurium G46, <i>Salmonella</i> Typhimurium C3076	–	–	<i>Baker, Bonin</i> 1981 <i>Baker, Bonin</i> 1985 <i>Brooks, Dean</i> 1981 <i>Falck i in.</i> 1985 <i>Ferretti i in.</i> 1977 <i>Garner, Nutman</i> 1977 <i>Gatehouse</i> 1981 <i>MacDonald</i> 1981 <i>Matsushima i in.</i> 1985 <i>McCann i in.</i> 1975 <i>Nagao i in.</i> 1977 <i>Nagao i in.</i> 1978 <i>Nagao, Takahashi</i> 1981 <i>Rexroat, Probst</i> 1985 <i>Richold, Jones</i> 1981 <i>Rosenkranz, Poirier</i> 1979 <i>Rowland, Severs</i> 1981 <i>Simmon</i> 1979 <i>Thompson i in.</i> 1983 <i>Zeiger, Haworth</i> 1985
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98	n.b.	+	<i>Kawalek i in.</i> 1983
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	–	+	<i>Zeiger, Haworth</i> 1985
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1538	–	+	<i>Gatehouse</i> 1981
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvra</i>	–	–	<i>Falck i in.</i> 1985 <i>Gatehouse</i> 1981 <i>Thompson i in.</i> 1983
Mutacje pierwotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium BA13	n.b.	+	<i>Dorado, Pueyo</i> 1988
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TM677 <i>Bacillus subtilis</i> <i>rec</i>	n.b. +	– +	<i>Skopek i in.</i> 1981 <i>Kada</i> 1981
Uszkodzenia DNA, naprawa SOS	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535/ psk 1002	–	–	<i>Nakamura i in.</i> 1987
Testy z zastosowaniem grzybów				
Mutacje pierwotne	<i>Aspergillus nidulans</i>	–	n.b.	<i>Carere i in.</i> 1985
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	–	–	<i>Inge-Vechtomov i in.</i> 1985
Mutacje powrotne	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	–	–	<i>Arni i in.</i> 1985 <i>Harrington, Nestmann</i> 1985 <i>Inge-Vechtomov i in.</i> 1985 <i>Mehta, von Borstel</i> 1981 <i>Parry, Eckardt</i> 1985a
		–	–	<i>Arni i in.</i> 1985 <i>Brooks i in.</i> 1985 <i>Inge-Vechtomov i in.</i> 1985 <i>Jagannath i in.</i> 1981 <i>Parry, Eckardt</i> 1985a <i>Zimmermann, Scheel</i> 1981
		–	+	<i>Mehta, von Borstel</i> 1981; 1985
Konwersja genów	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	–	–	<i>Arni i in.</i> 1985 <i>Brooks i in.</i> 1985 <i>Inge-Vechtomov i in.</i> 1985 <i>Jagannath i in.</i> 1981 <i>Parry, Eckardt</i> 1985a <i>Zimmermann, Scheel</i> 1981
		+	n.b.	<i>Sharp, Parry</i> 1981

cd. tab. 5.

Test	Układ badawczy	Wyniki		Piśmiennictwo
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
Aneuploidalność	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	+	+	<i>Parry, Sharp</i> 1981 <i>Parry, Eckardt</i> 1985b
		–	n.b.	<i>Zimmermann</i> i in. 1985
Delecje	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	+	+	<i>Carls, Schiestl</i> 1994
Rekombinacje międzychromosomowe	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	–	–	<i>Carls, Schiestl</i> 1994
Testy z zastosowaniem muszki owocowej				
Mutacje somatyczne	<i>Drosophila melanogaster</i>	+		<i>Batiste-Alentorn</i> i in. 1991; 1994 <i>Fujikawa</i> i in. 1985 <i>Vogel</i> 1985 <i>Würgler</i> i in. 1985
Testy na komórkach ssaków w warunkach in vitro				
Mutacje genowe	komórki jajnika chomika chińskiego	–	–	<i>Zdzienicka, Simons</i> 1985
	komórki płuc chomika chińskiego V79H3, lokus HPRT	–	–	<i>Fox, Delow</i> 1985 <i>Lee, Webber</i> 1985
		(+)	–	<i>Kuroda</i> i in. 1985
	komórki chłoniaka myszy L5178Y, lokus HPRT	–	–	<i>Knaap, Langebroek</i> 1985
	komórki chłoniaka myszy L5178Y, lokus TK	–	–	<i>Knaap, Langebroek</i> 1985 <i>Lee, Webber</i> 1985 <i>Oberly</i> i in. 1985
		+	n.b.	<i>Myhr</i> i in. 1985
	komórki myszy Balb/c 3T3	n.b.	(+)	<i>Matthews</i> i in. 1985
	ludzkie komórki TK6	+	+	<i>Crespi</i> i in. 1985
ludzkie komórki AHH-1	n.b.	+		
Test mikrojądrowy	komórki jajnika chomika chińskiego	–	–	<i>Douglas</i> i in. 1985
	komórki embrionalne chomika syryjskiego	+	n.b.	<i>Fritzenschaf</i> i in. 1993
	ludzkie limfocyty	+	–	<i>Vian</i> i in. 1993
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki chomika chińskiego	+	+	<i>Gulati</i> i in. 1985 <i>van Went</i> 1985 <i>Douglas</i> i in. 1985 <i>Natarajan</i> i in. 1985
	komórki wątroby szczura RL4	+	n.b.	<i>Priston, Dean</i> 1985
	ludzkie limfocyty	–	–	<i>Obe</i> i in. 1985
		+	n.b.	<i>Lindahl-Kiessling</i> i in. (1989)
Aberracje chromosomowe	fibroblasty wątroby chomika chińskiego CH1-L	+	n.b.	<i>Danford</i> 1985
	komórki chomika chińskiego	+	+	<i>Gulati</i> i in. 1985
		–	+	<i>Ishidate, Sofumi</i> 1985
		–	(+)	<i>Palitti</i> i in. 1985
		–	–	<i>Natarajan</i> i in. 1985
	komórki wątroby szczura RL4	+	n.b.	<i>Priston, Dean</i> 1985

cd. tab. 5.

Test	Układ badawczy	Wyniki		Piśmiennictwo
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
Aneuploidalność	fibroblasty wątroby chomika chińskiego CH1-L	+	n.b.	<i>Danford</i> 1985
Uszkodzenia DNA	komórki jajnika chomika chińskiego	+	+	<i>Douglas</i> i in. 1985
		-	(+)	<i>Lakhanisky, Hendrickx</i> 1985
Pęknięcia DNA	hepatocyty szczura	+	n.b.	<i>Bradley</i> 1985
	komórki MCL-5	+	n.b.	<i>Martin</i> i in. 1999
Nieplanowana synteza DNA	hepatocyty szczura	-	n.b.	<i>Barfknecht</i> i in. 1987 <i>Kornbrust, Barfknecht</i> 1984 <i>Probst, Hill</i> 1985 <i>Thompson</i> i in. 1983 <i>Williams</i> i in. 1985
	hepatocyty żółcistego chomika syryjskiego	+	n.b.	<i>Glauert</i> i in. 1985
Transformacja komórek	komórki HeLa S3	-	+	<i>Barrett</i> 1985
	komórki myszy C3H/10T1/2	-	(+)	<i>Lawrence, McGregor</i> 1985
	komórki myszy BALB/c 3T3	+	n.b.	<i>Nesnow</i> i in. 1985
	komórki myszy BALB/c 3T3	-	+	<i>Matthews</i> i in. 1985
	komórki embrionalne chomika syryjskiego	+	n.b.	<i>Barrett, Lamb</i> 1985 <i>Hatch, Anderson</i> 1985 <i>Kerckaert</i> i in. 1998 <i>Sanner, Rivedal</i> 1985
	komórki nerek chomika BHK-21	+	+	<i>Daniel, Dehnel</i> 1981 <i>Styles</i> 1981
	komórki jajnika chomika chińskiego	-	-	<i>Zdzienicka, Simons</i> 1985
	komórki embrionalne szczura RLV	(+)	n.b.	<i>Suk, Humphreys</i> 1985
Testy na komórkach ssaków w warunkach in vivo				
Test mikrojądrowy	komórki szpiku kostnego myszy B6C3F1 (dootrzewnowo)	-	-	<i>McFee</i> i in. 1989
	myszy B6C3F1 (dootrzewnowo)	-	-	<i>Salamone</i> i in. 1981
	myszy CD-1 (dootrzewnowo)	-	-	<i>Tsuchimoto, Matter</i> 1981
	hepatocyty szczura (dootrzewnowo)	-	-	<i>Suzuki</i> i in. 2005
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki krwi obwodowej szczura (dootrzewnowo)	+	+	<i>Suzuki</i> i in. 2005
	komórki szpiku kostnego myszy B6C3F1 (dootrzewnowo)	(+)	(+)	<i>Neal, Probst</i> 1983
Aberracje chromosomowe	komórki szpiku kostnego myszy B6C3F1 (dootrzewnowo)	+	+	<i>McFee</i> i in. 1989
	komórki szpiku kostnego myszy B6C3F1 (dootrzewnowo)	-	-	<i>McFee</i> i in. 1989

cd. tab. 5.

Test	Układ badawczy	Wyniki		Piśmiennictwo
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
Pęknięcia nici DNA (test kometowy)	komórki nerek i wątroby myszy Swiss CD-1 (dootrzewnowo)		+	<i>Cesarone</i> i in. 1982
	komórki: żołądka, wątroby, pęcherza moczowego, płuc i mózgu myszy ddY (dootrzewnowo, dożołądkowo)		+	<i>Sekihashi</i> i in. 2002
	komórki: żołądka, okrężnicy, nerek, pęcherza moczowego szczura Wistar (dootrzewnowo, dożołądkowo)		+	<i>Sekihashi</i> i in. 2002
Kowalencyjne wiązanie z RNA lub białkami	hepatocyty szczura Crl:CD (doustnie)		+	<i>Brock</i> i in. 1990

Objaśnienia:

+ – wynik dodatni. – – wynik ujemny.  
 (+) – wynik słabo dodatni. n.b. – nie badano.

## Działanie rakotwórcze

### Działanie rakotwórcze na ludzi

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących narażenia pracowników na grupę substancji, jaką są aminy aromatyczne (w tym 2-toliloamina), głównie w przemyśle barwiarskim oraz gumowym, wyraźnie świadczą o tym, że głównym skutkiem narażenia zarówno inhalacyjnego, jak i dermalnego, są zmiany w pęcherzu moczowym z czasem prowadzące do rozwoju nowotworów złośliwych tego narządu (*Carreón* i in. 2010; 2014; *Case, Pearson* 1954; *Hanley* i in. 2012; *Ott, Langer* 1983; *Piolatto* i in. 1991; *Pira* i in. 2010; *Prince* i in. 2000; *Rubino* i in. 1982; *Stasik* 1988; *Ward* i in. 1991; 1996). Wśród objawów narażenia opisywano: krwimocz, występowanie krwi utajonej w moczu, trudności w oddawaniu moczu oraz dolegliwości bólowe (IARC 2010).

Zwiększoną częstość występowania nowotworów pęcherza moczowego wśród mężczyzn pracujących w angielskich zakładach produkujących barwniki (w tym fuksynę) opisali *Case* i *Pearson* (1954). Nie są dostępne dane dotyczące: rodzaju, czasu i wielkości narażenia. Autorzy założyli występowanie narażenia na 2-toliloaminę na podstawie przebiegu procesu technologicznego.

*Rubino* i in. (1982) porównali umieralność w grupie 906 mężczyzn zatrudnionych we włoskiej fabryce barwników w latach 1922-1970, obserwowanych od 1946 do 1976 r., z umieralnością w populacji generalnej mężczyzn we Włoszech. Wśród 868 osób ostatecznie objętych obserwacją stwierdzono 260

zgonów, w tym 36 z powodu raka pęcherza moczowego przy 1,23 oczekiwanych. Pracownicy narażeni byli na: benzydinę, 1-naftyloaminę, 2-naftyloaminę lub ich mieszaniny, a grupa produkująca fuksynę i safraninę T na: toluen, *o*-nitrotoluen, 2-toliloaminę i 4,4'-metylenobis(2-metyloanilinę) lub ich mieszaniny. Brak jest danych ilościowych dotyczących poziomu narażenia oraz palenia tytoniu w obserwowanej grupie mężczyzn. Standaryzowany wskaźnik umieralności (SMR) dla raka pęcherza moczowego wynosił 62,5 (95% CI: 20,2 ÷ 145,6). Tę samą włoską kohortę obserwowali do 1989 r. *Piolatto* i in. (1991) oraz do 2003 r. *Pira* i in. (2010), jednak badacze nie wyszczególnili ryzyka związanego z narażeniem na 2-toliloaminę. *Pira* i in. (2010) stwierdzili rosnący SMR dla raka pęcherza moczowego w obserwowanej kohorcie wraz z rosnącym okresem narażenia i większy SMR w przypadku rozpoczęcia pracy w warunkach narażenia na aminy aromatyczne w młodszym wieku.

*Ott* i *Langer* (1983) analizowali umieralność w kohorcie 342 mężczyzn zatrudnionych w amerykańskich zakładach produkujących barwniki tio- i bromoindygo w latach 1914-1958. Narażenie na 2-toliloaminę występowało przy produkcji tioindygo. Stężenia 2-toliloaminy, zarówno w strefie oddychania, jak i w próbach stacjonarnych, wynosiły < 2,19 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ppm), natomiast stężenia w moczu: od wartości poniżej progu oznaczalności do 1,7 mg/l. Kohortę obserwowano w latach 1970-1975. Nie opisano zgonów z powodu raka pęcherza moczowego przy 1,2 oczekiwanych, natomiast SMR dla nowotworów złośliwych w grupie 275 pracowników,

bez współlistniejącego narażenia na: arsen, chlorek winylu i azbest, wynosił 1,3 (95% CI: 0,8 ÷ 2,0). Odnotowano 23 zgony przy 17,5 oczekiwanych, w tym 10 zgonów z powodu nowotworów układu pokarmowego (SMR = 1,8; 95% CI: 0,8 ÷ 3,2).

W latach 1973-1988 *Ward* i in. (1991) objęli perspektywnym badaniem zachorowalności 708 mężczyzn (spośród branych pod uwagę 1 643) zatrudnionych w nowojorskich zakładach produkujących przyspieszacze i przeciwutleniacze dla przemysłu gumowego. Mężczyźni byli narażeni na 2-toliloaminę i anilinę, a także: 2-merkaptobenzotiazol, hydrochinon, toluen, disiarczek węgla, siarkę, benzotiazole oraz aminobifenyl obecny w stężeniu poniżej 1 ppm (4,38 mg/m<sup>3</sup>). Liczbę zachorowań porównano z zachorowalnością w stanie NY (z wyłączeniem mieszkańców miasta). Autorzy opisali 13 przypadków raka pęcherza moczowego (standaryzowany wskaźnik zachorowalności – SIR = 3,6; 95% CI: 1,0 ÷ 6,2), z tego 7 w grupie o potwierdzonym narażeniu (SIR = 6,5; 95% CI: 2,6 ÷ 13,3), w której dla osób pracujących powyżej 10 lat SIR wynosił 27,2 (95% CI: 10,0 ÷ 59,2). Dane dotyczące palenia tytoniu w badanej kohorcie dostępne były w odniesieniu do 143 pracowników i świadczyły o nieznacznie większej częstości aktualnych i byłych palaczy w porównaniu z populacją generalną USA.

Na podstawie obserwacji tej kohorty w późniejszym okresie (do 1994 r.) nie wykazano dalszego zwiększenia zachorowalności w żadnej z grup nowotworów, jednak uzyskano informacje dotyczące poziomów narażenia. Stężenia 2-toliloaminy w strefie oddychania pracowników nie przekraczały normatywu przyjętego przez OSHA (5 ppm, tj. 22 mg/m<sup>3</sup>), natomiast na podstawie wyników pomiarów stężeń substancji w moczu pracowników wykazano, że były one istotnie większe niż u osób nienarażonych, stanowiących grupę kontrolną. W próbkach zbieranych po zakończeniu zmiany roboczej stwierdzono 2,8±1,4 µg/L u osób nienarażonych oraz 98,7±119,4 µg/L u pracowników narażonych (IARC 2000; *Ward* i in. 1996). Zdaniem autorów badania w grupie substancji, na które byli narażeni pracownicy, podstawowymi czynnikami odpowiedzialnymi za zwiększoną zachorowalność na raka pęcherza moczowego były: 2-toliloamina wywołująca nowotwory u zwierząt doświadczalnych oraz stanowiący zanieczyszczenie aminobifenyl (zgodnie z CLP – Carc. 1A), który jest kancerogenem wywołującym nowotwory pęcherza. Nie można także wykluczyć działania kancerogennego aniliny (zgodnie z CLP – Carc. 2). *Markowitz* i *Levin* (2004), prowadząc obserwację tej kohorty do 2004 r.,

opisali 19 dodatkowych przypadków raka pęcherza moczowego. Autorzy ponownych analiz danych dotyczących: narażenia, warunków zatrudnienia oraz zachorowalności i umieralności z powodu raka pęcherza moczowego w opisywanej kohorcie potwierdzili, że czynnikiem przyczynowym zwiększonej zachorowalności na raka pęcherza moczowego była 2-toliloamina (*Carreón* i in. 2010; 2014; *Hanley* i in. 2012).

Inną z kilkakrotnie analizowanych kohort była licząca 2 160 mężczyzn zatrudnionych w zakładach chemicznych, produkujących chemikalia dla przemysłu gumowego w północnej Walii (*Sorahan, Pope* 1993; *Sorahan* i in. 2000; *Sorahan* 2008). W żadnej z analiz autorzy nie podali ilościowych danych dotyczących stężeń 2-toliloaminy, a badana kohorta była narażona jednocześnie na: 2-merkaptobenzotiazol (MBT), anilinę, fenylo-β-naftyloaminę (PBN). Ponadto zbyt mała liczebność subkohort, mało szczegółowy opis warunków narażenia i nieuwzględnienie innych czynników ryzyka uniemożliwiają rzetelną ocenę wpływu narażenia na 2-toliloaminę na zachorowalność na raka pęcherza moczowego.

*Richardson* i in. (2007) analizowali ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego u mężczyzn na podstawie danych z kanadyjskiego rejestru nowotworów uwzględniających informacje o narażeniu zawodowym. Badanie dotyczyło narażenia zawodowego na ponad 12 tys. substancji. Autorzy potwierdzili zależność pomiędzy narażeniem zawodowym a zwiększoną zachorowalnością na raka pęcherza moczowego ( $P = 0,01$ ) w przypadku 29 związków chemicznych, w tym 4-chloro-*o*-toluidyny, natomiast dla 2-toliloaminy nie obserwowano zwiększonego ryzyka.

*Stasik* (1988) opisał badanie umieralności w kohorcie 335 mężczyzn zatrudnionych przy produkcji 4-chloro-2-toliloaminy (2-toliloamina jest stosowana jako prekursor) w Niemczech w latach 1929-1982 (116 mężczyzn było zatrudnionych przed 1970 r., gdy wprowadzono bardziej restrykcyjne procedury zmierzające do ograniczenia narażenia). Pracownicy byli narażeni na: 2-toliloaminę, *N*-acetylo-*o*-toluidynę, 6-chloro-*o*-toluidynę i – w największym stopniu – na 4-chloro-*o*-toluidynę. Standaryzowany wskaźnik zachorowalności (SIR) na raka pęcherza moczowego obliczono na poziomie 72,7 (95% CI: 31,4 ÷ 143). Autor nie opisał danych ilościowych dotyczących stężeń amin występujących w środowisku pracy, jednak ze względu na fakt, że dominowało narażenie na 4-chloro-*o*-toluidynę, to ją uznano za czynnik sprawczy zwiększonej zachorowalności.

Wyniki wybranych badań epidemiologicznych dotyczących działania rakotwórczego 2-toliloaminy szczegółowo przedstawiono w tabeli 6.

**Tabela 6.**

**Wyniki wybranych badań epidemiologicznych dotyczących działania rakotwórczego 2-toliloaminy (IARC 2012; Szymczyk i in. 2002)**

Opis kohorty	Państwo	Rodzaj przemysłu	Wyniki	Uwagi	Piśmiennictwo
123 mężczyzn, zatrudnienie: 1910-1952, staż pracy > 6 miesięcy	UK	produkcja aniliny	umieralność: nowotwory złośliwe pęcherza moczowego: RR = 1,2 (0,01 ÷ 6,7), (n = 1)	pracownicy narażeni jednocześnie na: magentę, auraminę, 1-naftyloaminę, 2-naftyloaminę, benzydynę wykluczeni z badania	<i>Case, Pearson 1954</i>
868 mężczyzn, zatrudnienie: 1922-1970, obserwacja: 1946-1976	Włochy	produkcja barwników (safranina T, fuksyna)	umieralność: przyczyny ogółem: SMR = 1,5 (1,4 ÷ 1,7), (n = 260) nowotwory ogółem: SMR = 2,6 (p < 0,001), (n = 96) nowotwory złośliwe pęcherza moczowego: SMR = 29,3 (p < 0,001), (n = 36)	współistniejące narażenie na: benzydynę, 1-naftyloaminę, 2-naftyloaminę	<i>Piolatto i in. 1991 Pira i in. 2010 Rubino i in. 1982</i>
53 mężczyzn (wybranych w ramach kohorty) narażonych głównie na 2-toliloaminę i 4,4'-metylenobis(2-metyloanilinę)			umieralność: nowotwory złośliwe pęcherza moczowego: SMR = 62,5 (20,3 ÷ 145,6), (n = 5)	współistniejące narażenie na: o-nitrotoluen, anilinę, o-aminoazotoluen, 4,4'-metylenobis(2-metyloanilinę), magentę, safraninę T	
275 mężczyzn, zatrudnienie: 1940-1958, obserwacja: 1940-1975	USA	produkcja barwników (bromoindygo, tioindygo)	umieralność: przyczyny ogółem: SMR = 1,0 (0,8 ÷ 1,2), (n = 98) nowotwory ogółem: SMR = 1,3 (0,8 ÷ 2,0), (n = 23) nowotwory układu pokarmowego: SMR = 1,8 (0,8 ÷ 3,2), (n = 10) rak pęcherza moczowego: (n = 0)	współistniejące narażenie na: 4-chloro-o-toluidynę, 4-chloroacety-o-toluidynę, pracowników narażonych na: arsen, chlorek winylu, azbest wyłączono z kohorty	<i>Ott, Langer 1983</i>
1 643 mężczyzn (1 749 osób), w tym 708 mężczyzn narażonych na 2-toliloaminę, zatrudnienie: 1946-1988, obserwacja: 1973-1988	USA	produkcja związków chemicznych dla przemysłu gumowego	umieralność: przyczyny ogółem: SMR = 0,9 (0,8 ÷ 1,0), (n = 190) nowotwory ogółem: SMR = 1,0 (0,7 ÷ 1,3), (n = 49) rak pęcherza moczowego: SMR = 2,1 (0,3 ÷ 7,6), (n = 2)  zachorowalność: rak pęcherza moczowego (narażeni na 2-toliloaminę): SIR = 6,5 (2,6 ÷ 13,3), (n = 7) rak pęcherza moczowego (cały zakład): SIR = 3,6 (1,92 ÷ 6,2), (n = 13)	stężenie 2-toliloaminy w strefie oddychania < normatywu OSHA (5ppm, tj. 22 mg/m <sup>3</sup> )  stężenia w moczu pracowników istotnie większe niż w grupie kontrolnej (98,±119,4 µg/L),  współistniejące narażenie na: anilinę, hydrochinon, toluen, disiarczek węgla, siarkę, benzotiazol, 4-aminobifenyl (stężenie < 4,38 mg/m <sup>3</sup> ), 2-merkaptobenzotiazol	<i>Carreón i in. 2010; 2014 Hanley i in. 2012 Markowitz, Levin 2004 Ward i in. 1991</i>



cd. tab. 6.

Opis kohorty	Państwo	Rodzaj przemysłu	Wyniki	Uwagi	Piśmiennictwo
<p>Staż pracy:  <math>\geq 10</math> lat            (73 osoby),  <math>5 \div 9</math> lat            (51 osób),  <math>&lt; 5</math> lat            (584 osoby)</p> <p>2 160 mężczyzn,            zatrudnienie:            1955-1984,            obserwacja:            1955-1996            (umieralność),            obserwacja:            1971-1992            (zachorowalność),            staż pracy  <math>&gt; 6</math> miesięcy,            z czego 53            narażonych na            2-toliloaminę</p> <p>Staż pracy            w warunkach            narażenia na            2-toliloaminę:  <math>\geq 5</math> lat  <math>1 \div 4</math> lata</p>	UK, Walia	produkcja związków chemicznych dla przemysłu gumowego	<p>SIR = 27,2            (10,0 <math>\div</math> 59,3)            SIR = 8,8 (0,2 <math>\div</math> 49,1)            (n = 0)</p> <p>umieralność:            przyczyny ogółem:            SMR = 1,01            (0,96 <math>\div</math> 1,1),            (n = 1131)            nowotwory ogółem:            SMR = 1,02            (0,91 <math>\div</math> 1,1),            (n = 305)            rak pęcherza moczowego (cały zakład):            SMR = 1,4            (0,6 <math>\div</math> 1,7), (n = 17)            rak pęcherza moczowego (narażeni na 2-toliloaminę):            SMR = 15,8            (3,3 <math>\div</math> 46,4), (n = 3)</p> <p>zachorowalność:            rak pęcherza moczowego (narażeni na 2-toliloaminę):            SIR = 7,0            (1,4 <math>\div</math> 20,4), (n = 3)            rak pęcherza moczowego (cały zakład):            SIR = 1,1            (0,6 <math>\div</math> 1,7), (n = 19)</p> <p>RR = 3,38 (0,67 <math>\div</math> 17,0), (n = 2)            RR = 3,72 (1,21 <math>\div</math> 11,4), (n = 4)</p>	współlistniejące narażenie na: 2-merkaptobenzotiazol, anilinę, fenylo- $\beta$ -naftyloaminę	Sorahan, Pope 1993 Sorahan i in. 2000 Sorahan 2008
<p>116 mężczyzn,            zatrudnienie:            przed 1970,            obserwacja:  <math>&lt; 1967</math>-1986</p>	Niemcy	produkcja 4-chloro- <i>o</i> -toluidyny	<p>umieralność:            przyczyny ogółem:            SMR = 1,12            (0,68 <math>\div</math> 1,7), (n = 19)            nowotwory ogółem:            SMR = 1,3            (0,5 <math>\div</math> 3,4), (n = 5)            (2 nowotwory złośliwe układu moczowego, nie stwierdzono raka pęcherza moczowego)</p> <p>zachorowalność:            rak pęcherza moczowego:            SIR = 72,7            (1,92 <math>\div</math> 6,2), (n = 8)</p>	współlistniejące narażenie na: <i>N</i> -acetylo- <i>o</i> -toluidynę, 6-chloro- <i>o</i> -toluidynę, 4-chloro- <i>o</i> -toluidynę	Stasik 1988

Objaśnienia:

SMR (ang. *Standardized Mortality Ratio*) – standaryzowany wskaźnik umieralności.RR (ang. *Relative Risk*) – ryzyko względne (95% CI).SIR (ang. *Standardized Incidence Ratio*) – standaryzowany wskaźnik zachorowalności.

### **Działanie rakotwórcze na zwierzęta doświadczalne**

Działanie rakotwórcze 2-toliloaminy zostało potwierdzone na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych, w tym na szczurach (Goodman i in. 1984; Hecht i in. 1982; NCI 1979; NTP 1996; Pliss 2004; Weisburger i in. 1978) i myszach (NCI 1979; Weisburger i in. 1978). Wyniki przedstawiono w tabeli 7.

Weisburger i in. (1978) podawali z paszą 2-toliloaminę w postaci chlorowodoru szczurom samcom Charles River CD na podstawie schematów: 8 000 mg/kg paszy (400 mg/kg mc.) przez 3 miesiące, a następnie 4 000 mg/kg paszy (200 mg/kg mc.) przez kolejne 15 miesięcy lub 16 000 mg/kg paszy (800 mg/kg mc.) przez 3 miesiące i 8 000 mg/kg paszy (400 mg/kg mc.) przez kolejne 15 miesięcy. Autorzy opisali istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania włókniaków i włókniakomięsaków w tkance podskórnej oraz nieistotny statystycznie wzrost liczby przypadków raków z komórek przejściowych pęcherza moczowego.

W tym samym badaniu samice i samce myszy przez 18 miesięcy otrzymywały z paszą chlorowodorek 2-toliloaminy na podstawie schematów: 16 000 mg/kg paszy (2 400 mg/kg mc.) przez 5 miesięcy, a następnie 8 000 mg/kg paszy (1 200 mg/kg mc.) przez kolejne 13 miesięcy lub 32 000 mg/kg paszy (4 800 mg/kg mc.) przez 3 miesiące i 16 000 mg/kg paszy (2 400 mg/kg mc.) przez kolejne 15 miesięcy. U zwierząt wystąpiły nowotwory naczyń krwionośnych, głównie naczyń i naczyńkomięsaki zlokalizowane w jamie brzusznej i pęcherzu moczowym (Weisburger i in. 1978).

W dwuletnich badaniach działania rakotwórczego chlorowodoru 2-toliloaminy prowadzonych przez NCI (1979) szczurom Fischer 344 (obu płci) podawano związek w dawkach 3 000 lub 6 000 mg/kg paszy (150 lub 300 mg/kg mc.) przez 104 tygodnie. U zwierząt obu płci wystąpiły: mięsaki, włókniakomięsaki, mięsakonaczyniaki i kostniakomięsaki o różnym umiejscowieniu, u samic opisano gruczolaki i gruczolakowłókniaki sutka oraz nowotwory z komórek przejściowych pęcherza moczowego, natomiast u samców: włókniaki podskórne i międzybłoniaki różnych narządów.

W ramach tego samego eksperymentu myszy B6C3F1 obu płci otrzymywały 1 000 lub 3 000 mg/kg paszy chlorowodoru 2-toliloaminy (150 lub 450 mg/kg mc.) przez 103 tygodnie. U samców opisano mięsakonaczyniaki w różnych

narządach, u samic natomiast raki z komórek wątrobowych i gruczolaki (NCI 1979).

U szczurów Fischer 344 samców, karmionych paszą zawierającą 4 000 mg/kg paszy chlorowodoru 2-toliloaminy (200 mg/kg mc.) przez 72 tygodnie, opisano nowotwory: gruczolów sutkowych, śledziony, wątroby, pęcherza moczowego, otrzewnej i skóry (Hecht i in. 1983). Natomiast narażenie na chlorowodorek 2-toliloaminy podawany z paszą w dawce 5 000 mg/kg paszy (250 mg/kg mc.) przez 13 tygodni spowodowało u szczurów Fischer 344/N wystąpienie międzybłoniaków osłonki najądrzy (NTP 1996).

Hecht i in. (1982) szczurom F344 (30 zwierząt w grupie) podawali chlorowodorek 2-toliloaminy oraz jego metabolit (*o*-nitrozotoluen) w dawce 0,028 mol/kg wraz z pożywieniem przez 72 tygodnie. Obydwie substancje wywoływały nowotwory pęcherza moczowego i wątroby, jednakże nitrozotoluen indukował stosunkowo więcej guzów pęcherza (u 16/30 szczurów) i wątroby (u 20/30) niż chlorowodorek 2-toliloaminy (guzy pęcherza – 4/30, guzy wątroby – 3/30). Obydwie substancje wywoływały też guzy otrzewnej, jak również włókniaki skóry i śledziony z podobną częstością. Chlorowodorek 2-toliloaminy indukował z kolei więcej guzów sutka (13/30) w porównaniu ze swoim metabolitem (3/30).

Eksperti NTP (1996) opisali wyniki badań porównawczych toksyczności i rakotwórczości chlorowodoru 2-toliloaminy i *o*-nitrotoluenu prowadzone na szczurach F344/N narażanych drogą pokarmową na chlorowodorek 2-toliloaminy zawarty w paszy o stężeniu 5 000 ppm przez 13 lub 26 tygodni. Chlorowodorek 2-toliloaminy wywoływał: rozrost komórek mezotelialnych, międzybłoniaki, a także skupiska hemosyderyny w nabłonku kanalików nerkowych oraz zwiększoną hematopoezę, kumulację hemosyderyny i torebkowe zwłóknienia w śledzionie.

Goodman i in. (1984) badali rakotwórczość 6 substancji, w tym chlorowodoru 2-toliloaminy. Związek ten indukował zwłóknienia i mięsaki śledziony u szczurów F344 narażanych drogą pokarmową (z paszą). Zwierzęta narażano począwszy od 6. miesiąca życia do 2 lat w dawkach 150 lub 300 mg/kg mc./dzień. Zmiany występowały u zwierząt w zależności dawka-odpowiedź, z największą częstością u samców.

Pliss (2004) opisał 2-letnie badanie rakotwórczości 2-toliloaminy, po podaniu podskórnym myszom i szczurom. U 40% narażanych zwierząt rozwinęły się

nowotwory, w tym: guzy podskórnej tkanki tłuszczowej, gruczolakowłókniaki sutka, białaczki, guzy nerek oraz mięsaki wątroby.

*Hecht* i in. (1983) opisali badanie na złocistych chomikach syryjskich, które narażano na aminy aromatyczne, m.in. 2-toliloaminę, wstrzykując podskórnie dawkę 99 mmol/kg tej substancji przez 52 tygodnie. Nie obserwowano, aby 2-toliloamina indukowała nowotwory u tych zwierząt w czasie obserwacji do 87 tygodni.

W badaniach opisanych przez *Pliss* (2004) narażano 5 psów drogą pokarmową, początkowo w karmie, później przez zgłębnik przez okres do 9 lat. Nie zaplanowano grupy kontrolnej. Odnotowano zgony 2 psów z przyczyn niezwiązanych z nowotworami, a u dwóch psów rozwinęły się nowotwory pęcherza.

Eksperti NTP ocenili opisane badania działania rakotwórczego na zwierzętach: 6 badań drogą

pokarmową, 4 na szczurach i 2 na myszach (*Hecht* i in. 1982; NCI 1979; NTP 1996; *Weisburger* i in. 1978), a także 2 drogą podskórną: na szczurach i na chomikach (*Hecht* i in. 1983; *Pliss* 2004) jako potwierdzające działanie rakotwórcze 2-toliloaminy (NTP 2014).

Na podstawie wyników opisanych badań eksperymentalnych można wnioskować, że narażenie drogą pokarmową na 2-toliloaminę wywołuje nowotwory pęcherza moczowego przede wszystkim u samic szczura, w mniejszym stopniu u samców. U samic szczura F344, narażanych wraz z paszą na 2-toliloaminę, obserwowano statystycznie znamienne, zależny od dawki, wzrost częstości występowania raka pęcherza. Zależność dawka-odpowiedź w postaci progresji nowotworowej od rozrostu do raka komórek nabłonka przejściowego była szczególnie widoczna u samic szczura w badaniach NCI (1979).

**Tabela 7.**

**Wyniki badań działania rakotwórczego 2-toliloaminy podawanej drogą pokarmową w postaci chlorowodorku**

Gatunek zwierząt, długość trwania eksperymentu	Warunki narażenia	Wyniki badania	Istotność statystyczna	Piśmiennictwo																												
Myszy białe CD-1 2 grupy po 25♂ i 25♀ każda 21 miesięcy	I grupa: 16 000 mg/kg paszy (2 400 mg/kg mc.) przez 5 miesięcy, następnie 8 000 mg/kg paszy (1 200 mg/kg mc.) przez 13 miesięcy, obserwacja przez kolejne 3 miesiące	nowotwory naczyniowe (naczyniaki i mięsakonaczyniaki narządów brzusznych i pęcherza moczowego łącznie):	* $P < 0,025$ (w porównaniu do wszystkich grup kontrolnych)	<i>Weisburger</i> i in. 1978																												
	II grupa: 32 000 mg/kg paszy (4 800 mg/kg mc.) przez 3 miesiące, następnie 16 000 mg/kg paszy (2 400 mg/kg mc.) przez 15 miesięcy, obserwacja przez kolejne 3 miesiące	<table border="1"> <tr> <td>pleć ♂</td> <td>grupa</td> <td>liczba zwierząt z nowotworami (%):</td> </tr> <tr> <td></td> <td>K1</td> <td>0/14 (0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>K2</td> <td>5/99 (5%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>I</td> <td>5/14 (36%)*</td> </tr> <tr> <td></td> <td>II</td> <td>9/11 (82%)*</td> </tr> <tr> <td>pleć ♀</td> <td>grupa</td> <td>liczba zwierząt z nowotworami (%):</td> </tr> <tr> <td></td> <td>K1</td> <td>0/15 (0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>K2</td> <td>9/102 (9%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>I</td> <td>5/18 (28%)**</td> </tr> <tr> <td></td> <td>II</td> <td>9/21 (43%)*</td> </tr> </table>	pleć ♂		grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):		K1	0/14 (0%)		K2	5/99 (5%)		I	5/14 (36%)*		II	9/11 (82%)*	pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):		K1	0/15 (0%)		K2	9/102 (9%)		I	5/18 (28%)**		II
pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):																														
	K1	0/14 (0%)																														
	K2	5/99 (5%)																														
	I	5/14 (36%)*																														
	II	9/11 (82%)*																														
pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):																														
	K1	0/15 (0%)																														
	K2	9/102 (9%)																														
	I	5/18 (28%)**																														
	II	9/21 (43%)*																														
	K1 – kontrola równoległa K2 – połączone grupy kontrolne																															

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt, długość trwania eksperymentu	Warunki narażenia	Wyniki badania			Istotność statystyczna	Piśmiennictwo	
<p>Myszy B6C3F1 2 grupy po 50♂ i 50♀, każda grupa kontrolna 20♂ i 20♀ 103 tygodnie</p>	<p>dozowałdkowo z paszą I grupa: 1 000 mg/kg paszy (150 mg/kg mc.) II grupa: 3 000 mg/kg paszy (450 mg/kg mc.) K – grupa kontrolna</p>	nowotwory naczyniowe (naczyniaki i mięsakonaczyniaki narządów brzusznych i pęcherza moczowego łącznie):			<p>* <math>P &lt; 0,005</math> (test trendu) ** <math>P &lt; 0,007</math> (test Fishera) <math>P &lt; 0,001</math> (test trendu) *** <math>P = 0,015</math> (test trendu)</p>	NCI 1979	
		pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):			
			K	1/19 (5%)			
			I	2/50 (4%)			
			II	12/50 (24%)*			
		mięsakonaczyniaki narządów brzusznych i pęcherza moczowego:					
		pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):			
	K	1/19 (5%)					
	I	1/50 (2%)					
	II	10/50 (20%)*					
raki i gruczolaki wątrobowokomórkowe (łącznie):							
pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):					
	K	0/20 (0%)					
	I	4/49 (8%)					
	II	13/50 (26%)**					
raki wątrobowokomórkowe:							
pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):					
	K	0/20 (0%)					
	I	2/49 (4%)*					
	II	7/50 (14%)**					
<p>Szczury Charles River CD 2 grupy po 25♂ 24 miesiące</p>	<p>dozowałdkowo z paszą I grupa: 8 000 mg/kg paszy (400 mg/kg mc.) przez 3 miesiące, następnie 4 000 mg/kg paszy (200 mg/kg mc.) przez 15 miesięcy, obserwacja przez kolejnych 6 miesięcy II grupa: 16 000 mg/kg paszy (800 mg/kg mc.) przez 3 miesiące, następnie 8 000 mg/kg paszy (400 mg/kg mc.) przez 15 miesięcy, obserwacja przez kolejnych 6 miesięcy K1 – kontrola równoległa K2 – połączone grupy kontrolne</p>	podskórne włókniaki i włókniakomięsaki (łącznie):			<p>* <math>P &lt; 0,025</math> (w porównaniu do wszystkich grup kontrolnych)</p>	<p>Weisburger i in. 1978</p>	
		pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):			
			K1	0/16 (0%)			
			K2	18/111 (16%)			
			I	18/23 (78%)*			
	II	21/24 (87%)*					
pęcherz moczowy (raki z komórek przejściowych pęcherza):							
pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):					
	K1	0/16 (0%)					
	K2	5/111 (4%)					
	I	3/23 (13%)					
	II	4/24 (17%)					

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt, długość trwania eksperymentu	Warunki narażenia	Wyniki badania			Istotność statystyczna	Piśmiennictwo
Szczyry Fischer 344 grupa I 30♂  grupa kontrolna 30♂  93 tygodnie	dożołądkowo z paszą I grupa: 4 000 mg/kg paszy (200 mg/kg mc.) przez 72 tygodnie całkowita dawka wchłonięta: 31,3 g/szczura	włókniaki skóry			* $P < 0,001$ (test Fishera)  ** $P < 0,01$ (test Fishera)	Hecht i in. 1982
		pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):		
			K	1/27 (4%)		
			I	25/30 (83%)*		
		włókniaki śledziony				
		pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):		
	K	0/27 (0%)				
	I	10/30 (33%)*				
gruczołakowłókniaki sutka						
pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):				
	K	0/27 (0%)				
	I	11/30 (37%)*				
pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):				
	K	0/27 (0%)				
	I	9/30 (30%)**				
Szczyry Fischer 344 2 grupy po 50♂ i 50♀ każda  104 tygodnie	dożołądkowo z paszą I grupa: 3 000 mg/kg paszy (150 mg/kg mc.) II grupa: 6 000 mg/kg paszy (300 mg/kg mc.)	mięsaki, mięsakowłókniaki, mięsakonaczyniaki, kostniakomięsaki o różnym umiejscowieniu, głównie w tkance podskórnej, śledzionie i kościach (łącznie)			* $P < 0,001$  ** $P = 0,003$  *** $P < 0,5$  **** $P = 0,001$  ***** $P = 0,002$	NCI 1979
		pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):		
			K	0/20 (0%)		
			I	15/50 (30%)**		
			II	37/49 (75%)*		
		pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):		
			K	0/20 (0%)		
			I	3/50 (6%)		
	II	21/49 (43%)*				
mięsaki o różnym umiejscowieniu						
pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):				
	K	0/20 (0%)				
	I	3/50 (6%)				
	II	11/49 (22%)*				
włókniakomięsaki o różnym umiejscowieniu						
pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):				
	K	0/20 (0%)				
	I	8/50 (16%)				
	II	20/49 (41%)*				

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt, długość trwania eksperymentu	Warunki narażenia	Wyniki badania	Istotność statystyczna	Piśmiennictwo												
		podskórne powłokowe włókniaki														
		<table border="1"> <tr> <td>pleć ♂</td> <td>grupa</td> <td>liczba zwierząt z nowotworami (%):</td> </tr> <tr> <td></td> <td>K</td> <td>0/20 (0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>I</td> <td>28/50 (56%)*</td> </tr> <tr> <td></td> <td>II</td> <td>27/49 (55%)*</td> </tr> </table>	pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):		K	0/20 (0%)		I	28/50 (56%)*		II	27/49 (55%)*		
pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):														
	K	0/20 (0%)														
	I	28/50 (56%)*														
	II	27/49 (55%)*														
		międzybłoniaki o różnym umiejscowieniu														
		<table border="1"> <tr> <td>pleć ♂</td> <td>grupa</td> <td>liczba zwierząt z nowotworami (%):</td> </tr> <tr> <td></td> <td>K</td> <td>0/20 (0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>I</td> <td>17/50 (34%)*</td> </tr> <tr> <td></td> <td>II</td> <td>9/49 (18%)*</td> </tr> </table>	pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):		K	0/20 (0%)		I	17/50 (34%)*		II	9/49 (18%)*		
pleć ♂	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):														
	K	0/20 (0%)														
	I	17/50 (34%)*														
	II	9/49 (18%)*														
		kostniakomięsaki o różnym umiejscowieniu														
		<table border="1"> <tr> <td>pleć ♀</td> <td>grupa</td> <td>liczba zwierząt z nowotworami (%):</td> </tr> <tr> <td></td> <td>K</td> <td>0/20 (0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>I</td> <td>0/50 (0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>II</td> <td>18/49 (37%)*</td> </tr> </table>	pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):		K	0/20 (0%)		I	0/50 (0%)		II	18/49 (37%)*		
pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):														
	K	0/20 (0%)														
	I	0/50 (0%)														
	II	18/49 (37%)*														
		mięsakonaczyniaki śledziony														
		<table border="1"> <tr> <td>pleć ♀</td> <td>grupa</td> <td>liczba zwierząt z nowotworami (%):</td> </tr> <tr> <td></td> <td>K</td> <td>0/20 (0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>I</td> <td>7/49 (14%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>II</td> <td>9/49 (18%)*</td> </tr> </table>	pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):		K	0/20 (0%)		I	7/49 (14%)		II	9/49 (18%)*		
pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):														
	K	0/20 (0%)														
	I	7/49 (14%)														
	II	9/49 (18%)*														
		raki z komórek przejściowych pęcherza moczowego:														
		<table border="1"> <tr> <td>pleć ♀</td> <td>grupa</td> <td>liczba zwierząt z nowotworami (%):</td> </tr> <tr> <td></td> <td>K</td> <td>0/20 (0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>I</td> <td>9/45 (2%)*</td> </tr> <tr> <td></td> <td>II</td> <td>22/47 (47%)*</td> </tr> </table>	pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):		K	0/20 (0%)		I	9/45 (2%)*		II	22/47 (47%)*		
pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):														
	K	0/20 (0%)														
	I	9/45 (2%)*														
	II	22/47 (47%)*														
		gruczolakowłókniaki sutka														
		<table border="1"> <tr> <td>pleć ♀</td> <td>grupa</td> <td>liczba zwierząt z nowotworami (%):</td> </tr> <tr> <td></td> <td>K</td> <td>6/20 (30%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>I</td> <td>20/50 (40%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>II</td> <td>35/49 (71%)*</td> </tr> </table>	pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):		K	6/20 (30%)		I	20/50 (40%)		II	35/49 (71%)*		
pleć ♀	grupa	liczba zwierząt z nowotworami (%):														
	K	6/20 (30%)														
	I	20/50 (40%)														
	II	35/49 (71%)*														

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

### Jakościowa ocena rakotwórczości

W UE 2-toliloamina została urzędowo zaklasyfikowana i zgodnie z rozporządzeniem CLP ma klasy-

fikację zharmonizowaną jako Carc. 1B (związek działający rakotwórczo, kategoria zagrożenia 1.B) z przypisanym zwrotem H350 – może powodować raka (Rozporządzenie... 2008).

W Polsce, zgodnie z aktualnie obowiązującym rozporządzeniem Ministra Zdrowia, za kancerogeny zawodowe są uznawane substancje chemiczne spełniające kryteria klasyfikacji jako rakotwórcze lub mutagenne kategorii zagrożenia 1.A lub 1.B opisane w rozporządzeniu CLP (Rozporządzenie... 2012). Dlatego 2-toliloaminę należy rozpatrywać jako kancerogen zawodowy. Stąd też wynika fakt zgłaszania przez pracodawców narażenia na ten związek do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym prowadzonego w IMP (IMP 2017).

Eksperci Komitetu Naukowego ds. Dopuszczalnych Norm Zawodowego Narażenia na Oddziaływanie Czynników Chemicznych w Pracy powołanego przy KE (SCOEL) zaliczyli 2-toliloaminę do grupy A kancerogenów, czyli substancji rakotwórczych mających właściwości genotoksyczne (SCOEL 2017).

W Niemieckiej Komisji do Badania Zagrożenia Zdrowia Związkami Chemicznymi w Miejscu Pracy przy Niemieckiej Wspólnocie Badawczej (DFG) zaliczono 2-toliloaminę do kategorii 1. kancerogenów, czyli do substancji, które powodują raka u człowieka i substancji, co do których przyjmuje się, że znacząco wpływają na ryzyko wystąpienia raka. Wyniki badań epidemiologicznych stanowią wystarczające dowody na pozytywny związek pomiędzy narażeniem ludzi a wystąpieniem raka. Ograniczone dane epidemiologiczne natomiast mogą być poparte dowodami potwierdzającymi, że substancja wywołuje raka na drodze mechanizmów charakterystycznych dla człowieka (DFG 2012).

W Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznano, że zarówno dowody działania rakotwórczego 2-toliloaminy na ludzi (rak pęcherza moczowego), jak i dowody działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych są wystarczające i za-

klasyfikowano *o*-toluidynę do czynników rakotwórczych dla ludzi (grupa 1.), (IARC 2012).

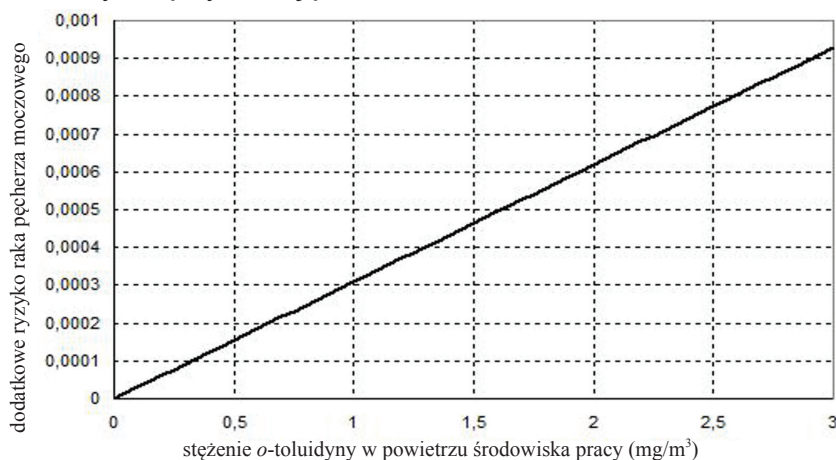
W Stanach Zjednoczonych, w Narodowym Instytucie Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (NIOSH), uznano *o*-toluidynę za kancerogen zawodowy. Przez Amerykańską Konferencję Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) *o*-toluidyna została zaklasyfikowana do kategorii A3 – czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na ludzi. Natomiast przez NTP związek został zaliczony do kategorii K, czyli do substancji o udowodnionym działaniu rakotwórczym na człowieka (ACGIH 2015).

### Ilościowa ocena działania rakotwórczego

*Szymczyk* i in. (2002) przygotowali modelowanie ryzyka nowotworu u ludzi w wyniku narażenia zawodowego na *o*-toluidynę na podstawie wyników uzyskanych w badaniach NCI dotyczących powstawania raka pęcherza moczowego u samic szczurów (szczegółowe dane dotyczące doświadczenia zamieszczono w tabeli 7.), (NCI 1979).

Podczas ekstrapolacji wyników uzyskanych w badaniach na zwierzętach do rezultatów dla narażonych ludzi autorzy przyjęli, że w czasie zmiany roboczej człowiek zużywa  $10\text{ m}^3$  powietrza, pracuje 240 dni w roku przez maksymalnie 40 lat, średni okres trwania życia wynosi 70 lat, a średnia masa ciała 70 kg. Zależność między wielkością stężenia *o*-toluidyny w powietrzu środowiska pracy a dodatkowym ryzykiem powstania nowotworu pęcherza moczowego została przedstawiona na rysunku 1.

Autorzy oszacowali, że w przy 40-letnim okresie narażenia zawodowego na 2-toliloaminę o stężeniu  $1\text{ mg/m}^3$  dodatkowe ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego wynosi  $3,1 \cdot 10^{-4}$ .



**Rys. 1.** Zależność między stężeniem *o*-toluidyny w powietrzu środowiska pracy a prawdopodobieństwem powstania nowotworu pęcherza moczowego przy 40-letnim okresie narażenia (*Szymczyk* i in. 2002)

Bardzo zbliżone wyniki modelowania ryzyka nowotworu u ludzi w wyniku narażenia zawodowego na 2-toliloaminę uzyskali eksperci SCOEL, biorąc pod uwagę również dane dotyczące raka pęcherza moczowego występującego u samic szczurów narażanych na 2-toliloaminę w eksperymencie NCI (1979). Oszacowali oni, że dawka wyznaczająca powodująca 10-procentowy wzrost częstości występowania raka pęcherza moczowego ( $BMD_{10}$ ) wynosi 42,2 mg/kg mc./dzień i odpowiada zawodowemu narażeniu inhalacyjnemu na związek o stężeniu 414 mg/m<sup>3</sup> dla 8-godzinnej dnia pracy przez 5 dni w tygodniu (zużycie powietrza w ciągu zmiany roboczej: 10m<sup>3</sup>, masa ciała: 70 kg.). Oszacowane wartości ryzyka wyniosły dla:

414 mg/m <sup>3</sup>	–	10 <sup>-1</sup>
4,1 mg/m <sup>3</sup>	–	10 <sup>-3</sup>
0,41 mg/m <sup>3</sup>	–	10 <sup>-4</sup>
0,041 mg/m <sup>3</sup>	–	10 <sup>-5</sup>
0,0041 mg/m <sup>3</sup>	–	10 <sup>-6</sup> (SCOEL 2017).

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

### Ludzie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat wpływu 2 toliloaminy na rozrodczość u ludzi.

### Zwierzęta doświadczalne

Grupy 15 samic i 15 samców szczurów narażano dermalnie na 2-toliloaminę w dawkach 8 lub 80 mg/kg mc. (zanurzenie 2/3 ogona w badanym roztworze) przez 4 h/dzień przez 4 miesiące (Malysheva i in. 1983). Nie obserwowano różnic w liczbie zwierząt, które padły, oraz w liczbie płodów w miocie w porównaniu z grupą kontrolną. U potomstwa matek narażanych na duże dawki 2-toliloaminy obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała utrzymujące się przez pierwszy miesiąc życia. U potomstwa zarówno samic, jak i samców narażanych na dużą dawkę 2-toliloaminy stwierdzono nieznaczne zmiany względnej masy: nerek, serca, płuc i jajników.

U myszy otrzymujących dootrzewnowo 2-toliloaminę w dawkach 0,05 ÷ 0,5 mg/kg mc. przez 5 dni nie obserwowano uszkodzenia plemników (Topham 1980).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

Podczas narażenia zawodowego 2-toliloamina wchłania się drogami: inhalacyjną i dermalną. Oszacowana szybkość wchłaniania tej substancji przez skórę wynosi 0,56 mg/cm<sup>2</sup>/h (Fiserova-Bergerova i in. 1990).

U pracowników narażonych inhalacyjnie wykryto 2-toliloaminę w moczu lub addukty z hemoglobiną we krwi, świadczące o wchłanianiu substancji drogą oddechową (Jones i in. 2005; Korinth i in. 2007; 2006; Ward i in. 1996). Potwierdza to również fakt, że stężenie 2-toliloaminy w powietrzu środowiska pracy ma znaczący związek ze stężeniem w moczu pracowników przemysłu gumowego (Brown i in. 1995). U osób zatrudnionych w zakładach przemysłu przetwórstwa gumowego stężenie 2-toliloaminy w moczu zebranych po zmianie roboczej było 25-krotnie większe w porównaniu ze stężeniem u osób nienarażonych na tę substancję i 6-krotnie większe niż stężenie w moczu pobranym

przed zmianą roboczą. Co więcej, fakt, że stężenie 2-toliloaminy w moczu pobranym przed zmianą roboczą u osób narażonych było większe niż u osób nienarażonych świadczy o tym, że substancja ta nie ulega eliminacji w okresie pomiędzy zmianami roboczymi (Brown i in. 1995; Stettler i in. 1992). Wyniki badań przeprowadzonych przez Korinth i in. wśród pracowników przemysłu gumowego również stanowią potwierdzenie wchłaniania przez skórę 2-toliloaminy (Korinth i in. 2006; 2007). Na podstawie obserwacji wykazano, że uszkodzenia skóry nasilają skutki narażenia, bardziej niż zwiększenie stężenia substancji w powietrzu. U pracowników, u których występowały uszkodzenia skóry (poparzenia, rumień, egzema), 2-toliloamina wchłaniała się 1,5 ÷ 2-krotnie bardziej niż u osób z nieuszkodzoną skórą (Korinth i in. 2006). W kolejnej pracy Kornith i in. (2007) opisali badanie 51 osób narażonych zawodowo na 2-toliloaminę. U pracowników, u których obserwowano rumień na skórze, wykryto więcej adduktów 2-toliloaminy z hemoglobiną



(417,9 ng/l) w porównaniu z osobami ze zdrową skórą (118,3 ng/l). Wykazano ponadto, że stosowanie ochron osobistych w postaci rękawic ochronnych znacząco zmniejsza objawy narażenia (Korinth i in. 2007).

## Rozmieszczenie

Nie opisano badań dotyczących rozmieszczenia 2-toliloaminy u człowieka.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że 2-toliloamina wchłania się bardzo dobrze z przewodu pokarmowego. W badaniach Seńczuka i Rucińskiej (1984), którzy badali szybkość zaniku 2-toliloaminy we krwi szczurów, samiec szczepu Wistar po jednorazowym dożołądkowym podaniu tej substancji w ilości 40 mg, wykazano, że największe stężenie 2-toliloaminy we krwi (około 100 µg/ml) wystąpiło po godzinie od podania. W ciągu 12 h stężenie to zmniejszyło się do około 35 µg/ml, a po 24 h wynosiło około 15 µg/ml. W badaniach tych wykazano zależność między wielkością dawki 2-toliloaminy a jej stężeniem we krwi (współczynnik korelacji wyniósł 0,95), (Seńczuk, Rucińska 1984).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na szczurach wykazano, że 2-toliloamina jest bardzo dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego, a następnie szybko metabolizowana i wydalana z organizmu (Brock i in. 1990; Cheever i in. 1980; Son i in. 1980). U szczurów, którym znakowaną radioaktywnie 2-toliloaminę wstrzykiwano podskórnie lub podawano przez zgłąbnik, po upływie 48 h od narażenia wykazano obecność 2-toliloaminy i jej metabolitów w następujących narządach wewnętrznych: nerkach (0,015 ÷ 0,06% podanej dawki), płucach (0,02 ÷ 0,03%), śledzionie (0,002 ÷ 0,04%), okrężnicy (0,006%) oraz pęcherzu moczowym (0,0003 ÷ 0,002%), przy czym największą zawartość (0,12 ÷ 0,34%) odnotowano w wątrobie (Son i in. 1980).

Brock i in. (1990) opisali rozmieszczenie 2-toliloaminy u samców szczurów CrI:CD® BR, do 72 h od podania jednorazowej dawki dożołądkowej 500 mg/kg mc. Największe stężenia odnotowano w: krwi, śledzionie, nerkach i wątrobie. Stężenia były 3 ÷ 12 razy większe niż w pozostałych narządach (mózgu, płucach, sercu, pęcherzu moczowym, szpiku i mięśniach). Stężenie 2-toliloaminy w surowicy zmniejszało się w miarę upływu czasu: po 24 h od podania wynosiło około 80 µg/ml, po 36 h – 30 µg/ml, a po 48 h – 10 µg/ml. W badaniach tych

zaobserwowano również, że 2-toliloamina wiąże się kowalencyjnie z wątrobowym DNA i RNA (maks. 24 ÷ 48 h od podania), (Brock i in. 1990). 2-Toliloamina może tworzyć u ludzi addukty z hemoglobina, u szczurów natomiast z hemoglobina i albumina (DeBord i in. 1992; Ward i in. 1996).

## Metabolizm

Nie opisano badań dotyczących metabolizmu 2-toliloaminy u człowieka.

Kierunek metabolizmu 2-toliloaminy może zależeć od gatunku narażanych zwierząt. Najwięcej doświadczeń zostało przeprowadzonych na szczurach. Metabolizm 2-toliloaminy zachodzi przez hydroksylację i *N*-acetylację. Głównymi metabolitami powstałymi na tej drodze były: 4-amino-*m*-krezol i *N*-acetylo-4-amino-*m*-krezol. Są one następnie sprzęgane z kwasem siarkowym oraz glukuronowym i w tej postaci są wydalane z moczem (Szymańska, Frydrych 2009).

Badania nad metabolizmem 2-toliloaminy były prowadzone na szczurach narażanych drogą pokarmową lub poprzez podskórne iniekcje (Kulkarni i in. 1983; Son i in. 1980). Główny szlak metaboliczny to *N*-acetylacja i hydroksylacja w pozycji *para* w stosunku do grupy aminowej (rzadziej w pozycji *orto*) oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym lub siarkowym. Mniej metabolitów powstaje w wyniku utleniania grupy metylowej lub aminowej.

Kulkarni i in. (1983) zidentyfikowali *N*-hydroksy-*o*-toluidynę w moczu narażanych szczurów. Zdaniem autorów pracy ten właśnie metabolit może odgrywać rolę w kancerogenezie pęcherza moczowego.

Cheever i in. (1980) opisali obecność niezmetabolizowanej 2-toliloaminy i 4-amino-*m*-krezolu u szczurów narażanych dożołądkowo, sugerując, że głównym szlakiem metabolicznym jest hydroksylacja pierścienia. Ponadto Gupta i in. (1987), na podstawie przemian innych amin aromatycznych, opisali następujące inne możliwe metabolity 2-toliloaminy: *N*-acetoksy-*o*-toluidyna, *N*-acetylo-*N*-hydroksy-*o*-toluidyna, *N*-acetoksy-*N*-acetylo-*o*-toluidyna, 2-hydroksy-6-metyloacetanilid i *o*-azotoluen. Co więcej, *N*-acetoksy-*o*-toluidyna może ulec nieenzymatycznemu rozpadowi, tworząc takie reaktywne formy elektrofilowe, jak: jon nitrenium, nitren i wolne rodniki, które mogą wiązać się z białkami i DNA.

Inny opisany szlak to utlenianie niesprzężonych metabolitów fenolowych do reaktywnych imin chionowych (English i in. 2012; Skipper i in. 2010).

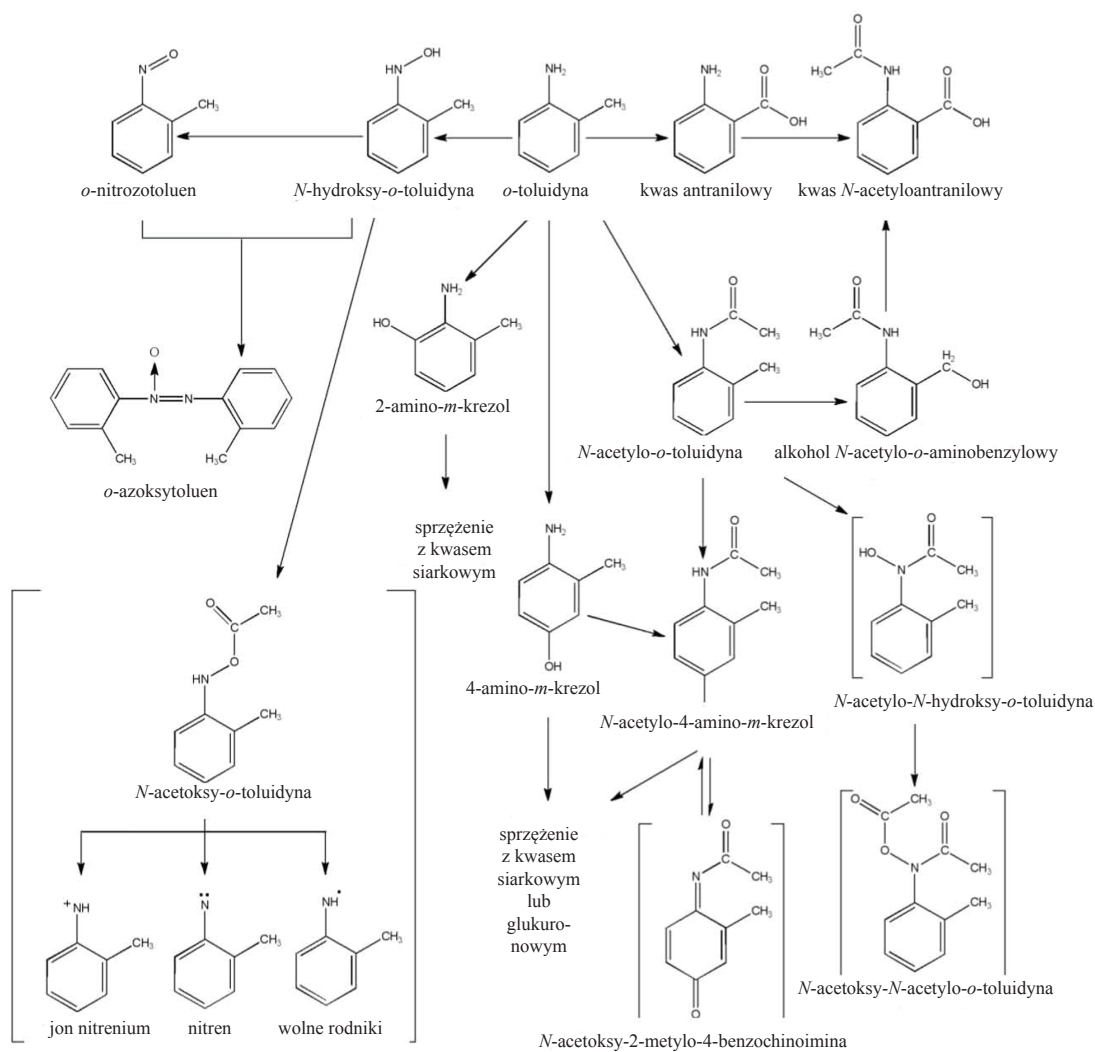
Przemiany te mogą mieć szczególne znaczenie dla genotoksyczności i rakotwórczości 2-toliloaminy (NTP 2014). Eksperti NTP w swojej ocenie wskazują, że *N*-hydroksy-*o*-toluidyna jest dalej metabolizowana we krwi u szczurów do nitrozotoluenu, który indukuje methemoglobinemię (NTP 2014).

Na podstawie wyników badania procentowego udziału zidentyfikowanych metabolitów w moczu wykazano, że 66% stanowiły metabolity w postaci siarczanów, 23% produkty acetylacji i 11,6% metabolity w postaci połączeń z kwasem glukuronowym. W moczu szczurów narażonych na 2-toliloaminę zidentyfikowano (Kulkarni i in. 1983; NTP 2014; Son i in. 1980; Szymańska, Frydrych 2009):

- 2-toliloaminę – 5,1% podanej dawki
- metabolity skoniugowane:
  - siarczan 4-amino-*m*-krezolu – 27,8%
  - siarczan *N*-acetylo-4-amino-*m*-krezolu – 8,5%
  - siarczan 2-amino-*m*-krezolu – 2,1%

- glukuronid 4-amino-*m*-krezolu – 2,6%
- glukuronid *N*-acetylo-4-amino-*m*-krezolu – 2,8%
- glukuronid *N*-acetylo-*o*-aminobenzylu – 1,3%
- koniugaty niezidentyfikowane – 5,9%
- inne metabolity:
  - kwas antranilowy – 0,3%
  - kwas *N*-acetyloantranilowy – 0,3%
  - *N*-acetylo-*o*-toluidyna – 0,2%
  - alkohol *N*-acetylo-*o*-aminobenzylowy – 0,3%
  - *N*-acetylo-4-amino-*m*-krezol – 0,3%
  - 4-amino-*m*-krezol – 0,06%
  - *o*-azoksytoluen – 0,2%
  - *o*-nitrozotoluen – 0,1%
  - *N*-hydroksy-*o*-toluen 0,1%.

Schemat przemian metabolicznych 2-toliloaminy przedstawiono na rys. 2.



Rys. 2. Schemat przemian metabolicznych 2-toliloaminy (NTP 2014)

## Wydalanie

Niezależnie od drogi narażenia 2-toliloamina jest wydalana głównie z moczem (Cheever i in. 1980; Son i in. 1980). Cheever i in. (1980) podawali znakowaną izotopowo 2-toliloaminę dożołądkowo w postaci chlorowodoru w dawce 50 mg/kg mc. szczurom, samcom szczepu Sprague-Dawley. Na podstawie wyniku pomiaru radioaktywności węgla <sup>14</sup>C wykazano, że po 72 h od podania zostało wydalane z moczem 94,7% podanej dawki – z czego

37,41% w postaci 2-toliloaminy, a 51,66% w postaci jej metabolitów (głównie 4-amino-*m*-krezolu), (Cheever i in. 1980). U szczurów, którym znakowaną radioaktywnie 2-toliloaminę wstrzykiwano podskórnie lub podawano dożołądkowo, po upływie 48 h od narażenia wykazano obecność 2-toliloaminy i jej metabolitów w: moczu (83,9% dawki), kale (3,3%) oraz wydychanym powietrzu (1,4%), (Son i in. 1980).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Dane dotyczące mechanizmu działania 2-toliloaminy są nieliczne. Uważa się, że działa podobnie do innych amin aromatycznych, również jeśli chodzi o działanie rakotwórcze. Może to wynikać z kilku mechanizmów działania, w tym: aktywacji metabolicznej skutkującej powstawaniem reaktywnych metabolitów wiążących się kowalencyjnie z DNA i białkami, działania mutagennego i genotoksycznego, cytotoksyczności oraz tworzenia adduktów z hemoglobina (NTP 2014; Szymańska, Frydrych 2009). Na podstawie wyników badań prowadzonych w warunkach *in vivo* i *in vitro* wykazano, że 2-toliloamina wiąże się z hemoglobina gryzoni (Birner, Neumann 1988; Cheever i in. 1992; DeBord i in. 1992; Stettler i in. 1992) oraz DNA, RNA i białkami szczurów, którym podano ten związek (Brock i in. 1990; Duan i in. 2008). Obecność adduktów z DNA stwierdzono również w ludzkiej tkance nowotworowej pęcherza moczowego oraz w grasicy cielęcej (Böhm i in. 2011; Marques i in. 1996).

English i in. (2012) zaproponowali mechanizm rakotwórczego działania 2-toliloaminy w pęcherzu moczowym ludzi i gryzoni. 2-Toliloamina przy

udziale cytochromu P450 ulega w wątrobie bioaktywacji do *N*-hydroksy-*o*-toluidyny, a następnie, w nabłonku przejściowym pęcherza moczowego, jest aktywowana do *N*-acetoksy-*o*-toluidyny przez system acetylotransferaz NAT1. W wyniku hydrolyzy powstają jony nitrenium, które mogą wiązać się z DNA. W nabłonku przejściowym mogą równolegle powstawać niesprężone metabolity fenolowe, które indukują: powstawanie reaktywnych form tlenu, oksydacyjne uszkodzenia i proliferację komórek. Bezpośrednie i pośrednie uszkodzenia DNA mogą prowadzić do mutacji, a w konsekwencji do rozwoju nowotworu pęcherza moczowego. Ponadto inne metabolity 2-toliloaminy powstające w wątrobie mogą zdaniem autorów wykazywać działanie genotoksyczne (English i in. 2012; Sabbioni, Sepai 1995).

Ponadto istotnym skutkiem działania 2-toliloaminy jest tworzenie methemoglobiny. Za działanie to najprawdopodobniej odpowiedzialne są hydroksylowe metabolity 2-toliloaminy (English i in. 2012; Szymańska, Frydrych 2009).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych umożliwiających ocenę łącznego działania 2-tolilo-

aminy z innymi substancjami chemicznymi.

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Dostępne dane dotyczące toksyczności 2-toliloaminy nie są wystarczające do określenia zależności dawka-odpowiedź. Co do działania rakotwórczego 2-toliloaminy w postaci chlorowodoru 2-toliloami-

ny, to zależność skutku od wielkości narażenia drogą pokarmową u myszy i szczurów podano w tabeli 7.

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

### Istniejące wartości NDS i DSB

W tabeli 8. podano wartości normatywów higienicznych 2-toliloaminy obowiązujące w różnych państwach UE i poza nią (GESTIS 2017; SCOEL 2017;

*Szymańska, Frydrych* 2009). W Polsce wartość NDS 2-toliloaminy w powietrzu środowiska pracy wynosi 3 mg/m<sup>3</sup> (Rozporządzenie... 2014).

**Tabela 8.**

**Wartości normatywów higienicznych 2-toliloaminy obowiązujące w różnych państwach** (ACGIH 2015; GESTIS 2017; Rozporządzenie... 2014; SCOEL 2017; *Szymańska, Frydrych* 2009)

Państwo/Instytucja	Wartość NDS		Wartość NDSch		Uwagi/Oznakowanie
	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	
Austria (2011)	0,5	0,1	2	0,4	TRK; Sk; Carc.
Belgia (2014)	8,9	2	–	–	Sk; Carc.
Dania (2016)	9	2	–	–	Sk
Finlandia (2012)	–	2	–	4	Sk; Carc.
Francja (2012)	9	2	–	–	Carc.
Hiszpania (2011)	0,89	0,2	–	–	
Irlandia (2011)	0,9	0,2	–	–	Sk
Niemcy (2012)	–	–	–	–	Sk; Carc.
Polska (2006)	3	–	–	–	Carc. 1B; I; Sk
Węgry (2000)	0,5	–	–	–	dla ryzyka $4 \cdot 10^{-5}$
Wielka Brytania (2011)	0,89	0,2	–	–	Carc.
SCOEL (2017)	–	–	–	–	Sk; Carc A
UE dyrektywa 2017/2398	0,5	0,1	–	–	skóra
Australia (2011)	8,8	2	–	–	Sk; Carc
Japonia	4,4	1	–	–	
Kanada (Ontario), (2013)	–	2	–	–	
Kanada (Quebec), (2010)	8,8	2	–	–	
Łotwa	0,5	0,1	1	–	
Norwegia (2011)	4,5	1	–	–	
Nowa Zelandia (2013)	0,89	0,2	–	–	
Szwajcaria (2016)	0,5	0,1	–	–	Sk; Carc.
USA (OSHA), (2006)	22	5	–	–	Sk
USA (ACGIH), (2012)	8,8	2	–	–	Sk; A3
USA (NIOSH), (2016)	–	–	–	–	Sk; Ca

Objaśnienia:

TRK – wartość na podstawie technicznej możliwości zrealizowania.

Sk – substancja wchłaniająca się przez skórę.

Carc. – substancja rakotwórcza.

Carc 1B – substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B zgodnie z rozporządzeniem CLP.

Carc. A – klasyfikacja SCOEL – grupa A oznacza substancję rakotwórczą mającą właściwości genotoksyczne.

Ca – klasyfikacja NIOSH – kancerogen zawodowy.

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

I – substancja drażniąca.

Co do wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB) 2-toliloaminy, w Polsce autorzy dokumentacji NDS zaproponowali na podstawie wytycznych ACGIH, aby za wskaźnik narażenia na 2-toliloaminę przyjąć poziom methemoglobiny we krwi (2% MetHb), (*Szymańska, Frydrych 2009*).

Ponadto w Niemczech eksperci DFG ustalili wartość BAR (niem. *Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert*)<sup>4</sup> na poziomie 0,2 µg 2-toliloaminy (po hydrolizie)/L moczu (DFG 2012; *Kütting* i in. 2009; *Schettgen* i in. 2001; *Weiss, Angerer 2005*). Jest to wartość referencyjna ustalona dla populacji nienarażonej zawodowo. Wartość tę jako BGV (ang. *Biological Guidance Value* – wartość wskaźnikowa w materiale biologicznym) dla populacji niepalącej zalecają również eksperci SCOEL (SCOEL 2017). Ze względu na uznanie 2-toliloaminy za kancerogen działający genotoksycznie w SCOEL nie wyznaczono wartości BLV (ang. *Biological Limit Value*).

### Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

W SCOEL nie zaproponowano wiążącej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia 2-toliloaminy (BOELV), uznając ją za genotoksyczny kancerogen. Natomiast w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) przyjęto za wartość wiążącą stężenie 2-toliloaminy na poziomie 0,5 mg/m<sup>3</sup> (Dyrektywa... 2017).

Wartość tę zaproponowano na podstawie: analizy socjoekonomicznej, oceny ryzyka środowiskowego oraz ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego u pracowników zawodowo narażonych na 2-toliloaminę, opisanych w dokumentacji IOM (ang. *Institute of Occupational Medicine*), (IOM 2011). Na podstawie wspomnianej dokumentacji eksperci ACSH stwierdzili również, że ze względu na szacowane obecnie stężenia 2-toliloaminy w środowisku pracy, które dla 98% pracowników nie przekraczają 0,5 mg/m<sup>3</sup>, przemysł jest gotowy na proponowaną

wartość dopuszczalnego stężenia.

W IOM oceniono, że w 2010 r. odnotowano 7 zgonów z powodu raka pęcherza moczowego na 22 zarejestrowane przypadki wynikające z wcześniejszego narażenia na 2-toliloaminę, co stanowiło 0,017 % wszystkich zgonów spowodowanych rakiem pęcherza moczowego. Oszacowano, że w 2060 r. nie będzie zgonów spowodowanych rakiem pęcherza moczowego, a prawdopodobnie tylko 1 przypadek nowotworu będzie związany z zawodowym narażeniem na 2-toliloaminę. Koszty zdrowotne raka pęcherza moczowego w latach 2010-2070 dla wartości dopuszczalnej 2-toliloaminy na poziomie 4,4 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) oceniono na ogółem 86 ÷ 696 mln EUR. W zakres kosztów zdrowotnych włączono w tym przypadku takie koszty materialne, jak: utracony dochód, zmniejszona produktywność, koszty medyczne oraz koszty niematerialne, tj. emocjonalne i fizyczne cierpienie spowodowane zachorowaniem na raka. Oszacowano, że większa część tych kosztów poniesiona zostanie ze względu na zachorowania mężczyzn (70 ÷ 590 mln EUR).

Zmniejszenie dopuszczalnego stężenia 2-toliloaminy do poziomu 0,5 mg/m<sup>3</sup> (0,1 ppm) w tym samym okresie zmniejszy koszty zdrowotne do poziomu 1 ÷ 7,6 mln EUR. Co do kosztów ekonomicznych, to zmiana zakresu stosowania 2-toliloaminy ze względu na zapisy rozporządzenia REACH ograniczające zastosowanie barwników azowych w wyrobach włókienniczych i skórzanych, które mogą wejść w bezpośredni i przedłużony kontakt z ludzką skórą lub jamą ustną (np.: ubrania, pościel, ręczniki, wyroby sanitarne, paski do zegarków, torbki, portfele, pokrycia krzeseł, zabawki, przędza i tkaniny przeznaczone do użycia przez konsumentów), spowodowała znaczne zmniejszenie produkcji substancji oraz jej poziomów na stanowiskach pracy. Ponadto jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B 2-toliloamina nie może być stosowana w stężeniu > 0,1% we wszystkich produktach przeznaczonych do powszechnej sprzedaży (Rozporządzenie... 2006; 2008).

W IOM oszacowano, że tylko w kilku przedsiębiorstwach (mniej niż w 10) będą wymagane dodatkowe pomiary na stanowiskach pracy i ocena narażenia w odniesieniu do proponowanej wartości OEL 0,5 mg/m<sup>3</sup> (0,1 ppm), co przyniesie koszty 0,5 ÷ 2 tys. EUR.

Oszacowano również koszty związane z zastosowaniem nowego systemu wentylacji – na 42 ÷ 252 tys. EUR. Koszty: socjalne, makroekonomiczne

<sup>4</sup> BAR (niem. *Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte*) – obecne na poziomie tła stężenie substancji, występujące w populacji referencyjnej osób w wieku produkcyjnym, nienarażonych zawodowo na tę substancję (95. percentyl). Należy pamiętać, że na poziom referencyjny substancji wynikający z narażenia tła mogą wpływać takie czynniki, jak: wiek, płeć, status społeczny, środowisko mieszkalne, styl życia i region geograficzny. Poziom referencyjny substancji lub jej metabolitu w materiale biologicznym jest określany na podstawie zmierzonego poziomu substancji w losowo wybranej próbie z określonej populacji. Narażenie zawodowe można ocenić poprzez porównanie wartości uzyskanych w biomonitoringu wśród osób narażonych zawodowo z wartością BAR.

oraz środowiskowe wprowadzenia wartości OEL 0,5 mg/m<sup>3</sup> (0,1 ppm) dla 2-toliloaminy w opinii ekspertów IOM będą minimalne i poniosą je głównie przedsiębiorstwa działające w przemyśle chemicznym i gumowym (IOM 2011).

W Polsce, zgodnie z danymi GIS, nie stwierdzono, aby byli pracownicy zatrudnieni w warunkach narażenia na 2-toliloaminę o stężeniach > 3 mg/m<sup>3</sup> (obowiązująca wartość NDS) oraz > 1,5 mg/m<sup>3</sup> (0,5 wartości NDS). W latach 2015-2016 odpowiednio 13 i 17 osób pracowało w warunkach narażenia na 2-toliloaminę o stężeniach 0,3 ÷ 1,5 mg/m<sup>3</sup> (0,1 ÷ 0,5 NDS).

Dla wartości wiążącej 2-toliloaminy ujętej w dyrektywie UE na poziomie 0,5 mg/m<sup>3</sup>, zgodnie z wyliczeniem *Szymczyk i in.* (2002), prawdopodobieństwo powstania nowotworu pęcherza moczowego po 40-letnim okresie oceniono na  $1,55 \cdot 10^{-4}$ , tj. 1,55 przypadków na 10 tys. narażonych (Dyrektywa... 2017). Natomiast zgodnie z szacowaniem SCOEL, analogiczne warunki narażenia wiążą się

z dodatkowym ryzykiem raka pęcherza moczowego wynoszącym  $1,22 \cdot 10^{-4}$ .

Dodatkowe ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego w wyniku 40-letniego zawodowego narażenia na dotychczas obowiązującą w Polsce wartość NDS 2-toliloaminy, tj. 3 mg/m<sup>3</sup>, również pozostaje w zakresie ryzyka akceptowanego  $10^{-4} \div 10^{-3}$ . W Zespole Ekspertów ds. Czynników Chemicznych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN przyjęto wartość NDS 2-toliloaminy na poziomie wartości wiążącej ujętej w dyrektywie UE, tj. 0,5 mg/m<sup>3</sup>, bez ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh), (Dyrektywa... 2017).

Jako wartość DSB 2-toliloaminy pozostawiono, jak dotychczas, 2% poziomu MetHb we krwi.

Przyjęto następujące oznakowanie 2-toliloaminy: „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową) oraz „Carc. 1B” (substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B).

## Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

ACGIH	Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych (ang. <i>American Conference of Governmental Industrial Hygienists</i> )
ACSH	Amerykańska Rada Nauki i Zdrowia (ang. <i>American Council on Science and Health</i> )
OELV	wiążąca dopuszczalna wartość narażenia zawodowego (ang. <i>Binding Occupational Exposure Limit Value</i> )
CLP	Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. wprowadzające nowy system klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin (ang. <i>Classification, Labelling and Packaging</i> )
DFG	Niemiecka Wspólnota Badawcza (niem. <i>Deutsche Forschungsgemeinschaft</i> ), do której należy Komisja do Badania Zagrożenia Zdrowia Związkami Chemicznymi w Miejscu Pracy
ECHA	Europejska Agencja Chemikaliów (ang. <i>European Chemicals Agency</i> )
EOG	Europejski Obszar Gospodarczy
GESTIS	niem. <i>Gefahrstoffinformationssystem</i> – baza danych zawierająca informacje dotyczące bezpiecznego postępowania z substancjami chemicznymi prowadzona przez Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (niem. <i>IFA – Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung</i> )
HSDB	Bank Danych Substancji Niebezpiecznych (ang. <i>Hazardous Substances Data Bank</i> ) prowadzony przez U.S. National Library of Medicine
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> )
IMP	Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. J. Nofera w Łodzi
KE	Komisja Europejska
MAK	maksymalne stężenie w miejscu pracy (niem. <i>Maximale Arbeitsplatz-Konzentration</i> , ang. <i>Maximum Workplace Concentration</i> )
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i>
NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie
NDSCh	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe
NIOSH	Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (ang. <i>National Institute for Occupational Safety and Health</i> w USA)
NTP	Narodowy Program Toksykologiczny (ang. <i>National Toxicology Program</i> ) w USA
OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. <i>Organisation for Economic Cooperation and Development</i> )

OEL	dopuszczalna wartość narażenia zawodowego (ang. <i>occupational exposure limit</i> )
OSHA	Administracja Bezpieczeństwa i Higieny Pracy, agencja Departamentu Pracy USA (ang. <i>Occupational Safety and Health Administration</i> )
REACH	Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (ang. <i>Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals</i> )
SCOEL	Komitet Naukowy ds. Dopuszczalnych Norm Zawodowego Narażenia na Oddziaływanie Czynnikiów Chemicznych w Pracy (ang. <i>Scientific Committee on Occupational Exposure Limits</i> )
SRI	ośrodek naukowy założony na Uniwersytecie Stanforda (ang. <i>Stanford Research Institute</i> ), obecnie działający jako organizacja non-profit pod nazwą <i>SRI International</i> . Prowadził bazę danych SRI (ang. <i>Consulting Directory of Chemical Producers</i> ) – katalog producentów chemikaliów.

## PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2015). Guide to Occupational Exposure Values.
- Arni P., Dollenmeier P., Müller D. (1985). Automated modification of the Ames test with COBAS. *Bact. Mutat. Res.* 144, 137–140. DOI:10.1016/0165-7992(85)90129-0. PMID:3903483.
- Baker R.S., Bonin A.M. (1981). Study of 42 coded compounds with the Salmonella mammalian microsome assay. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative program. [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier Science, 249–260. [cyt. za: IARC 2010].
- Baker R.S., Bonin A.M. (1985). Tests with the Salmonella plate-incorporation. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serre, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Ashelby. Amsterdam, 177–180 [cyt. za: IARC 2010].
- Barfknecht T.R., Naismith R.W., Kornbrust D.J. (1987). Variations on the standard protocol design of the hepatocyte DNA repair assay. *Cell. Biol. Toxicol.* 3, 193–207. DOI:10.1007/BF00058456. PMID:3507255.
- Barrett J.C., Lamb P.W. (1985). Tests with the Syrian hamster embryo cell transformation assay. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 623–628 [cyt. za: IARC 2010].
- Barrett R.H. (1985). Assays for unscheduled DNA synthesis in HeLa S3 cells. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 347–352 [cyt. za: IARC 2010].
- BASF (1979). Bericht über die gewerbetoxikologische Grundprüfung. Unveroeffentlichte Untersuchung der Abt. Toxikologie. BASF, 77/448, 10.09.1979 [cyt. za: OECD... 2004].
- Batiste-Alentorn M., Xamena N., Creus A., Marcos R. (1991). Genotoxicity studies with the unstable zeste-white (UZ) system of *Drosophila melanogaster*: results with ten carcinogenic compounds. *Environ. Mol. Mutagen.* 18, 120–125. DOI:10.1002/em.2850180207 PMID:1908775.
- Batiste-Alentorn M., Xamena N., Creus A., Marcos R. (1994). Further studies with the somatic white-ivory system of *Drosophila melanogaster*: genotoxicity testing of ten carcinogens. *Environ. Mol. Mutagen.* 24, 143–147. DOI:10.1002/em.2850240210. PMID:7925328.
- Bayer AG (1978). Loeser E, o-Toluidin Untersuchungen zur akuten Toxizität. Unpublished investigations. November 11 [cyt. za: OECD... 2004].
- Birner G., Neumann H.G. (1988). Biomonitoring of aromatic amines II: Hemoglobin binding of some monocyclic amines. *Arch. Toxicol.* 62, 110–115.
- Böhm F., Schmid D., Denzinger S., Wieland W.F., Richter E. (2011). DNA adducts of ortho-toluidine in human bladder. *Biomarkers* 16(2), 120–128.
- Bradley M.O. (1985). Measurement of DNA single-strand breaks by alkaline elution in rat hepatocytes. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vivo essays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 353–357 [cyt. za: IARC 2010].
- Brock W.J., Hundley S.G., Lieder P.H. (1990). Hepatic macromolecular binding and tissue distribution of ortho- and para-toluidine in rats. *Toxicol. Lett.* 54, 317–325. DOI:10.1016/0378-4274(90)90199-V PMID:1701932.
- Brooks T.M., Dean B.J. (1981). Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay

- with preincubation. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative program. [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, 261–270 [cyt. za: IARC 2010].
- Brooks T.M., Gonzalez L.P., Calvert R., Parry J.M. (1985). The induction of mitotic gene conversion in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strain JD1. [W:] Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogenesis. Progress in Mutation Research. Vol. 5. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier, 225–228 [cyt. za: IARC 2010].
- Brown K.K., Teass A.W., Simon S., Ward E.M. (1995). A biological monitoring method for o-toluidine and aniline in urine using high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 10(6), 557–565.
- Carreón T., Hein M.J., Viet S.M., Hanley K.W., Ruder A.M., Ward E.M. (2010). Increased bladder cancer risk among workers exposed to o-toluidine and aniline: a reanalysis. *Occup. Environ. Med.* 67(5), 348–350.
- Carreón T., Hein M.J., Hanley K.W., Viet S.M., Ruder A.M. (2014). Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. *Occup. Environ. Med.* 71(3), 175–182.
- Carere A., Conti G., Conti L., Crebelli R. (1985). Assays in *Aspergillus nidulans* for the induction of forward-mutation in haploid strain 35 and for mitotic nondisjunction, haploidization and crossing-over in diploid strain P1. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 307–312 [cyt. za: IARC 2010].
- Carls N., Schiestl R.H. (1994). Evaluation of the yeast DEL assay with 10 compounds selected by the International Program on Chemical Safety for the evaluation of short-term tests for carcinogens. *Mutat. Res.* 320, 293–303. DOI:10.1016/0165-1218(94)90082-5 PMID:7508555.
- Case R.A., Pearson J.T. (1954). Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. *Br. J. Ind. Med.* 11(3), 213–216 [cyt. za: IARC 2010].
- Cesarone C.F., Bolognesi C., Santi L. (1982). Evaluation of damage to DNA after in vivo exposure to different classes of chemicals. *Arch. Toxicol.* 5 Suppl., 355–359.
- Cheever K.L., Richards D.E., Plotnick H.B. (1980). Metabolism of ortho-, meta-, and para-toluidine in the adult male rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 56(3), 361–369.
- Cheever K.L., DeBord D.G., Swearengin T.F., Booth-Jones A.D. (1992). ortho-Toluidine blood adducts: HPLC analysis with fluorescence detection after a single dose in the adult male rat. *Fundamental and Applied Toxicology* 18, 522–531.
- Crespi C.L., Ryan C.G., Seixas G.M., Turner T.R., Penman B.W. (1985). Tests for mutagenic activity using mutation assays at two loci in the human lymphoblast cell lines TK6 and AHH-1. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme of chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 497–516 [cyt. za: IARC 2010].
- Danford N. (1985). Tests for chromosome aberrations and aneuploidy in the chinese hamster fibroblast cell line CH1-L. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 397–411.
- Daniel M.R., Dehnel J.M. (1981). Cell transformation test with baby hamster kidney cells. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 626–637 [cyt. za: IARC 2010].
- DeBord D.G., Swearengin T.F., Cheever K.L., Booth-Jones A.D., Wissinger L.A. (1992). Binding characteristics of o-toluidine to rat hemoglobin and albumin. *Arch. Toxicol.* 66, 231–236.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2012). MAK- und BAT-Werte-Liste. Grenzwerte in biologischem Material zu o-Toluidin. Addendum zu o-Toluidin. BAT Value Documentation in German language. <http://onlinelibrary.wiley.com/DOI/10.1002/3527600418.bb9553d0019/pdf>.
- Dorado G., Pueyo C. (1988). L-arabinose resistance test with *Salmonella typhimurium* as a primary tool for carcinogen screening. *Cancer Res.* 48, 907–912. PMID:3276401.
- Douglas G.R., Blakey D.H., Liu-Lee V.W., Bell R.D.L., Bayley J.M. (1985). Alkaline sucrose sedimentation, sister-chromatid exchange and micronucleus assays in CHO cells. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the



- international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 359–366 [cyt. za: IARC 2010].
- Duan J.D., Jeffrey A.M., Williams G.M. (2008). Assessment of the medicines lidocaine, prilocaine, and their metabolites, 2,6-dimethylaniline and 2-methylaniline, for DNA adduct formation in rat tissues. *Drug Metab. Dispos.* 36(8), 1470–1475.
- DuPont Chem. (1981). Inhalation Median Lethal Concentration. December 22. NTIS/OTS 057956 [cyt. za: HSDB 2017].
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy. Dz. Urz. UE L 345 z dnia 27.12.2017, 87.
- ECHA (2017). [<https://echa.europa.eu/pl/brief-profile/-/briefprofile/100.002.209>], [dostęp: wrzesień 2017].
- Ehman B., Strombeck J.P. (1947). Demonstration of tumorigenic decomposition products of 2,3 azotoluene. *Acta Physiol. Scand.* 14, 43–50 [cyt. za: *Szymańska, Frydrych* 2009].
- English J.C., Bhat V.S., Ball G.L., McLellan C.J. (2012). Establishing a total allowable concentration of o-toluidine in drinking water incorporating early lifestage exposure and susceptibility. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 64(2), 269–284.
- Falck K., Partanen P., Sorsa M., Suovaniemi O., Vainio H. (1985). Mutascreen, an automated bacterial mutagenicity assay. *Mutat. Res.* 150, 119–125. PMID:3889612.
- Ferretti J.J., Lu W., Liu M.B. (1977). Mutagenicity of benzidine and related compounds employed in the detection of hemoglobin. *Am. J. Clin. Pathol.* 67, 526–527. PMID:326025.
- Fiserova-Bergerova V. i in. (1984). Effect of toluidines on drug metabolizing enzymes in rat liver, kidney and lung. *Toxicology* 32, 335–342.
- Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O. (1990). Dermal absorption potential of industrial chemicals. Criteria for skin notation. *American Journal of Industrial Medicine* 17, 617–635.
- Fox M., Delow J.F. (1985). Tests for mutagenic activity at the HGPRT locus in Chinese hamster V79 cells in culture. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* Amsterdam, Elsevier Science, 517–523. [cyt. za: IARC 2010].
- Fritzenschaf H., Kohlpoth M., Rusche B., Schiffmann D. (1993). Testing of known carcinogens and noncarcinogens in the Syrian hamster embryo (SHE) micronucleus test in vitro; correlations with in vivo micronucleus formation and cell transformation. *Mutation Research/Genetic Toxicology* 319, 47–53.
- Fujikawa K.I., Ryo H., Kondo S. (1985). The Drosophila reversion assay using the unstable zest-white somatic eye color system. [W:] *Evaluation of short-term tests for carcinogenesis. Progress in mutation research. Vol. 5.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier, 319–324. [cyt. za: IARC 2010].
- Garner R.C., Nutman C.A. (1977). Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella typhimurium* TA 1538. *Mutat. Res.* 44, 9–19. PMID:331098.
- Gatehouse D. (1981). Mutagenic activity of 42 coded compounds in the 'microtiter' fluctuation test. Vol 1. 376–386 [cyt. za: IARC 2010].
- GESTIS (2017). Substance database. [[www.dguv.de/ifa/gestis-database](http://www.dguv.de/ifa/gestis-database)], [dostęp: wrzesień 2017].
- Glauert H.P., Kennan W.S., Sattler G.L., Pitot C. (1985). Assays to measure the induction of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam: Elsevier Science, 371–373 [cyt. za: IARC 2010].
- Goldbratt M.W. (1955). Research in industrial health in the chemical industry. *Brit. J. Ind. Med.* 12(1), 1–20 [cyt. za: *Szymczyk i in.* 2002].
- Goodman D., Ward J., Reichardt W. (1984). Splenic fibrosis and sarcomas in F344 rats fed diets containing aniline HCL, p-chloroaniline, azobenzene, o-toluidine HCL, 4,4'-sulfonyldianiline or D+C red. No. 9. *Journal of the National Cancer Institute* 73(1), 265–273.
- Gosselin R.E., Smith R.P., Hodge H.C. (1984). *Clinical Toxicology of Commercial Products*. 5th ed. Baltimore, Williams and Wilkins.
- Grant W.M. (1986). *Toxicology of the eye*. 3 rd. ed. [Red.] I.L. Springfield, C. Charles. Thomas Publisher, 929.
- Gulati D.K., Sabharwal P.S., Shelby M.D. (1985). Tests for the induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in cultured chinese hamster ovary (CHO) cells. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de

- Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 413–426 [cyt. za: IARC 2010].
- Gupta R.L., Gupta A.K., Pathak D.P., Juneja T.R. (1987). Mutagenic studies of ortho toluidine and its potential metabolites. *Indian J. Exp. Biol.* 25(9), 618–622.
- Hanley K.W., Viet S.M., Hein M.J., Carreón T., Ruder A.M. (2012). Exposure to o-toluidine, aniline, and nitrobenzene in a rubber chemical manufacturing plant: A retrospective exposure assessment update. *J. Occup. Environ. Hyg.* 9(8), 478–490.
- Harrington T.R., Nestmann E.R. (1985). Tests for mutagenic activity in growing cells of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strain XV185–14C. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vivo essays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 257–260 [cyt. za: IARC 2010].
- Hatch G.G., Anderson T.M. (1985). Assays for enhanced DNA viral transformation of primary Syrian hamster embryo (SHE) cells. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Programme of Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 629–638 [cyt. za: IARC 2010].
- Hecht S.S., El-Bayoumy K., Rivenson A., Fiala E. (1982). Comparative carcinogenicity of o toluidine hydrochloride and o-nitrosotoluene in F-344 rats. *Cancer Lett.* 16(1), 103–108.
- Hecht S.S., El-Bayoumy K., Rivenson A., Fiala E.S. (1983). Bioassay for carcinogenicity of 3,2'-dimethyl-4-nitrosobiphenyl, O-nitrosotoluene, nitrosobenzene and the corresponding amines in Syrian golden hamsters. *Cancer Letters* 20, 349–354.
- HSDB (2017). Baza danych. [<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?/.temp/~zsz8Eo:1>], [dostęp: wrzesień 2017].
- IARC (1982). ortho-Toluidine. [W:] Aromatic Amines, Anthraquinones and Nitroso Compounds, and Inorganic Fluorides Used in Drinking Water and Dental Preparations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. France, Lyon, International Agency for Research on Cancer. Vol. 27. 155–175.
- IARC (2000). ortho-Toluidine. In Some Industrial Chemicals. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 77. France, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 267–322.
- IARC (2010). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures. ortho-Toluidine. Vol. 99. 407–469.
- IARC (2012). ortho-Toluidine. [W:] A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100F. France, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 93–100.
- IMP (2017). Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym [dane niepublikowane].
- Inge-Vechtsov N.N., Pavlov Y.I., Noskov V.N. i in. (1985). Tests for genetic activity in the yeast *saccharomyces cerevisiae*: study of forward and reverse mutation, mitotic recombination and illegitimate mating incubation. [W:] Progress in mutation research evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vivo assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 243–255 [cyt. za: IARC 2010].
- IOM, Institute of Occupational Medicine (2011). Research Project: P937/99.
- Ishidate M., Sofuni T. (1985). The in vitro chromosomal aberration test using chinese hamster lung (CHL) fibroblast cells in culture. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 427–432 [cyt. za: IARC 2010].
- Jacobson K. (1972). Acute oral toxicity of mono- and di-alkyl ring-substituted derivatives of aniline. *Toxicology and Applied Pharmacology* 22, 153–154 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Jagannath D.R., Vultaggio D.M., Brusick D.J. (1981). Genetic activity of 42 coded compounds in the mitotic gene conversion assay using *Saccharomyces cerevisiae* strain D4. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative program. [Red.] F.J.A.J. de Serres. Amsterdam, Elsevier Science, 456–467 [cyt. za: IARC 2010].
- Johansson G.M., Jönsson B.A., Axmon A., Lindh C.H., Lind M.L., Gustavsson M., Broberg K., Boman A., Meding B., Lidén C., Albin M. (2015). Exposure of hairdressers to ortho- and meta-toluidine in hair dyes. *Occup. Environ. Med.* 72(1), 57–63.
- Jones C.R., Liu Y.Y., Sepai O., Yan H., Sabbioni G. (2005). Hemoglobin adducts in workers exposed to nitrotoluenes. *Carcinogenesis* 26(1), 133–143.

- Kada T. (1981). The DNA-damaging activity in 42 coded compounds in the rec-assay. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Reports of the international collaborative program. [Red.] F.J.A.J. de Serres. Amsterdam, Elsevier Science, 175–182 [cyt. za: IARC 2010].
- Kawalek J.C., Hallmark R.K., Andrews A.W. (1983). Effect of lithocholic acid on the mutagenicity of some substituted aromatic amines. *J. Natl. Cancer Inst.* 71, 293–298. PMID:6348361.
- Kerckaert G.A., LeBoeuf R.A., Isfort R.J. (1998). Assessing the predictiveness of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for determining the rodent carcinogenic potential of single ring aromatic/nitroaromatic amine compounds. *Toxicol. Sci.* 41, 189–197. DOI:10.1093/toxsci/41.2.189. PMID:9520355.
- Khlebnikova M., Gladkova E., Kurenko L., Pshenitsyn A., Shalin B. (1970). Problems of industrial hygiene and health status of workers engaged in the production of o-toluidine. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya* 14, 7–10 [publikacja w języku rosyjskim].
- Knaap A.G.A.C., Langebroek P.B. (1985). Assays for the induction of gene mutations at the thymidinekinase locus and the hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase locus in L5178Y mouse lymphoma cells in culture. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 531–536 [cyt. za: IARC 2010].
- Korinth G., Weiss T., Penkert S., Angerer J., Drexler H. (2006). Case report Dermal absorption of aromatic amines in workers with different skin lesions: a report on 4 cases. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 1(17). DOI:10.1186/1745-6673-1-17.
- Korinth G., Weiss T., Penkert S., Schaller K.H., Angerer J., Drexler H. (2007). Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup. Environ. Med.* 64(6), 366–372.
- Kornbrust D.J., Barfknecht T.R. (1984). Comparison of rat and hamster hepatocyte primary culture/DNA repair assays. *Environ. Mutagen.* 6, 1–11. DOI:10.1002/em.2860060102. PMID:6692797.
- Kulkarni B., Fiala E.S., Weisburger J.H. (1983). Estimation of N-hydroxy-o-toluidine, a urinary metabolite of o-toluidine and o-nitrosotoluene, by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Carcinogenesis* 4(10), 1275–1279.
- Kuroda Y., Yokosuka A., Kada T. (1985). Assays for the induction of mutations to 6-thioguanine resistance in Chinese hamster C79 cells in culture. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 537–542 [cyt. za: IARC 2010].
- Kütting B., Göen T., Schwegler U., Fromme H., Uter W., Angerer J., Drexler H. (2009). Monoarylamines in the general population – a cross-sectional population-based study including 1004 Bavarian subjects. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 212(3), 298–309.
- Lakhanisky T., Hendrickx B. (1985). Induction of DNA single-strand breaks in CHO cells in culture. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 367–370 [cyt. za: IARC 2010].
- Lawrence N., McGregor D.B. (1985). Assays for the induction of morphological transformation in C3H/10T 1/2 cells in culture. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 651–658 [cyt. za: IARC 2010].
- Lee C.G., Webber T.D. (1985). The induction of gene mutation in the mouse lymphoma L5178Y/TK +/- assay and the Chinese hamster C79/HGPRT assay. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 547–554 [cyt. za: IARC 2010].
- Lewis R.J. (2000). *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 10th ed. Van Nostrand Reinhold, New York, 3488
- Lindahl-Kiessling K., Karlberg I., Olofsson A.M. (1989). Induction of sister-chromatid exchanges by direct and indirect mutagens in human lymphocytes, co-cultured with intact rat liver cells. Effect of enzyme induction and preservation of the liver cells by freezing in liquid nitrogen. *Mutat. Res.* 211, 77–87. PMID:2922003.
- Lindstrom H.V., Bowie W.C., Wallace W.C., Nelson A.A., Fitzhugh O.G. (1969). The toxicity and metabolism of mesidine and pseudocumidine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 167, 223–234 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Lunkin V.N. (1967). Information for the hygienic establishment of the maximum allowable concentration of para- and ortho-toluidines in inland water. *Ref. Zh. Otol. Vyp.*

- Farmakol. Khiomioter. Sredstva. Toksikol. 12(54), 1096 [cyt. za: OECD 2004].
- Lazariew N.W. (1954). Szkodliwe Substancje w Przemysle. Tom I. Związki organiczne. Warszawa, PWT, 439–440 [cyt. za: Szymczyk i in. 2002].
- MacDonald D.J. (1981). Salmonella/Microsome tests on 42 coded chemicals. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative program. [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier Science, 285–297 [cyt. za: IARC 2010].
- MAK (1987). *o*-Toluidin und *o*-Toluidin-Hydrochlorid [MAK Value Documentation in German language].
- MAK (1991). Documentation. *o*-Toluidine and *o*-Toluidine hydrochloride.
- Malysheva M.V., Saitseva E.P., Ylvanov .V. Gig. Tr. prof. Zabol. No. 9, Al. [cyt. za MAK 1987]
- Markowitz S.B., Levin K. (2004). Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. Journal of Occupational and Environmental Medicine 46, 154–160.
- Marques M.M., Mourato L.L., Santos M.A., Beland F.A. (1996). Synthesis, characterization, and conformational analysis of DNA adducts from methylated anilines present in tobacco smoke. Chem. Res. Toxicol. 9(1), 99–108. (Supported by NATO and Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica, Portugal. Authors affiliated with Instituto Superior Técnico, Portugal; National Center for Toxicological Research, AR.) [cyt. za: NTP 2014].
- Martin F.L., Cole K.J., Orme M.H. Grover P.L., Phillips D.H., Venitt S. (1999). The DNA repair inhibitors hydroxyurea and cytosine arabinoside enhance the sensitivity of the alkaline single-cell gel electrophoresis ('comet') assay in metabolically-competent MCL-5 cells. Mutat. Res. 445, 21–43. PMID:10521689.
- Matsushima T., Muramatsu M., Haresaku M. (1985). Mutation tests on Salmonella typhimurium by the preincubation method. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 181–186 [cyt. za: IARC 2010].
- Matthews E.J., DelBalzo T., Rundell J.O. (1985). Assays for morphological transformation and mutation to oua bain resistance of Balb/c-3T3 cells in culture. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 639–650 [cyt. za: IARC 2010].
- McCann J., Choi E., Yamasaki E., Ames B.N. (1975). Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 5135–5139. DOI:10.1073/pnas.72.12.5135. PMID:1061098.
- McFee A.F., Jauhar P.P., Lowe K.W., Macgregor J.T., Wehr C.M. (1989). Assays of three carcinogen/non-carcinogen chemical pairs for in vivo induction of chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei. Environ. Mol. Mutagen. 14, 207–220. DOI:10.1002/em.2850140402 PMID:2583129.
- McLean J.E., Starmer G.A., Thomas J. (1969). Methaemoglobin formation by aromatic amines. J. Pharmacol. Pharm. 21, 441–450 [cyt. za: Szymczyk i in. 2002].
- Mehta R.D., von Borstel R.C. (1981). Mutagenic activity of 42 encoded compounds in the haploid yeast reversion assay, strain XV185–14C. [W:] Progress in mutation research. Vol 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program. [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. New York, Elsevier/ North-Holland, 414–423 [cyt. za: IARC 2010].
- Mehta R.D., von Borstel R.C. (1985). Tests for genetic activity in the yeast Saccharomyces cerevisiae using strains D7–144, XV185–14C and RM52. [W:] Mutation Research Evaluation of short-term tests for carcinogens. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier, 271–284 [cyt. za: IARC 2010].
- Myhr B., Bowers L., Caspary W.J. (1985). Assays for the induction of gene mutations at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells in culture. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 555–568 [cyt. za: IARC 2010].
- Nagao M., Takahashi Y. (1981). Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay. [W:] Progress in mutation research. Vol. 1. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program. Amsterdam, Elsevier, 302–313 [cyt. za: IARC 2010].
- Nagao M., Yahagi T., Honda M. i in. (1977). Demonstration of mutagenicity of aniline and *o*-toluidine by norharman. Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci. 53, 34–37. DOI:10.2183/pjab.53.34.
- Nagao M., Yahagi T., Sugimura T. (1978). Differences in effects of norharman with various classes of chemical

- mutagens and amounts of S-9. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 83, 373–378. DOI:10.1016/0006-291X(78)91000-8. PMID:358980 [cyt. za: IARC 2010].
- Nakamura S.I., Oda Y., Shimada T., Oki I., Sugimoto K.* (1987). SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.* 192, 239–246. DOI:10.1016/0165-7992(87)90063-7 PMID:3317033.
- Natarajan A.T., Bussmann C.J.M., van Kesteren-van Leeuwen A.C.* i in. (1985). Tests for chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 433–437 [cyt. za: IARC 2010].
- NCI (1979). Bioassay of o-Toluidine Hydrochloride for Possible Carcinogenicity. Technical Report Series No. 153. DHEW (NIH) Publication No. 78-1394. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 104.
- Neal S.B., Probst G.S.* (1983). Chemically-induced sister-chromatid exchange in vivo in bone marrow of Chinese hamsters. An evaluation of 24 compounds. *Mutat. Res.* 113, 33–43. PMID:6828042.
- Nesnow S., Curtis G., Garland H.* (1985). Tests with the C3H/10T 1/2 clone 8 morphological transformation bioassay. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 651–658 [cyt. za: IARC 2010].
- NTP (1996). NTP Technical Report on Comparative Toxicity and Carcinogenicity Studies of o-Nitrotoluene and o-Toluidine Hydrochloride (CAS Nos. 88-72-2 and 636-21-5) Administered in Feed to Male F344/N Rats. Toxicity Report Series No. 44. NIH Publication No. 96-3936. Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program, 99.
- NTP (2014). Report on Carcinogens. Monograph on ortho-Toluidine. Office of the Report on Carcinogens Division of the National Toxicology Program National Institute of Environmental Health Sciences U.S. Department of Health and Human Services.
- Obe G., Hille A., Jonas R., Schmidt S., Thenhaus U.* (1985). Tests for the induction of sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes in culture. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 439–442 [cyt. za: IARC 2010].
- Oberly T.J., Bewsey B.J., Probst G.S.* (1985). Tests for induction of forward mutation at the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells in culture. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 569–582 [cyt. za: IARC 2010].
- OECD (2004). SIDS Initial Assessment Report for SIAM 19. o-Toluidine.
- Ohkuma Y., Hiraku Y., Oikawa S., Yamashita N., Murata M., Kawanishi S.* (1999). Distinct mechanisms of oxidative DNA damage by two metabolites of carcinogenic o-toluidine. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 372, 97–106. DOI:10.1006/abbi.1999.1461. PMID:10562421.
- Ott M.G., Langner R.R.* (1983). A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes. *Journal of Occupational Medicine* 25, 763–768. DOI:10.1097/00043764-198310000-00018.
- Palitti F., Fiore M., De Sallia R.* i in. (1985). Tests for the induction of chromosomal aberrations in chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 443–450 [cyt. za: IARC 2010].
- Parry J.M., Eckardt F.* (1985a). The detection of mitotic gene conversion, point mutation and mitotic segregation using the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strain D7. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vivo essays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 261–269 [cyt. za: IARC 2010].
- Parry J.M., Eckardt F.* (1985b). The induction of mitotic aneuploidy, point mutation and mitotic crossing-over in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strains D61-M and D6. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vivo essays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 285–295 [cyt. za: IARC 2010].
- Parry J.M., Sharp D.C.* (1981). Induction of mitotic aneuploidy in the yeast strain D6 by 42 coded compounds. Vol 1. 468–480 [cyt. za: IARC 2010].

- Piolatto G., Negri E., La Vecchia C., Pira E., Decarli A., Peto J. (1991). Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: an updated analysis. *Br. J. Cancer* 63(3), 457–459.
- Pira E., Piolatto G., Negri E., Romano C., Boffetta P., Lipworth L., McLaughlin J.K., La Vecchia C. (2010). Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: a 58-year follow-up. *J. Natl. Cancer Inst.* 102(14), 1096–1099.
- Pliss G.B. (2004). Experimental study of ortho-toluidine carcinogenicity. *Vopr. Onkol.* 50(5), 567–571 [cyt. za: NTP 2014], [translated from Russian].
- Prince M.M., Ward E.M., Ruder A.M., Salvan A., Roberts D.R. (2000). Mortality among rubber chemical manufacturing workers. *Am. J. Ind. Med.* 37(6), 590–598.
- Priston R.J., Dean B.J. (1985). Tests for the induction of chromosome aberrations, polyploidy and sister-chromatid exchanges in rat liver (RL 4) cells. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 387–395 [cyt. za: IARC 2010].
- Probst G.S., Hill L.E. (1985). Tests for the induction of DNA-repair synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vivo essays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 381–386 [cyt. za: IARC 2010].
- Rexroat M.A., Probst G.S. (1985). Mutation tests with salmonella using the plate-incorporation assay (chapter 14). [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 201–212 [cyt. za: IARC 2010].
- Richardson K., Band P.R., Astrakianakis G., Le N.D. (2007). Male bladder cancer risk and occupational exposure according to a job-exposure matrix—a case-control study in British Columbia, Canada. *Scand. J. Work Environ. Health* 33(6), 454–464.
- Richold M., Jones E. (1981). Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay. Vol. 1. 314–322 [cyt. za: IARC 2010].
- Rosenkranz H.S., Poirier L.A. (1979). Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 873–892. PMID:372656.
- Rowland I., Severs B. (1981). Mutagenicity of carcinogens and noncarcinogens in the Salmonella/microsome test. Vol. 1. 323–332 [cyt. za: IARC 2010].
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie restrykcji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH), utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE. *Dz. Urz. L* 396 z 30.12.2006 ze zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 (tzw. rozporządzenie CLP). *Dz. Urz. UE L* 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. *DzU* 2012, poz. 890 ze zm.
- Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 6 czerwca 2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* 2014, poz. 1348 ze zm.
- Rubino G.F., Scansetti G., Piolatto G., Pira E. (1982). The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylenebis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. *Environmental Research* 27, 241–254. DOI:10.1016/0013-9351(82)90079-2.
- Sabbioni G., Sepai O. (1995). Comparison of hemoglobin binding, mutagenicity, and carcinogenicity of arylamines and nitroarenes. *Chimia* 49(10), 374–380 [cyt. za: NTP 2014].
- Salamone M.F., Heddle J.A., Kate M. (1981). Mutagenic activity of 41 compounds in the in vivo micronucleus assay. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative program.* [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier Science, 686–697 [cyt. za: IARC 2010].
- Sanner T., Rivedal E. (1985). Tests with the Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation assay. [W:] *Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays.* [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 665–671 [cyt. za: IARC 2010].

- SCOEL (2017). o-Toluidine, 2-methylaniline. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits SCOEL/REC/301, European Commission. Adopted 8 February 2017. DOI: 10.2767/82887.
- Schettgen T., Weiss T., Angerer J. (2001). Biological monitoring of phenmedipham: determination of m-toluidine in urine. *Arch. Toxicol.* 75(3), 145–149.
- Sekihashi K., Yamamoto A., Matsumura Y., Ueno S., Watanabe-Akanuma M., Kassie F., Knasmüller S., Tsuda S., Sasaki Y.F. (2002). Comparative investigation of multiple organs of mice and rats in the comet assay. *Mutat. Res.* 517, 53–75. PMID:12034309.
- Seńczuk W., Rucińska H. (1984). Toksykodynamiczne właściwości toluidyn. *Bromat. Chem. Toksykol.* 17, 51–61 [cyt. za: Szymańska, Frydrych 2009].
- Sharp D.C., Parry J.M. (1981). Use of repair-deficient strains of yeast to assay the activity of 40 coded compounds. Vol. 1. 502–516 [cyt. za: IARC 2010].
- Short C.R., King C., Sistrunk P.W., Kerr K.M. (1983). Subacute toxicity of several ring-substituted dialkylanilines in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology* 3, 285–292.
- Simmon V.F. (1979). In vitro mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 893–899. PMID:372657.
- Sittig M. (1991). Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens. 3th ed. Vol. 2. Noyes Publications, Park Ridge, New Jersey, 1576–1577.
- Skipper P.L., Kim M.Y., Sun H.L., Wogan G.N., Tannenbaum S.R. (2010). Monocyclic aromatic amines as potential human carcinogens: old is new again. *Carcinogenesis* 31(1), 50–58.
- Skopek T.P., Andon B.M., Kaden D.A., Thilly W.G. (1981). Mutagenic activity of 42 coded compounds using 8-azaguanine resistance as a genetic marker in *Salmonella typhimurium*. Vol. 1. 371–375 [cyt. za: IARC 2010].
- Smyth H.F. JR, Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C., Striegel J.A. (1962). Range-Finding Toxicity Data List VI. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* 23, 95–107 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Son O.S., Everett D.W., Fiala E.S. (1980). Metabolism of o-[methyl-14C]toluidyne in the F344 rat. *Xenobiotica* 10, 457–468.
- Sorahan T. (2008). Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. *Occup. Med. (Lond.)* 58, 496–501.
- Sorahan T., Hamilton L., Jackson J.R. (2000). A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and o toluidine. *Occupational and Environmental Medicine* 57, 106–115.
- Sorahan T., Pope D. (1993). Mortality study of workers employed at a plant manufacturing chemicals for the rubber industry: 1955-86. *Br. J. Ind. Med.* 50(11), 998–1002.
- SRI (2012). Directory of Chemical Producers. Menlo Park, CA, SRI Consulting. Database edition. Last accessed: 4/26/12.
- Stasik M.J. (1988). Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 60, 21–24. DOI:10.1007/BF00409374.
- Stettler L.E., Savage R.E., Brown K.K., Cheever K.L., Weigel W.W., DeBord D.G., Teass A.W., Dankovic D., Ward E.M. (1992). Biological monitoring for occupational exposures to ortho toluidine and aniline. *Scand. J. Work Environ. Health* 18 (Suppl. 2), 78–81.
- Styles J.A. (1981). Activity of 42 coded compounds in the BHK-21 cell transformation test. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative program. [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier Science, 638–646 [cyt. za: IARC 2010].
- Suk W.A., Humphreys J.E. (1985). Assay for the carcinogenicity of chemical agents using enhancement of anchorage-independent survival of retrovirus-infected Fischer rat embryo cells. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme of chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 673–683 [cyt. za: IARC 2010].
- Suzuki H., Ikeda N., Kobayashi K., Terashima Y., Shimada Y., Suzuki T., Hagiwara T., Hatakeyama S., Nagaoka K., Yoshida J., Saito Y., Tanaka J., Hayashi M. (2005). Evaluation of liver and peripheral blood micronucleus assays with 9 chemicals using young rats. A study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutat. Res.* 583, 133–145. PMID:15899588.
- Szymańska J., Frydrych B. (2009). 2-Toliloamina. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2(60), 149–173.
- Szymczyk I., Hanke W., Szymczak W. (2002). o-Toluidyna. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych. Instytut Medycyny Pracy im. prof. dra med. J. Nofera, Łódź.
- Thompson C.Z., Hill L.E., Epp J.K., Probst G.S. (1983). The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. *Environ.*

- Mutagen. 5, 803–811. DOI:10.1002/em.2860050605. PMID:6653503.
- Topham J.C.* (1980). Do induced sperm head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat. Res.* 74, 379–387 [cyt. za: *Szymańska, Frydrych* 2009].
- Tsuchimoto T., Matter B.E.* (1981). Activity of coded compounds in the micronucleus test. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative program. [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier Science, 705–711 [cyt. za: IARC 2010].
- van Went G.F.* (1985). The test for sister-chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells in culture. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 469–477 [cyt. za: IARC 2010].
- Vian L., Bichet N., Gouty D.* (1993). The in vitro micronucleus test on isolated human lymphocytes. *Mutat. Res.* 291, 93–102. PMID:7678919.
- Vogel E.W.* (1985). The *Drosophila* somatic recombination and mutation assay (SRM) using the white-coral somatic eye color system. [W:] Progress in mutation research. Vol. 5. Evaluation of short-term tests for carcinogenesis. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 313–317 [cyt. za: IARC 2010].
- Ward E., Carpenter A., Markowitz S., Roberts D., Halperin W.* (1991). Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. *Journal of the National Cancer Institute* 83, 501–506. DOI:10.1093/jnci/83.7.501.
- Ward E.M., Sabbioni G., DeBord D.G., Teass A.W., Brown K.K., Talaska G.G., Roberts D.R., Ruder A.M., Streicher R.P.* (1996). Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *Journal of the National Cancer Institute* 88, 1046–1052. DOI:10.1093/jnci/88.15.1046.
- Weisburger E.K., Russfield A.B., Homburger F., Weisburger J.H., Boger E., Van Dongen C.G., Chu K.C.* (1978). Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2, 325–356.
- Weiss T., Angerer J.* (2005). Belastung der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland durch nitroaromatische Verbindungen – Der Einfluss von Ernährung und Bekleidung. Erlangen, Erlangen-Nürnberg, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Friedrich-Alexander-Universität. [http://www.fachdokumente.lubw.baden-wuerttemberg.de/servlet/is/40195/BWB20007SBer.pdf?command=downloadContent&filename=BWB20007SBer.pdf].
- Williams G.M., Tong C., Ved Brat S.* (1985). Tests with the rat hepatocyte primary culture/DNA-repair test. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vivo essays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 341–345 [cyt. za: IARC 2010].
- Würgler F.E., Graf U., Frei H.* (1985). Somatic mutation and recombination test in wings of *Drosophila melanogaster*. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vivo essays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 325–340 [cyt. za: IARC 2010].
- Zdzienicka M.Z., Simons J.W.* (1985). Assays for the induction of mutations to 6-thioguanidine and ouabain resistance in chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. [W:] Progress in mutation research. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme of chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 583–586 [cyt. za: IARC 2010].
- Zeiger E., Haworth S.* (1985). Tests with a preincubation modification of the Salmonella/microsome assay. [W:] Progress in mutation research. Volume 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vitro assays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 187–199. [cyt. za: IARC 2010].
- Zimmermann F.K., Heinisch J., Scheel I.* (1985). Tests for the induction of mitotic aneuploidy in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strain D61. [W:] Progress in mutation research Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international programme on chemical safety's collaborative study on in vivo essays. [Red.] J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M.J. Ishidate, B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby. Amsterdam, Elsevier Science, 235–242 [cyt. za: IARC 2010].
- Zimmermann F.K., Scheel I.* (1981). Induction of mitotic gene conversion in strain D7 of *Saccharomyces cerevisiae* by 42 coded chemicals. Vol. 1. 481–490 [cyt. za: IARC 2010].



## ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA 2-TOLILOAMINĘ

dr n. med. Ewa Wągrow ska-Koski

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus

### Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ krwiotwórczy, układ moczowy, układ nerwowy, górne drogi oddechowe, spojówki i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, ekg, badanie ogólne moczu, kreatynina w surowicy.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ krwiotwórczy, układ moczowy, układ nerwowy, górne drogi oddechowe, spojówki i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, MetHb we krwi w zależności od wskazań, ekg, badanie ogólne moczu, kreatynina w surowicy.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 lata.

### Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układy krwiotwórczy, moczowy i nerwowy, górne drogi oddechowe, spojówki i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, MetHb we krwi, ekg, badanie ogólne moczu, kreatynina w moczu.

#### U w a g a

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

### Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na 2-toliloaminę są: ośrodkowy układ krwiotwórczy, układy moczowy i nerwowy, układ rozrodczy, górne drogi oddechowe, spojówki i skóra.

### Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na 2-toliloaminę są:

- choroby układu krwiotwórczego
- przewlekłe choroby nerek z zaburzeniami ich funkcji
- przewlekłe choroby pęcherza moczowego
- migrena
- przewlekłe zanikowe i przerostowe stany zapalne górnych dróg oddechowych
- przewlekłe nieżyty spojówek
- ciąża.

#### U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

Ze względu na potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi i działanie szkodliwe na płód do pracy w narażeniu na 2-toliloaminę nie wolno zatrudniać: kobiet w ciąży, kobiet karmiących piersią i pracowników młodocianych.

Pracownicy powinni być informowani o potencjalnym działaniu rakotwórczym 2-toliloaminy.