

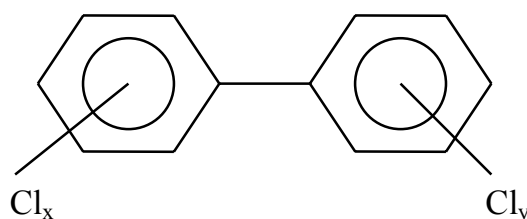
POLICHLOROWANE BIFENYLE - TOKSYKOLOGIA - RYZYKO ZDROWOTNE

Andrzej Starek

Katedra Toksykologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wprowadzenie

Polichlorowane bifenyleny (PCBs) są syntetycznymi cieczami bezbarwnymi, bledożółtymi lub ciemnobrązowymi o łagodnym zapachu węglowodorów. PCBs są mieszaninami izomerów i kongenerów (łac.: cum + genus = krewny) o różnej liczbie atomów chloru i ich rozmieszczeniu w cząsteczce bifenyliku (ryc. 1). Teoretycznie może istnieć 209 pojedynczych PCBs. Związki te posiadają różne nazwy handlowe, takie jak: Aroclor (USA), Phenochlor (Francja), Clophen (Niemcy), Kanechlor (Japonia), Fenchlor (Włochy), Sovol (Rosja) i Delor (Czechosłowacja). Poszczególni producenci stosują własne systemy identyfikacji tych związków. Na przykład Aroclor jest opisany kodem czterocyfrowym. Pierwsze dwie cyfry wskazują na dwunastowęglowy bifenylik, podczas gdy pozostałe określają procentową zawartość chloru. Zatem Aroclor 1242 jest mieszaniną PCBs zawierającą 42% chloru, a Aroclor 1254 zawiera 54% tego pierwiastka. Skład chemiczny Arocloru 1242 będącego mieszaniną kongenerów zawierających 1 - 5 atomów chloru w cząsteczce, wyrażony w procentach wagowych, jest następujący: $C_{12}H_9Cl$ - 1%, $C_{12}H_8Cl_2$ - 13%, $C_{12}H_7Cl_3$ - 45%, $C_{12}H_6Cl_4$ - 31% i $C_{12}H_5Cl_5$ - 10%. Z kolei Aroclor 1254 jest mieszaniną kongenerów zawierających 3 - 7 atomów chloru, a mianowicie $C_{12}H_7Cl_3$ - 1%, $C_{12}H_6Cl_4$ - 15%, $C_{12}H_5Cl_5$ - 53%, $C_{12}H_4Cl_6$ - 26% i $C_{12}H_3Cl_7$ - 4% (58).



Ryc. 1. Ogólny wzór PCBs.

PCBs produkowano na skale przemysłową od 1929 r. W USA związki te produkowano do 1977 r., a roczna produkcja, która osiągnęła najwyższy poziom w 1970 r., wynosiła 40 tys. ton. W 1974 r. Aroclor 1242 i 1254 stanowiły łącznie około 35% ilości sprzedawanych PCBs ogółem (62). W Polsce, chociaż produkowano dwa własne preparaty techniczne PCBs o nazwie Chlorofen i Tarnol, to związki te pochodziły głównie z importu (23).

Dzięki trwałości w wysokich temperaturach, wysokim stałym dielektrycznym oraz odporności na działanie kwasów i zasad PCBs znalazły szerokie zastosowanie w

transformatorach i dużych kondensatorach, jako wymienniki ciepła i ciecze hydrauliczne (układu zamknięte). Stosowano je również jako oleje smarne, chłodziwa oraz plastyfikatory do farb, tuszów, papieru przebitkowego, klejów, uszczelniaczy i tworzyw sztucznych (układy otwarte). W latach 70-tych ograniczono produkcję, sprzedaż i stosowanie tych związków. W Japonii w 1972 r. produkcja PCBs została zakazana. W USA i UK produkcję i sprzedaż ograniczono do niżej chlorowanych PCBs z przeznaczeniem do stosowania wyłącznie w układach zamkniętych (18, 58).

PCBs przenikają do środowiska w wyniku parowania, wycieków, podczas spopielenia, usuwania ścieków przemysłowych oraz składowania odpadów. Oszacowano, że w ten sposób przedostawało się do środowiska około 80% rocznej produkcji tych związków (51). Pary PCBs po przejściu do atmosfery są adsorbowane na cząstkach pyłu zawieszzonego. Średnie stężenie tych związków w powietrzu w różnych rejonach Szwecji wynosiło 0,8-0,9 ng/m³, zaś w USA 1-50 ng/m³ (41).

PCBs występujące w glebie pochodzą głównie z opadu aerozoli stałych obecnych w powietrzu, przy czym opad ten jest wyraźnie większy na obszarach wielkomiejskich niż na wiejskich. Małe ilości tych związków pochodzą ze ścieków oraz z wymywania zakopanych w ziemi nieczystości i odpadów przemysłowych. Doświadczalnie wykazano, że PCBs o wyższym stopniu chlorowania nie są wymywane z gleby, podczas gdy PCBs o niższym stopniu chlorowania są wymywane powoli, zwłaszcza z gleb gliniastych. W Szwecji w nie uprawianej glebie stężenie tych związków wynosiło 15 µg/kg. W Japonii w glebie uprawianej stężenie PCBs nie przekraczało 1 mg/kg, a w pobliżu fabryk produkujących kondensatory i inne urządzenia elektryczne sięgało aż 510 mg/kg. Ocenia się, że okres półtrwania (czas po którym stężenie spada do 50%) tych związków w glebie wynosi około 5 lat (41).

PCBs przedostają się do wody głównie w miejscach odprowadzania ścieków przemysłowych i komunalnych do rzek, jezior i wód przybrzeżnych. Oczyszczanie ścieków usuwa jedynie PCBs zaadsorbowane na cząstkach stałych zawieszonych w wodzie. Frakcja rozpuszczona nie jest usuwana i przechodzi do różnych zbiorników wodnych. Innym źródłem zanieczyszczenia wód, zwłaszcza morskich, są wycieki i nieczystości odprowadzane ze statków. W osadach dennych Morza Bałtyckiego stężenie PCBs wynosiło 6-1400 µg/kg. W Szwecji woda z rzek zawierała średnio 0,5 ng/l tych związków w punkcie wejścia do miejskiej oczyszczalni, a woda wodociągowa 0,33 ng/l. Woda wodociągowa w Kyoto (Japonia) zawierała 10-100 ng/l PCBs. Stężenie tych związków w wodzie słodkiej nie powinno przekraczać 0,5 ng/l (41).

Chociaż PCBs ulegają wydajnemu rozkładowi na drodze fotolizy in vitro, to jednak wykazują znaczną trwałość w środowisku. Kongenery zawierające do 4 atomów chloru w cząsteczce z łatwością są rozkładane przez mikroorganizmy obecne w ściekach kanalizacyjnych. Proces ten jednak jest hamowany przez kongenery zawierające większą liczbę atomów chloru w cząsteczce.

Stwierdzono, że wszystkie organizmy wodne wchłaniają, kumulują i biomagnifikują PCBs. Stopień kumulacji tych związków zależy od ich stężenia w wodzie, czasu narażenia oraz miejsca organizmu w łańcuchu pokarmowym. Na przykład kumulacja Arochloru 1254 u błękitnego kraba i ostrygi była odpowiednio 77 i

135 razy większa niż u orzęsionych pierwotniaków, stanowiących najniższe ogniwo dennego łańcucha pokarmowego w wodzie (41).

Stężenia PCBs w żywności są znacznie zróżnicowane, ponieważ zależą od zawartości tłuszczu oraz stopnia skażenia środowiska tymi związkami. Najwyższe stężenia PCBs stwierdza się w żywności pochodzenia zwierzęcego, zwłaszcza w rybach, tłuszczach, jajach i mięsie, a najniższe w warzywach i owocach. W Polsce zawartość PCBs w zbożach i jego przetworach oraz w innych artykułach spożywczych pochodzenia roślinnego jest na ogół niska, nie przekracza 10 µg/kg. Ma to istotny wpływ na stężenia tych związków w mleku krowim, tłuszczach, jajach i mięsie, które na ogół są niższe niż w krajach zachodnich (21). Istotny problem może stanowić skażenie ryb i ich przetworów. Stopień skażenia zależy od gatunku ryb i lokalizacji łowiska. Ryby pochodzące z wód śródlądowych i zamkniętych akwenów morskich, jak Morze Bałtyckie, są bardziej skażone od ryb pochodzących z akwenów otwartych (22).

Narażenie na PCBs

Narażenie na PCBs może występować podczas eksploatacji i konserwacji transformatorów, pożarów, wycieków lub rozlania tych preparatów na stanowiskach pracy w przemyśle. Do narażenia może również dochodzić w przypadku składowania odpadów niebezpiecznych, podczas oddychania skażonym powietrzem lub bezpośredniego kontaktu z glebą zanieczyszczoną tymi związkami (67).

W USA w latach 1970-1976 liczba pracowników narażonych na PCBs wynosiła około 12 tys. osób rocznie (48), a w latach 1981-1983 zmalała do około 8,5 tys. osób przy czym około 5,9 tys. pracowników było narażonych wyłącznie na Aroclor 1242 i Aroclor 1254 (49). Stężenia Arochloru 1242 w powietrzu środowiska pracy mieściły się na ogół w zakresie 0,1-3,2 mg/m³ (46, 52). Po zaprzestaniu stosowania PCBs w USA, w ciągu 3 lat stężenia niżej chlorowanych kongenerów (tri- i tetrapodstawnych) w surowicy krwi pracowników zatrudnionych przy produkcji kondensatorów spadły o 29-90%, natomiast stężenia wyżej chlorowanych kongenerów pozostawały niezmienione (68). Podczas odzyskiwania PCBs z transformatorów ekspozycja inhalacyjna na te związki była o rząd wielkości większa niż ekspozycja skórna (29). U robotników fińskich, zatrudnionych przy spalaniu odpadów niebezpiecznych, m.in. kondensatorów zawierających PCBs, stężenie tych związków w surowicy było 3-4 razy wyższe niż w grupie kontrolnej (43).

W Polsce brak jest danych na temat liczby osób narażonych zawodowo na PCBs oraz stężeń tych substancji w powietrzu środowiska pracy.

Obok narażenia zawodowego istotne znaczenie posiada narażenie środowiskowe na PCBs. Jest ono wynikiem pobierania tych związków z pożywieniem, a zwłaszcza tłuszczami, mięsem, mlekiem i jego przetworami. Ryby i ich przetwory zawierają najwięcej PCBs (5, 16). Wysokie stężenia tych związków w wątrobie dorszy bałtyckich, wynoszące 0,83-16 mg/kg (20), były przyczyną zakazu ich przetwarzania dla celów spożywczych w Polsce. Dopuszczalny poziom PCBs w wątrobie ryb wynosi 5 mg/kg. W Polsce średnie pobranie PCBs z rybami oszacowano na 16-40 µg/osobę/tydzień, a maksymalne pobranie na 210-260 µg/osobę/tydzień (22). W Polsce

w mleku krowim i maśle średnie stężenia tych związków wynoszą odpowiednio 2 i 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, podczas gdy w Niemczech 31,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tłuszczu mleka (21, 26).

Grupę szczególnego ryzyka stanowią niemowlęta karmione mlekiem matki. W Polsce pobranie PCBs z mlekiem matki oszacowano na 2,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ (14), natomiast w innych krajach na 4,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ (66).

Główną drogą wchłaniania PCBs w warunkach narażenia zawodowego jest układ oddechowy. 80% PCBs stwierdzonych w tkance tłuszczowej pracowników zatrudnionych przy produkcji kondensatorów pochodziło z wchłaniania w drogach oddechowych, a pozostałe 20% z wchłaniania przez skórę (67). Wchłanianie przez skórę odgrywa istotną rolę w kumulacji tych związków w tkance tłuszczowej (55, 67).

W warunkach narażenia środowiskowego poniżej 5% dawki wchłoniętej do organizmu pochodzi z wchłaniania w drogach oddechowych i przez skórę (40). Pozostałe 95% dawki jest wchłaniane z przewodu pokarmowego. Po podaniu ochotnikom [^{13}C] PCBs zawierających 54% chloru, w jednorazowej dawce 329 μg per os, we krwi pobieranej przez okres 260 dni wykazano głównie obecność penta- i heksachlorobifenylu oraz niewielkie ilości heptachlorobifenylu. Stężenia tych związków spadały bezpośrednio po ich podaniu, a następnie nieznacznie wzrastały przez okres 80 dni. Gwałtowny wzrost stężeń PCBs we krwi obserwowano przez ostatnie 40 dni obserwacji (9). W innym badaniu ilość PCBs, głównie penta- i heksachlorobifenylu, wchłonięta z przewodu pokarmowego niemowlęcia karmionego mlekiem matki, stanowiła 96-98% dawki pobranej (45).

Działanie toksyczne u ludzi

Ostre działanie toksyczne PCBs u ludzi prowadzi do choroby „oleju ryżowego” (Yusho w Japonii i Yu-Cheng na Tajwanie). Choroba ta, stwierdzona po raz pierwszy w Japonii w 1968 r., była wynikiem spożywania oleju ryżowego zanieczyszczonego PCBs (Kanechlor 400) w ilości około 380 mg/g. Wielkość pobrania tych związków oszacowano na około 600 mg/osobę. Należy jednak podkreślić, że obok PCBs w oleju ryżowym były obecne bardziej toksyczne polichlorowane dibenzofurany (PCDFs) w ilościach około 20-krotnie mniejszych (32). DO 1982 r. zarejestrowano około 2000 przypadków zachorowań na chorobę Yusho, a w 1979 r. tyleż samo przypadków choroby Yu-Cheng.

W obrazie ostrego zatrucia PCBs dominuje trądzik chlorowy (chloracne). Manifestuje się on zaskórnikami i torbielami na skórze twarzy, klatki piersiowej i pleców, przebarwieniem skóry oraz utratą włosów na twarzy i klatce piersiowej. Zmiany te są wynikiem hiperplazji i hiperkeratozy komórek naskórka i mieszków włosowych, metaplazji nabłonka gruczołów łojowych, keratynizacji gruczołów Meibomiana powiek i gruczołów woskowinowych kanałów usznych (37). Okres utajenia (latencji) choroby Yusho wynosił 20-190 dni (średnio 70 dni), a zmiany skórne u niektórych chorych obserwowano jeszcze po 15 latach.

Z innych objawów ostrego zatrucia PCBs należy wymienić powiększenie tarczycy, zapalenie oskrzeli, uszkodzenie wątroby, upośledzenie odporności humoralnej i komórkowej, wzrost podatności na choroby infekcyjne, obwodowa neuropatię czuciową oraz zaburzenia miesiączkowania u kobiet. U noworodków,

pochodzących od kobiet zatrutych PCBs, obserwowano obniżoną masę urodzeniową ciała, przebarwienie skóry i błon śluzowych, obrzęk twarzy, przerost dziąseł, wytrzeszcz oczu oraz upośledzenie procesu mineralizacji kości czaszki (19).

Dostępne piśmiennictwo nie zawiera danych na temat umieralności z przyczyn poza nowotworowych w populacji generalnej i wśród pracowników narażonych na działanie PCBs.

U 326 pracowników zatrudnionych przy produkcji kondensatorów, narażonych na PCBs o stężeniu 0,007-11 mg/m³ przez okres powyżej 5 lat, obserwowano podrażnienie górnych dróg oddechowych i spojówek oczu (48%) oraz kaszel (14%). Ponadto pracownicy ci skarżyli się na ucisk w klatce piersiowej (24) (tab. 1). Wyniki tego badania mają ograniczoną wartość ze względu na brak grupy kontrolnej. W innym badaniu wykazano dodatnią korelację pomiędzy częstością kaszlu w czasie pracy, jak i po jej zakończeniu, a stężeniem PCBs we krwi pracowników fabryki kondensatorów. Stężenie PCBs w powietrzu środowiska pracy wynosiło 0,003-0,08 mg/m³ (nie podano czasu trwania narażenia) (55).

W grupie 243 pracowników, narażonych na PCBs o stężeniu poniżej 11 mg/m³ przez okres ponad 5 lat, obserwowano zmiany spirometryczne pod postacią obniżonej maksymalnej pojemności wydechowej (FVC) u 8% badanych niepalących papierosów. U osób tych wykazano zmiany restrykcyjne dróg oddechowych wyrażone wzrostem stosunku maksymalnej pojemności wydechowej jednosekundowej (FEV₁) do FVC (65).

U narażonych na PCBs obserwowano zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. U robotników remontujących transformatory, narażonych głównie na Aroclor 1260 o stężeniu 0,0001-0,012 mg/m³, wykazano statystycznie istotny wzrost chorobowości z powodu utraty łaknienia (20% badanych) w porównaniu z grupą kontrolną (4%) (17). Również u 18% pracowników zatrudnionych przy produkcji kondensatorów, narażonych na różne Arochlory o stężeniu 0,007-11 mg/m³ przez okres ponad 5 lat, występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, manifestujące się brakiem łaknienia, nudnościami, wymiotami, bólami brzucha i spadkiem masy ciała (24). Poposiłkowe pieczenie i bóle w okolicy nadbrzusza, nietolerancję tłustych pokarmów i bóle głowy stwierdzono u 50% robotników narażonych na PCBs o stężeniu 0,048-0,275 mg/m³, średnio przez okres 12 lat (44).

W warunkach narażenia zawodowego na PCBs obserwowano słabo zaznaczone zmiany hematologiczne we krwi obwodowej. Zmiany te wyrażały się spadkiem liczby neutrocytów oraz nieznacznym wzrostem liczby limfocytów i eozynocytów w stosunku do wartości referencyjnych (42).

Brak jest zgody co do hepatotoksycznego działania PCBs u ludzi. Bezobjawowe powiększenie wątroby obserwowano u 14 spośród 80 pracowników zatrudnionych przy produkcji sprzętu elektrycznego i przy pracach remontowych, narażonych na te związki w zakresie stężeń 0,048-0,275 mg/m³ przez średni okres 12 lat (44). W surowicy krwi wykazano podwyższone aktywności enzymów wskaźnikowych, a zwłaszcza gammaglutamylotranspeptydazy, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej, korelujące ze stężeniem PCBs (11, 24, 55). Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy stężeniem triglicerydów lub cholesterolu całkowitego a poziomem

PCBs w surowicy (11, 42). Narażenie zawodowe na Arochlory wyraźnie skracało czas biologicznego półtrwania ($t_{1/2}$) antypiryny wskazując na stymulację mikrosomalnych procesów metabolicznych w wątrobie (1). U robotników narażonych na PCBs w zakresie stężeń 0,048-0,275 mg/m³ przez 12 lub 17 lat obserwowano wyraźną porfiryurię (13, 55).

Przewlekłe narażenie na Arochlory prowadziło do powstania trądzika chlorowego, zaczerwienienia i pogrubienia skóry z uczuciem pieczenia (24, 52). Badania okulistyczne, przeprowadzone w grupie 181 pracowników fabryki kondensatorów, wykazały obrzęk górnej powieki, przekrwienie i zaczerwienienie spojówek oraz powiększenie gruczołów Meibomiana u 13 % badanych. Pracownicy ci byli narażeni na Arochlory o stężeniu 0,007-11 mg/m³ przez okres 5-23 lat (25).

Częste bóle głowy, trudności w zasypianiu i problemy z pamięcią zgłaszali pracownicy narażeni na Arochlory 1242 i 1260 o stężeniu 0,0001-0,012 mg/m³, przy czym zgłoszenia te były częstsze niż w grupie kontrolnej (17). Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy stężeniem niżej chlorowanych PCBs w surowicy i częstością występowania mrowienia w kończynach górnych u pracowników narażonych głównie na Aroclor 1242, 1254 i 1260 (55). Obserwacje te wskazują na neurotoksyczne działanie PCBs.

Działanie toksyczne i rakotwórcze na zwierzęta

Ostre działanie toksyczne PCBs na zwierzęta doświadczalne jest stosunkowo słabo zaznaczone. Zgodnie z kryteriami ostrej toksyczności związki te można zaliczyć do substancji szkodliwych (56).

Toksyczne działanie PCBs w warunkach narażenia powtarzanego, zwłaszcza w przypadku pobierania tych związków z pożywieniem, ma charakter wieloukładowy (tab. 2). U szczurów eksponowanych inhalacyjnie na Aroclor 1254 o stężeniu 1,5 mg/m³ przez 7 miesięcy obserwowano zwyrodnienie tłuszczowe hepatocytów i degenerację komórek nabłonka kanalików nerkowych (59).

Szczury pobierające Aroclor 1242 lub 1254 z paszą, w dawkach 5-100 mg/kg/dzień przez okres 0,75-11 miesięcy, wykazywały porfirię wątrobową z podwyższoną aktywnością syntazy kwasu δ -aminolewulinowego (27), podwyższone aktywności enzymów mikrosomalnych, a zwłaszcza etoksyreozorufiny (EROD) zależnej od CYP1A1, wzrost względnej masy wątroby, stłuszczenie, ogniskową martwicę i hiperplazję hepatocytów (39), zwyrodnienie tłuszczowe i martwicę komórek nabłonkowych kanalików nerkowych (8) oraz zaburzenia endokrynne wyrażone spadkiem stężenia hormonów tarczycy (T_4) i kory nadnerczy w surowicy (10, 28).

U małąp pobierających Aroclor 1243 lub 1254 z pożywieniem w dawkach 0,005-0,2 mg/kg/dzień przez okres 2-37 miesięcy dochodziło do immunosupresji (60), niedokrwistości hemolitycznej (4), powiększenia wątroby, stłuszczenia i martwicy hepatocytów, hipertrofii i hiperplazji błony śluzowej żołądka, torbieli śluzowych, owrzodzeń i krwawień w żołądku oraz zmian skórnych pod postacią obrzęku twarzy, zwłaszcza w obrębie oczodołów, trądzika chlorowego, zapalenia mieszków włosowych i łysienia (6). Również u świń karmionych dietą zawierającą Aroclor 1242 lub 1254,

pobierających te związki w dawce 9,2 mg/kg/dzień przez 3 miesiące, obserwowano nadżerki i ogniska martwicy w błonie śluzowej żołądka (31).

Generalnie uważa się, że samice są bardziej wrażliwe od samców na toksyczne działanie PCBs, zaś małpy są gatunkiem najbardziej wrażliwym na to działanie.

Rakotwórcze działanie PCBs na zwierzęta doświadczalne było przedmiotem wielu badań. W badaniu przeprowadzonym przez National Cancer Institute (NCI) w USA (50) szczury F344 obojga płci otrzymywały Aroclor 1254 z paszą w dawkach 1,25, 2,5 lub 5,0 mg/kg/dzień przez okres 104-105 tygodni. U zwierząt otrzymujących średnią i najwyższą dawkę ksenobiotyku stwierdzono występowanie raków wątrobowokomórkowych i gruczolaków z następującą częstością: samce - 1/24 (4,2%) i 3/24 (12,5%); samice 1/22 (4,5%) i 2/24 (8,3%). W porównaniu z kontrolą, gdzie nie stwierdzono nowotworów, częstości te nie różniły się znamienne. Ponowne badanie (64), przeprowadzone w taki sam sposób, wykazało że częstość występowania obu typów nowotworów łącznie w kolejnych grupach zwierząt począwszy od grupy kontrolnej, była następująca: 0/24 (0%), 1/24 (4,2%), 2/24 (8,3%) i 7/24 (29,2%). Częstość występowania nowotworów w grupie zwierząt otrzymujących Aroclor 1254 w najwyższej dawce była znamienne wyższa niż w grupie kontrolnej. Ponadto w badaniu tym obserwowano gruczolakoraki w żołądku, jelicie czczym i jelicie ślepym, których częstość występowania nie była znamieną statystycznie. Dokładna analiza uzyskanych danych wykazała zależny od dawki wzrost częstości występowania metaplazji błony śluzowej żołądka oraz gruczolakoraków żołądka, których częstość była większa w stosunku do historycznej kontroli (47). Wykazano również statystycznie istotny trend występowania chłoniaków i białaczek łącznie u szczurów samców związany z rosnącą dawką Arocloru 1254 (50).

Przypadki łagodnych wątrobiaków były istotnie częstsze u samców myszy Balb/cJ karmionych paszą zawierającą Aroclor 1254. Dzienna dawka tego związku wynosiła 49,8 mg/kg, a czas ekspozycji 11 miesięcy. Na końcu doświadczenia częstość występowania wątrobiaka wynosiła 0/34 w grupie kontrolnej i 10/22 (45,5%) w grupie narażonej. Ponadto u wszystkich myszy otrzymujących PCBs stwierdzono twardniejące zwłóknienie wątroby (38).

U myszy karmionych Kanechlorem 500 (52-54% chloru) w dawce 65 mg/kg/dzień przez 32 tygodnie stwierdzono guzkowatą hiperplazję wątroby u 7/12 (58,3%) myszy oraz raki wątrobowokomórkowe u 5/12 (41,7%) myszy. Jednakże częstość tych zmian nie różniła się w stosunku do kontroli (0/6) ze względu na małą liczebność grup i stosunkowo krótki czas narażenia. Natomiast nie obserwowano zmian patologicznych u myszy otrzymujących badany preparat w dawkach 32,5 lub 13 mg/kg/dzień (36).

PCBs zawierające powyżej 50% chloru, pobierane z dietą, działają jako promotory kancerogenezy. Aroclor 1254 pobierany w dawce 5mg/kg/dzień przez 18 tygodni promował rozwój raka wątrobowokomórkowego u samców szczura Sprague-Dawley po uprzedniej inicjacji N-nitrozodietiloaminą podawaną w wodzie do picia w dawce 5mg/kg/dzień przez okres 5 tygodni. Aktywność tę obserwowano zarówno w przypadku Arocloru handlowego jak i oczyszczonego z PCDFs (53).

Samce szczura F344 karmione paszą zawierającą Kanechlor 500 (25 lub 50 mg/kg/dzień przez 8 tygodni), u których proces nowotworowy zaindukowano N-2-

fluorenyloacetamidem podawanym w paszy (10 mg/kg/dzień przez 2 tygodnie), wykazywały zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby (57).

Istnieją również dane wskazujące na kokancerogenne i antykancerogenne działanie PCBs (35, 36).

Ryzyko zdrowotne związane z narażeniem na PCBs

Podwyższone ryzyko raka wątroby, dróg żółciowych lub woreczka żółciowego, wyrażone statystycznie znamiennej zwiększoną umieralnością (5 przypadków obserwowanych i 1,9 oczekiwanych) stwierdzono wśród 2588 robotników (1270 mężczyzn i 1318 kobiet) zatrudnionych przez co najmniej 3 miesiące w narażeniu na Aroclor 1254, 1242 lub 1216 w zakresie stężeń 0,024-0,393 mg/m³ lub 0,170-1,26 mg/m³ w dwóch fabrykach położonych w różnych rejonach geograficznych. Wszystkie przypadki, z wyjątkiem jednego, dotyczyły kobiet pracujących w zakładzie z niższym narażeniem na PCBs (7). Czynnikiem zakłócającym była obecność trichloroetylenu, toluenu i 4-metylopentan-2-onu w środowisku pracy.

W grupie 2100 osób (544 mężczyzn i 1556 kobiet) zatrudnionych przy produkcji kondensatorów, przez co najmniej tydzień w latach 1946-1978, stwierdzono zwiększoną umieralność na raka. Stężenia Arocloru 1254 w powietrzu w roku 1954 i 1977 wynosiły odpowiednio 5,2-6,8 mg/m³ i 0,3-9,2 mg/m³. U mężczyzn umieralność ogólna (ze wszystkich przyczyn) nie różniła się od oczekiwanej, podczas gdy u kobiet była znamiennej podwyższona. Umieralność na raka ogółem oraz na raka przewodu pokarmowego, w tym wątroby i trzustki, u mężczyzn była wyższa od umieralności oczekiwanej. Natomiast u kobiet wykazano zwiększoną umieralność na nowotwory układu krwiotwórczego (53). Ograniczeniem tego badania była stosunkowo mała liczba przypadków, krótki okres narażenia oraz brak trendu czasowego obserwowanych zjawisk zdrowotnych.

Wśród 142 pracowników fabryki kondensatorów narażonych na Aroclor 1242 o średnim stężeniu 0,1 mg/m³, średnio przez 6,5 lat w latach 1965-1978, stwierdzono 7 przypadków raka o różnej lokalizacji. Częstość ta nie różniła się jednak od częstości oczekiwanej. Mediana okresu latencji raka wynosiła 13 lat (30).

Analiza umieralności w grupie 3643 pracowników (2785 mężczyzn i 858 kobiet), zatrudnionych przy produkcji kondensatorów średnio przez 4,1 lat, narażonych na Aroclor 1242 i 1216 o stężeniu 0,016-0,076 mg/m³, wykazała mniejszą od oczekiwanej umieralność ogólną oraz statystycznie wyższą umieralność na czerniaka złośliwego (8 przypadków obserwowanych i 2 przypadki oczekiwane). Średni okres latencji wynosił 19,2 lat (54). W badaniu tym nie wykazano zależności typu dawka-odpowiedź.

Ostatnie badania przeprowadzone w kohorcie pracowników fabryki transformatorów w Kanadzie, zatrudnionych w narażeniu na PCBs między 1947 i 1975 r., wykazały brak zwiększonej umieralności na raka ogółem oraz podwyższoną umieralność na raka trzustki (63).

Grupa Robocza Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznała, że istnieje ograniczony dowód na rakotwórcze działanie PCBs (42% Cl i 54% Cl) u ludzi oraz wystarczający dowód na rakotwórcze działanie u zwierząt doświadczalnych,

u których związki te indukują raka wątroby, tkanki limfatycznej i przewodu pokarmowego. Brak jest uzupełniającego dowodu rakotwórczości u zwierząt ponieważ związki te nie działają genotoksycznie. Łączna ocena rakotwórczości wg IARC: mieszaniny prawdopodobnie rakotwórcze dla ludzi - grupa 2A (33, 34). NIOSH w USA uznał te związki za potencjalne kancerogeny zawodowe (2, 3), natomiast w Niemczech przyjęto, że są to substancje które z uzasadnionych powodów można uznać za podejrzaną o działanie rakotwórcze - grupa B (15). W Polsce związki te zaliczono do grupy substancji prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (Dz. U. Nr 121, poz. 571, 1996 r.).

Ostatnio, wykorzystując wyniki badań nad rakotwórczym działaniem Arochloru 1242 i 1254 u samic szczurów Sprague-Dawley, oszacowano siłę działania rakotwórczego tych związków u ludzi. Efektywne dawki (ED_{10}) mogące spowodować wzrost częstości występowania raka wątroby o 10% wynoszą odpowiednio 0,38 i 0,086 mg/kg/dzień przy dolnym ograniczeniu 95% przedziału ufności na poziomie 0,27 i 0,067 mg/kg/dzień. Ponadto obliczono wskaźniki odpowiadające współczynnikom nachylenia krzywej zależności dawka-odpowiedź (SF - Slope Factor) dla wymienionych Arochlorów, które wynoszą odpowiednio 0,3 i 1,2 mg/kg/dzień, przy górnym ograniczeniu 95% przedziału ufności na poziomie 0,4 i 1,5 mg/kg/dzień (12). Wskaźniki te mogą służyć do obliczenia ryzyka raka wątroby w warunkach pobierania PCBs z żywnością.

Wnioski

1. PCBs jako związki lipofilne, trwałe w środowisku, przechodzą do łańcuchów pokarmowych.
2. W środowisku przemysłowym PCBs są wchłaniane w drogach oddechowych i przez skórę, podczas gdy w środowisku ogólnym są pobierane z żywnością, głównie pochodzenia zwierzęcego.
3. Ryzyko zdrowotne związane z narażeniem na te związki dotyczy zaburzeń proliferacyjnych tkanki łącznej, metabolicznych wątroby, endokrynnych i rozrodczych.
4. W populacji generalnej grupę szczególnego ryzyka stanowią dzieci karmione mlekiem matki.
5. Ocena narażenia środowiskowego na PCBs i ryzyka zdrowotnego wymaga monitorowania stężeń tych związków w żywności.

Piśmiennictwo

1. Alvares A.P., Fischbein A., Anderson K.E.: Alterations in drug metabolism in workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1977, 22, 140-146.
2. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Chlorodiphenyl-42% chlorine. TLVs and other Occupational Exposure Values. ACGIH, Cincinnati OH 1998.
3. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Chlorodiphenyl-54% chlorine. TLVs and other Occupational Exposure Values. ACGIH, Cincinnati OH 1998.
4. Arnold D.L., Bryce F., Karpinski K.: Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. Part 1B. Prebreeding phase: clinical and analytical laboratory findings. *Food Chem. Toxicol.*, 1993, 31, 811-824.
5. Barron M.G., Yurk J.J., Crothers D.B.: Assessment of potential cancer risk from consumption of PCBs bioaccumulated in fish and shellfish. *Environ. Health Persp.*, 1994, 102, 562-567.
6. Becker G.M., McNulty W.P., Bell M.: Polychlorinated biphenyls - induced morphologic changes in the gastric mucosa of the rhesus monkey. *Clin. Med. Invest.*, 1979, 40, 373.
7. Brown D.P., Jones M.: Mortality and industrial hygiene study of workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Arch. Environ. Health*, 1981, 36, 120-129.
8. Bruckner J.V., Khanna K.L., Cornish H.H.: Biological responses of the rats to polychlorinated biphenyls. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1973, 24, 434-448.
9. Buhler F., Schmid P., Schlotter C.H.: Kinetics of PCBs elimination in man. *Chemosphere*, 1988, 17, 1717-1726.
10. Byrne J.J., Carbone J.P., Pepe M.G.: Suppression of serum adrenal cortex hormones by chronic low-dose polychlorobiphenyl or polybromobiphenyl treatments. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1988, 17, 47-53.
11. Chase K.H., Wong O., Thomas D.: Clinical and metabolic abnormalities associated with occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs). *J. Occup. Med.*, 1982, 24, 109-114.
12. Cogliano V.J.: Assessing the cancer risk from environmental PCBs. *Environ. Health Perspect.*, 1998, 106, 317-323.
13. Colombi A., Maroni M., Ferioli A.: Increase in urinary porphyrin excretion in workers exposed to polychlorinated biphenyls. *J. Appl. Toxicol.*, 1982, 2, 117-121.
14. Czaja K.: Ocena narażenia dzieci na polichlorowane węglowodory aromatyczne pobierane z mlekiem matki. Rozprawa doktorska, PZH, Warszawa 1995.
15. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft: Gesundheitschadliche Arbeitsstoffe. Toxicologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1972-1987.
16. Dewailly E., Ryan J.J., Laliberte C., Brunean S., Weber J.P., Gingas S., Carrier G.: Exposure of remote maritime populations to coplanar PCBs. *Environ. Health Perspect.*, Suppl. 1, 1994, 102, 205-209.

17. Emmett E.A., Maroni M., Schmith J.M.: Studies of transformer repair workers exposed to PCBs. I. Study design, PCBs concentrations, questionnaire, and clinical examination results. *Am. J. Ind. Med.*, 1988, 13, 415-427.
18. Environmental Health, PCBs, PCDDs and PCDFs in breast milk: Assessment of health risks. WHO Copenhagen, 1988, 29-34.
19. Environmental Protection Agency. Drinking water criteria document for polychlorinated biphenyls (PCBs). U.S. EPA, Cincinnati, OH, USA, 1990.
20. Falandysz J.: Wyniki oznaczeń poziomu pozostałości polichlorowanych dwufenyli w częściach jadalnych ryb z południowego Bałtyku i w przetworach rybnych. *Roczn. PZH*, 1986, 37, 8-16.
21. Falandysz J.: Oszacowanie wielkości spożycia polichlorowanych dwufenyli w Polsce. *Roczn. PZH*, 1988, 39, 366-373.
22. Falandysz J.: Oszacowanie spożycia polichlorowanych dwufenyli w rybach w Polsce. *Roczn. PZH*, 1988, 39, 450-453.
23. Falandysz J.: Polichlorowane bifenylole (PCBs) w środowisku: chemia, analiza, toksyczność, stężenia i ocena ryzyka. Fundacja Rozwoju Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1999.
24. Fischbein A., Wolff M.S., Lilis R.: Clinical findings among PCB-exposed capacitor manufacturing workers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1979, 320, 703-715.
25. Fischbein A., Rizzo J.N., Solomon S.J.: Oculodermatological findings in workers with occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Br. J. Ind. Med.*, 1985, 42, 426-430.
26. Fürst P., Fürst C., Wilmers K.: Survey of dairy products for PCDDs, PCBs and HCB. *Chemosphere*, 1992, 25, 1039-1048.
27. Goldstein J.A., Hickman P., Jue D.L.: Experimental hepatic porphyrin induced by polychlorinated biphenyls. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1974, 27, 437-448.
28. Gray L.E., Jr., Ostby J., Marshall R.: Reproductive and thyroid effects of low-level polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1993, 20, 288-294.
29. Griffith F.D.: Industrial hygiene forum. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1989, 50, 171-172.
30. Gustavson P., Hogstedt C., Rappe C.: Short-term mortality and cancer incidence in capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Am. J. Ind. Med.*, 1986, 10, 341-344.
31. Hansen L. G., Wilson D.W., Byerly C.S.: Effects on growing swine and sheep of two polychlorinated biphenyls. *Am. J. Vet. Res.*, 1976, 37, 1021-1024.
32. Hayabuchi H., Yoshimura T., Kuratsune M.: Consumption of toxic rice oil by „Yusho” patients and its relation to the clinical response and latent period. *Food Cosmet. Toxicol.*, 1979, 17, 455-461.
33. IARC: Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 18. Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. Lyon, 1978.
34. IARC: Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Suppl. 7. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1-42. Lyon, 1987.

35. Ito N., Nagasaki H., Arai M.: Histopatologic studies on liver tumorigenesis in mice by technical polychlorinated biphenyls and its promoting effect on liver tumors induced by benzene hexachloride. *J. Natl. Concer Inst.*, 1973, 51, 1637-1646.
36. Ito N., Nagasaki H., Makiura S.: Histopatologic studies on liver tumorigenesis in rats treated with polychlorinated biphenyls. *Gann.*, 1974, 66, 545-549 (cyt. za 58).
37. Kimbrough R.D.: The toxicity of polychlorinated polycyclic compounds and related chemicals. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 1974, 2, 445-498.
38. Kimbrough R.D., Linder R.E.: Induction of adenofibrosis and hepatomas in the liver of Balb/cJ mice by polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254). *J. Natl. Cancer Inst.*, 1974, 53, 547-552.
39. Kimbrough R.D., Linder R.E., Gaines T.B.: Morphological changes in livers of rats fed polychlorinated biphenyls. *Arch. Environ. Health*, 1972, 25, 354-364.
40. Koopman-Esseboom C., Huisman M., Weisglas-Kuperus N., Boersma E.R., de Ridder M.A.J., von der Paauw C.G., Tunstra L.G.M.T., Sauer P.J.J.: Dioxin and PCB levels in blood and human milk in relation to living areas in the Netherlands. *Chemosphere*, 1994, 29, 2327-2338.
41. Kryteria zdrowotne środowiska. 2. Polichlorowane bifenylo i terafenyle PZWL, Warszawa 1985.
42. Lawton R.W., Ross M.R., Feingold J.: Effects of PCB exposure on biochemical and hematological findings in capacitor workers. *Environ. Health Perspect.*, 1985, 60, 165-184.
43. Luotama M., Patterson D.G., Jr, Needham L.L.: Concentrations of PCB congeners in sera from workers with past and present exposure. *Chemosphere*, 1993, 27, 171-177.
44. Maroni M., Columbi A., Arbosti G.: Occupational exposure to polychlorinated biphenyls in electrical workers. II. Health effects. *Br. J. Ind. Med.*, 1981, 38, 55-60.
45. McLachlan M.S.: Digestive tract absorption of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls nursing infant. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1993, 123, 68-72.
46. Meigs J.W., Abom J.J., Kortin B.L.: Cloacne from an unusual exposure to Aroclor. *J. Am. Med. Assoc.*, 1954, 154, 1417-1418.
47. Morgan R.W., Ward J.M., Hartman P.E.: Aroclor 1254 - induced intestinal metaplasia and adenocarcinoma in the glandular stomach of F344 rats. *Cancer Res.*, 1981, 41, 5052-5059.
48. National Institute for Occupational Safety and Health. Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs). NIOSH publ. 77-225. Rockville Md., U.S. Department of Health, Education and Warfare, Public Health Service, Centers for Disease Control, NIOSH 1977 (cyt. za 58).
49. National Institute for Occupational Safety and Health. National occupational exposure survey as of 08/29/89, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, NIOSH 1989, 134, 142, 184 (cyt. za 58).
50. NCI, Bioassay of Aroclor 1254 for possible carcinogenicity. NCI-GC-TR-38, Bethesda, MD: National Cancer Institute, NTIS PB 279624, 1978 (cyt. za 58).

51. Nisbet I.C.T., Sarofim A.F.: Rates and routes of transport of PCBs in the environment. *Environ. Health Perspect.*, 1972, 1, 21-38.
52. Ouw H.K., Simpson G.R., Siyali D.S.: Use and health effects of Aroclor 1242, a polychlorinated biphenyl in an electrical industry. *Arch. Environ. Health*, 1976, 31, 189-194.
53. Preston B.D., Van Miller J.P., Moore R.W.: Promoting effects of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) and polychlorinated dibenzofuran-free Aroclor 1254 on diethylnitrosamino-induced tumorigenesis in the rat. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1981, 66, 509-515.
54. Sinks T., Steele G., Smith A.B.: Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyl. *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 136, 389-398.
55. Smith A.B., Schloemer J., Lowry L.K.: Metabolic and health consequences of occupational exposure to polychlorinated biphenyls. *Br. J. Ind. Med.*, 1982, 39, 361-369.
56. Starek A.: Toksykologia związków chloroorganicznych w zarysie. *Rocz. PZH*, 1996, 47, 1-12.
57. Tatematsu M., Nakanishi K., Murasaki G.: Enhancing effect of inducers of liver microsomal enzymes on induction of hyperplastic liver nodules by N-2-fluorenylacetamide in rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1979, 63, 1411-1416.
58. Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls. U.S. Department of Health and Human Services. February 20, 1996.
59. Treon J.F., Cleveland F.P., Cappel J.W.: The toxicity of the vapours of Aroclor 1242 and Aroclor 1254. *Am. Ind. Hyg. Assoc.J.*, 1956, 17, 204-213.
60. Tryphonas H., Hayward S., O'Grady L.: Immunotoxicity studies of PCB (Aroclor 1254) in the adult rhesus (*Macaca mulatta*) monkey - preliminary report. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1989, 11, 199-206.
61. Tryphonas L., Arnold D.L., Zawldzka.: A pilot study in adult rhesus monkeys (*M.mulatta*) treated with Aroclor 1254 for two years. *Toxicol. Pathol.*, 1986, 14, 1-10.
62. U.S. Environmental Protection Agency. Industrial use and environmental distribution of PCBs. NTISPB 252-01 (cyt. za 58).
63. Yassi A., Tate R., Fish D.: Cancer mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant. *Am. J. Ind. Med.*, 1994, 25, 425-437.
64. Ward J.M.: Proliferative lesions of the glandular stomach and liver in F344 rats fed diets containing Aroclor 1254. *Environ. Health Perspect.*, 1985, 60, 89-95.
65. Warshaw R., Fischbein A., Tornton J.: Decrease in vital capacity in PCB-exposed workers in a capacitor manufacturing facility. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1979, 320, 277-283.
66. WHO. The quantity and quality of breast milk. WHO, Geneva, 1985, 31-35.
67. Wolff M.S.: Occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ. Health Persp.*, 1985, 60, 133-138.
68. Wolff M.S. Fischbein A., Selikoff I.J.: Changes in PCB serum concentrations among capacitor manufacturing workers. *Environ. Res.*, 1992, 59, 202-216.