

dr PAWEŁ STRUCIŃSKI  
Narodowy Instytut  
Zdrowia Publicznego –  
Państwowy Zakład Higieny  
ul. Chocimska 24  
00-791 Warszawa

# 1,2,3,4,5,6- Heksachlorocykloheksan (techniczny)

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 0,17 mg/m<sup>3</sup>

NDSch: -

NDSP: -

DSB: -

SK – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 8.10.2004

Weryfikacji dokumentacji dokonano: luty 2007

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 4.04.2007

---

**Słowa kluczowe:** 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksan, HCH, BHC, narażenie zawodowe, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS).

**Key words:** 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane, HCH, BHC, occupational exposure, maximum allowable concentration (occupational exposure limit).

Techniczny heksachlorocykloheksan (HCH) uzyskuje się w procesie chlorowania benzenu pod wpływem katalitycznego działania promieniowania UV. Produkt techniczny jest mieszaniną do ośmiu izomerów przestrzennych, z których tylko izomer  $\gamma$ -HCH, znany jako lindan, ma właściwości owadobójcze. Podstawowym zastosowaniem technicznego HCH jest otrzymywanie czystego izomeru  $\gamma$ -HCH. W Polsce, jak i w większości rozwiniętych państw w strefie umiarkowanej, wycofywanie lindanu ze stosowania w rolnictwie rozpoczęło w 70. latach. Obecnie HCH (zarówno techniczny, jak i lindan) jest stosowany jedynie w państwach o klimacie tropikalnym, przede wszystkim w Indiach. Synteza HCH (przeznaczonego do produkcji lindanu) w Zakładach Chemicznych Organika-Azot w Jaworznie, została wstrzymana w 1982 r. Obecnie techniczny HCH nie jest ani produkowany, ani konfekcjonowany w Polsce i nie wydaje się możliwe, aby sytuacja ta miała się zmienić.

---

\* Wartości NDS i NDSch technicznego heksachlorocykloheksanu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metodą oznaczania stężenia technicznego heksachlorocykloheksanu w powietrzu na stanowiskach pracy jest metoda zalecana przez jednostki badawczo-rozwojowe w dziedzinie medycyny pracy.

Toksyczność poszczególnych izomerów HCH jest różna. W przypadku toksyczności ostrej, najsilniej działającym izomerem jest izomer  $\gamma$ . W objawach zatrucia dominują symptomy pobudzenia układu nerwowego (pozostałe izomery, tj.:  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\delta$  mają działanie przeciwne). W przypadku toksyczności przewlekłej najsilniejsze działanie wywiera izomer  $\beta$ , co jest związane z jego wyjątkową trwałością (persystencją) i zdolnością do biokumulacji. U ludzi ostremu zatruciu technicznym HCH towarzyszą: uczucie zmęczenia, bóle i zawroty głowy, parestezja twarzy i dłoni, nudności, wymioty, biegunka, drgawki kloniczno-toniczne, wreszcie w przypadku ciężkich zatruc śmierć, będąca następstwem niewydolności układu oddechowego bądź zapaści sercowo-naczyniowej. Objawy u osób narażonych zawodowo są podobne do wcześniej opisanych, ale występują w odpowiednio mniejszym nasileniu. Ponadto, u narażonych stwierdzano zwiększenie częstości nieprawidłowego zapisu serca (EKG) i mózgu (EEG).

Techniczny HCH jest substancją o umiarkowanej toksyczności ostrej. Wartości  $LD_{50}$  wynoszą dla różnych gatunków zwierząt od około 60 do ponad 3700 mg/kg m.c. (narażenie p.o.), od 900 do > 8000 mg/kg m.c. (narażenie dermalne) i 690 mg/m<sup>3</sup> (narażenie drogą oddechową). W badaniach toksyczności przewlekłej podstawowym skutkiem toksycznego działania technicznego HCH u zwierząt były objawy neurotoksyczne (drgawki, trudności w oddychaniu oraz porażenie łąp), zwiększenie względnej i bezwzględnej masy narządów (wątroby i nerek), zmiany w obrębie wątroby, nerek i jąder oraz zmiany aktywności enzymów i profilu białek osocza świadczące o funkcjonalnym uszkodzeniu wątroby.

Omawiana substancja nie wykazuje działania mutagenego i genotoksycznego. Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że techniczny HCH powoduje powstawanie nowotworów wątroby, a gatunkiem najbardziej wrażliwym na jego działanie są myszy. Izomerem, którego udział w aktywności kancerogennej technicznego HCH jest prawdopodobnie największy, jest izomer  $\alpha$ . W 1987 r. grupa heksachlorocykloheksanów (w tym techniczny HCH) została zaklasyfikowana przez IARC do grupy 2B. Oceniono, że nie ma wystarczających dowodów rakotwórczego działania tej grupy związków u człowieka, natomiast w odniesieniu do zwierząt laboratoryjnych są one dostateczne (dla technicznego HCH i izomeru  $\alpha$ ) bądź ograniczone (dla izomerów  $\beta$  i  $\gamma$ ).

Zarówno techniczny HCH, jak i jego izomery nie wykazują działania teratogenego, a działanie embrio- i fetotoksyczne obserwuje się po podawaniu dawek toksycznych dla matek. Z dostępnych danych wynika jednak, że narażenie na HCH może mieć wpływ na funkcje rozrodcze, przede wszystkim samców.

Izomery wchodzące w skład technicznego HCH szybko wchłaniają się do organizmu zarówno przez układ pokarmowy, jak i przez skórę oraz płuca. Po wchłonięciu są rozmieszczane praktycznie we wszystkich tkankach i narządach, przy czym największe powinowactwo wykazują do tkanki tłuszczowej. Łatwo przenikają przez barierę krew-łożysko oraz przenikają do mleka. Izomery HCH, z wyjątkiem izomeru  $\beta$ , są w porównaniu z innymi związkami chloroorganicznymi względnie szybko metabolizowane i wydalone z organizmu. Izomer  $\beta$  charakteryzuje się bardzo dużą trwałością i zdolnością do biokumulacji w tkance tłuszczowej – jego połowiczny okres wydalania u człowieka oceniono na ponad 7 lat. Metabolizm HCH zachodzi przede wszystkim w wątrobie za pośrednictwem oksydaz o mieszanej funkcji związanych z cytochromem P-450. Podstawowymi kierunkami przemian HCH są: odwodorowanie, odchlorowodorowanie, odchlorowanie i hydroksylacja. Obecnie jest znanych około 100 produktów przemiany metabolicznej HCH. Są one wydalone z organizmu, przede wszystkim w moczu, zarówno jako wolne związki, a także związane z glutationem, resztami kwasu glukuronowego, siarkowego czy merkapturowego.

Mechanizm toksycznego działania HCH jest złożony i wielokierunkowy. Izomery HCH mogą m.in.: zaburzać neuroprzebieżność, hamować aktywność ATP-azy sodowo-potasowej, magnezowej i wapniowej, zaburzać gospodarkę wapniową, zaburzać równowagę fosfolipidowych błon komórkowych, a także wywoływać stres oksydacyjny w wątrobie. Ponadto, izomery HCH, podobnie jak i inne insektycydy chloroorganiczne, działając pobudzająco na cytochrom P-450, mogą wielokierunkowo modyfikować metabolizm innych związków, zarówno endo-

gennych, jak i egzogennych, co szczególnie w przypadku przewlekłego narażenia może być jednym z istotniejszych mechanizmów toksycznego działania. W ostatnich latach coraz częściej sugeruje się, że HCH, a zwłaszcza jego najtrwalszy izomer  $\beta$ , mogą zaburzać równowagę hormonalną organizmu. Izomer ten jest zaliczany do grupy tzw. *endocrine disruptors*, EDs.

W większości państw normatyw higieniczny dla technicznego HCH wynosi  $0,5 \text{ mg/m}^3$ . W Polsce wartość NDS (najwyższego dopuszczalnego stężenia) wynosi  $0,05 \text{ mg/m}^3$ , natomiast wartość NDSCh (najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego) –  $0,4 \text{ mg/m}^3$ , lecz dotychczas nie została opracowana dokumentacja dla tej substancji.

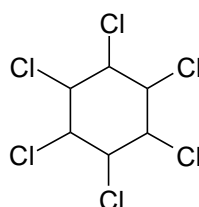
Autor niniejszej dokumentacji zaproponował, na podstawie przeglądu piśmiennictwa, przyjęcie stężenia  $0,17 \text{ mg/m}^3$  za wartości NDS technicznego HCH. Podstawą ustalenia wartości NDS związku są wyniki rocznego doświadczenia paszowego na szczurach przeprowadzonego przez *Dikshith* i in. (1991a), na podstawie którego przyjęto wartość NOAEL wynoszącą  $0,4 \text{ mg/kg/dzień}$ . Wartość ta jest zgodna z wynikami innych badań toksyczności przewlekłej, zarówno technicznego HCH, jak i pojedynczych izomerów. Ze względu na brak silnego działania drażniącego, proponowanie wartości NDSCh związku nie znajduje uzasadnienia. Nie ma też podstaw merytorycznych do ustalania wartości DSB (dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym) technicznego HCH.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

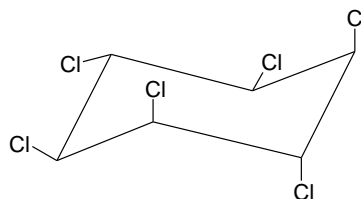
Ogólna charakterystyka 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (ATSDR 1999; Patty's... 1981; DECOS 2001; EHC 1991; 1992; Handbook... 1991; *Holoubek* i in. 2004; HSDB 2003; IARC 1974; 1979; IPCS 2001; RIVM 1988a; The e-pesticide... 2000; *Woliński* 1985):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny

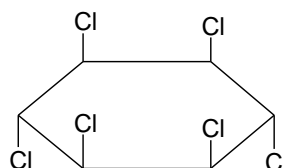


Techniczny 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksan (HCH) o numerze CAS 608-73-1 jest mieszaniną stereoizomerów różniących się usytuowaniem przestrzennym atomów chloru w pierścieniu cykloheksanu (tzw. wiązania aksjalne: „ $\alpha$ ” lub „ $a$ ” i ekwatorialne: „ $\beta$ ” lub „ $e$ ”). Teoretycznie możliwe jest istnienie ośmiu izomerów HCH:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ , i  $\theta$ . W praktyce dominuje jednak pięć pierwszych. Skład ilościowy technicznego HCH różni się w zależności od producenta i partii produktu (tab. 1.).

- wzór krzeselkowy
- izomeru  $\gamma$ -HCH



– wzór pierścieniowy  
izomeru  $\gamma$ -HCH



– nazwa chemiczna (IUPAC)

– synonimy:

– wybrane nazwy handlowe:

1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksan  
heksachlorocykloheksan, hexachlorocyclohexane, HCH, HCCH, FHCH, benzene hexachloride, BHC, hexachlor i hexachloran 666<sup>®</sup>, Aprocide<sup>®</sup>, Ambrocide<sup>®</sup>, Benesan<sup>®</sup>, Benexane<sup>®</sup>, Benzahex<sup>®</sup>, Benzex<sup>®</sup>, Borer-Tox<sup>®</sup>, Dol<sup>®</sup>, Dolmix<sup>®</sup>, FBHC<sup>®</sup>, Gamesan<sup>®</sup>, Hexafor<sup>®</sup>, Hexyclan<sup>®</sup>, KotoI<sup>®</sup> i Soproicide<sup>®</sup>.

**Tabela 1.**

**Procentowy skład technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) według różnych źródeł**

Izomer $\alpha$	Izomer $\beta$	Izomer $\gamma$	Izomer $\delta$	Izomer $\epsilon$	Pozostałe izomery	Piśmiennictwo
55 ÷ 70	4 ÷ 5	10 ÷ 15	6 ÷ 10	3 ÷ 5	3	Organika-Azot 2004
72,4	11,9	10,6	–	–	6	<i>Dikshith</i> i in. 1989
60 ÷ 70	5 ÷ 12	10 ÷ 15	6 ÷ 10	3 ÷ 4	–	ATSDR 1999
65 ÷ 70	7 ÷ 10	14 ÷ 15	7	1 ÷ 2	1 ÷ 2	EHC 1991; EHC 1992
61,5 ÷ 80	5 ÷ 14	8 ÷ 15	2 ÷ 16	1 ÷ 5	<sup>a</sup>	Handbook...1991
55 ÷ 80	5 ÷ 14	8 ÷ 15	–	–	–	<i>Holoubek</i> i in. 2004
55 ÷ 70	5 ÷ 14	10 ÷ 18	6 ÷ 8	3 ÷ 4	–	HSDB 2003
55 ÷ 70	6 ÷ 8	10 ÷ 18	3 ÷ 4	–	–	IARC 1974
65 ÷ 70	5 ÷ 6	12 ÷ 13	6 ÷ 8	3 ÷ 5	–	<i>Nakajima</i> 1983
65	10	15	–	–	10	RIVM 1988a
18 ÷ 22	4	40 ÷ 45 <sup>b</sup>	20 ÷ 22	1	–	IARC 1979

<sup>a</sup> – heptachlorocykloheksan 4 ÷ 4,6%; oktachlorocykloheksan 0,4 ÷ 0,6%; <sup>b</sup> – tzw. HCH wzbogacony, o podwyższonej zawartości izomeru  $\gamma$  (w USA nie mniejszej niż 40%).

Numery technicznego HCH i poszczególnych izomerów przestrzennych przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.**

**Numery technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) i poszczególnych izomerów przestrzennych**

HCH i jego izomery	Numer CAS	Numer RTECS	Numer WE	Numer Indeksowy	Numer HSDB	Numer CIPAC
HCH techn.	608-73-1	GV 3150000	210-168-9	602-042-00-0	2761	4
Izomer $\alpha$	319-84-6	GV4950000	–	–	6029	–

cd. tab. 2.

HCH i jego izomery	Numer CAS	Numer RTECS	Numer WE	Numer Indeksowy	Numer HSDB	Numer CIPAC
Izomer $\beta$	319-85-7	GV 3500000	–	–	6183	–
Izomer $\gamma$	58-89-9	GV 4375000	200-401-2	602-043-00-6	646	488
Izomer $\delta$	319-86-8	GV 4900000	–	–	6184	–
Izomer $\epsilon$	6108-10-7	GV 4550000	–	–	–	–
Izomer $\zeta$	6108-11-8	–	–	–	–	–
Izomer $\eta$	6108-12-9	–	–	–	–	–
Izomer $\theta$	6108-13-0	–	–	–	–	–

### Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (ATSDR 1999; Patty's... 1981; DECOS 2001; EHC 1991; 1992; Handbook... 1991; Holoubek i in. 2004; HSDB 2003; IARC 1974; 1979; IPCS 2001; „Organika-Azot” 2004; RIVM 1988a; The e-pesticide... 2000)

Właściwości fizykochemiczne technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH), z których część przedstawiono w tabeli 3., są dobrze udokumentowane dla czterech podstawowych izomerów HCH, tj.:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\delta$ , jednak dane przedstawiane w piśmiennictwie różnią się niekiedy znacząco:

- masa cząsteczkowa 290,85
- postać bezbarwny lub brązowy proszek
- zapach charakterystyczny ostry, stęchły i trwały (zapachy poszczególnych izomerów różnią się, np. izomer  $\alpha$  ma zapach zbliżony do fosgenu, a izomer  $\gamma$  łagodny zapach stęchlizny)

**Tabela 3.**

**Wybrane parametry fizykochemiczne technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) i poszczególnych izomerów przestrzennych**

Badane parametry	HCH techn.	Izomer $\alpha$	Izomer $\beta$	Izomer $\gamma$	Izomer $\delta$	Izomer $\epsilon$
Temperatura topnienia, °C	zmienna, zależy od składu izomerów	157 ÷ 160	309 ÷ 315 (sublimuje)	112 ÷ 113	138 ÷ 142	219
Temperatura wrzenia, °C	–	288 (101,3 kPa)	60 (0,58 mmHg)	288 ÷ 323 (101,3 kPa)	60 (0,34 mmHg)	–
Temperatura zapłonu, °C	substancja niepalna	–	–	65, metoda tygła zamkniętego	–	–
Prężność pary w temp. 20 °C, mmHg	0,0317	od $2,54 \cdot 10^{-5}$ do 0,02	od $2,85 \cdot 10^{-7}$ do 0,005	od $9,4 \cdot 10^{-6}$ do 0,03	od $1,7 \cdot 10^{-5}$ do 0,02	–
Gęstość ( $\rho$ ), woda = 1	1,9	1,87	1,89	1,85 ÷ 1,86	–	–
Współczynnik podziału oktanol-woda, log $K_{ow}$	–	3,46 ÷ 3,85	3,72 ÷ 4,5	3,2 ÷ 3,85	2,8 ÷ 4,14	–

- stabilność: substancja stabilna, odporna na działanie podwyższonej temperatury, światła, powietrza i mocnych kwasów; ogrzewana w środowisku zasadowym ulega odchlorowodorowaniu do pentachlorocykloheksanu i trichlorobenzenów; ogrzewana do wysokiej temperatury wydziela toksyczne dymy chloru, chlorowodoru i fosgeny (tlenochloru węgla – COCl<sub>2</sub>)
- rozpuszczalność: substancja umiarkowanie rozpuszczalna w acetonie, benzenie i chlorowanych rozpuszczalnikach organicznych, praktycznie nierozpuszczalna w wodzie. Rozpuszczalność poszczególnych izomerów przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4.**

**Rozpuszczalność izomerów 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) w wybranych rozpuszczalnikach (w g/litr)<sup>a</sup> i w temperaturze 20 °C (28 °C)<sup>a</sup>**

Rozpuszczalność HCH	Izomer α	Izomer β	Izomer γ	Izomer δ	Izomer ε
Etanol	16 ÷ 18	7 ÷ 11	44 ÷ 64	194 ÷ 244	24 ÷ 42
Eter	62	18	208	354	30
Benzen	99	19	289	411 ÷ 414	–
Aceton	139	104	430 ÷ 435	711	322 ÷ 332
Chloroform	63	63	240	137	20
Toluen	90	21	278	416	–
Woda	0,002 <sup>a</sup> ÷ 0,07 <sup>a</sup>	0,0015 <sup>a</sup> ÷ 0,0002 <sup>a</sup>	0,008 ÷ 0,017	0,01	–

<sup>a</sup> – niektóre źródła podają te same wartości jako rozpuszczalność, w g/kg.

- współczynniki przeliczeniowe (w zależności od źródła): 1 ppm ≈ 12,1 mg/m<sup>3</sup> i 1 ppm ≈ 4,96 mg/m<sup>3</sup>  
1 mg/m<sup>3</sup> ≈ 0,08 ppm i 1 mg/m<sup>3</sup> ≈ 0,20 ppm.

Klasyfikacja 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu jest zgodna z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (zwanego rozporządzeniem GHS), (Dz L 353): Numer indeksowy: 602-042-00-0

Klasyfikacja substancji: Rakotw. kat. 3; R40; T; R25; Xn; R21; N; R50-53

Rakotw. kat. 3;

R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego;

T – substancja toksyczna;

R25 – działa toksycznie po połknięciu;

Xn – substancja szkodliwa;

R21 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą;

N – substancja niebezpieczna dla środowiska;

R50-53 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

### Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe

Techniczny 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksan (HCH) uzyskuje się w procesie chlorkowania benzenu pod wpływem katalitycznego działania promieniowania UV. Produkt techniczny jest mieszaniną do 8 izomerów przestrzennych, z których tylko izomer  $\gamma$ -HCH, znany jako lindan, ma właściwości owadobójcze. Podstawowym zastosowaniem technicznego HCH jest otrzymywanie czystego izomeru  $\gamma$ -HCH.

HCH (lindan) jest insektycydem o działaniu kontaktowym, a także działa po wchłonięciu przez układ pokarmowy i przez skórę. Jego działanie owadobójcze polega na pobudzeniu układu nerwowego różnych form rozwojowych owadów przez zaburzenie funkcji kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA) jako neuroprzebieźnika (WWF 1999; The e-pesticide... 2000).

Pierwszej syntezy heksachlorocykloheksanu dokonał *Faraday* w 1825 r. (za *Handbook...* 1991; *Solomon* i in. 1977). Metoda izolacji izomeru  $\gamma$  z mieszaniny izomerów została opracowana w 1912 r. przez *van Lindena* (za *Solomon* i in. 1977). Właściwości owadobójcze HCH zostały odkryte pod koniec lat 30. XX wieku, a wkrótce stwierdzono, że są one związane jedynie z izomerem  $\gamma$ . Na przełomie lat 40. i 50. XX wieku lindan wprowadzono do rolnictwa jako insektycyd o wszechstronnym spektrum działania do zaprawiania nasion i zwalczania larw owadów w glebie, a także do impregnacji drewna oraz w weterynarii jako środek przeciwko pasożytom zewnętrznym (np. wszawica, pchły) i w preparatach farmaceutycznych (lotiony, kremy, szampony przeciwświerzbowe i do zwalczania wszy, np. dostępne w Polsce preparaty *Jacutin* czy *Agalin*), (*The Merck...* 1989; *EHC* 1991; *EHC* 1992; *Holoubek* i in. 2000; *HSDB* 2003; *IARC* 1974; *IARC* 1979; *RIVM* 1988a).

Według *Li* (1999) całkowita światowa produkcja technicznego HCH w latach 1948-1997 wyniosła niemal 10 mln ton (z tego połowa w Chinach). W 1983 r. światową produkcję HCH oceniano na 150 tys. ton, a lindanu na ponad 15 tys. ton (*RIVM* 1988a). *Breivik* i in. (1999) oszacowali całkowite zużycie technicznego HCH oraz lindanu w Europie w latach 1970-1996 na odpowiednio 383 i 81 tys. ton. Całkowite zużycie lindanu w Polsce ocenia się na ponad 7,5 tys. ton, z czego ponad połowę wyprodukowano w Zakładach Chemicznych „Organika-Azot” w Jaworznie (*Falandysz* 1996; *Organika-Azot* 2004). Zdolność produkcyjna Zakładów wynosiła do ponad 300 ton lindanu/rok (co oznaczało syntezę około 4 tys. ton technicznego HCH rocznie). Z uzyskanych informacji wynika, że w Zakładach występowały poważne, nawet 20-krotne przekroczenia ówczesnie obowiązujących normatywów higienicznych dla lindanu. Produkcja lindanu w Polsce została wstrzymana w 1982 r., natomiast importu lindanu zaprzestano już w 1974 r. (*Organika-Azot* 2004).

W większości rozwiniętych państw w strefie umiarkowanej (w tym również w Polsce), wycofywanie lindanu ze stosowania w rolnictwie rozpoczęto na przełomie lat 70. i 80. po stwierdzeniu jego trwałości i toksycznego działania na środowisko. W niektórych państwach europejskich  $\gamma$ -HCH był stosowany jeszcze w latach 90., np. łączne zużycie lindanu w 1990 r. we Francji, Włoszech i Hiszpanii szacowano na ponad 2,5 tys. ton (*AMAP* 1997). Stosowanie technicznego HCH zostało zabronione w Kanadzie w 1976 r., w USA w 1978 r., w Chinach na początku lat 80., a w Związku Radzieckim na początku lat 90. Ocenia się, że w 1995 r. użycie technicznego HCH w krajach strefy umiarkowanej zmalało w porównaniu z 1980 r. ponad 250 razy (*CIEL* 2000).

Zgodnie z Decyzją Komisji Europejskiej z dnia 20 grudnia 2000 r. lindan nie został włączony jako substancja czynna do załącznika I Dyrektywy 91/414/EC i od początku sierpnia 2002 r. nie może być wykorzystywany w ochronie roślin na terenie Unii Europejskiej (Commission Decision 2000). Propozycja rozporządzenia Parlamentu i Komisji Europejskiej w sprawie trwałych zanieczyszczeń organicznych wymienia heksachlorocykloheksan (w tym lindan) jako substancję, której stosowanie podlega znacznym ograniczeniom (część B Aneksu II). Techniczny HCH może być jedynie półproduktem w przemyśle chemicznym, natomiast lindan (o czystości nie mniej niż 99% izomeru  $\gamma$ -HCH) może być wykorzystywany jedynie w produktach farmaceutycznych i weterynaryjnych oraz na drodze derogacji do września 2006 r. do impregnacji drewna, tarcicy i dłużyc (CEC 2003).

Jednak w wielu państwach świata, zwłaszcza o klimacie tropikalnym, stosowanie heksachlorocykloheksanu, w tym również dużo tańszego produktu technicznego, jest nadal powszechne. Obecnie głównym producentem i użytkownikiem HCH są Indie, gdzie rocznie stosuje się ponad 20 tys. ton produktu technicznego (AMAP 1997). Według danych Pesticide Action Network (PAN 2004) stosowanie technicznego HCH jest obecnie dopuszczone (niekiedy z ograniczeniami) w następujących państwach: Republice Kongo, Etiopii, Tanzanii, Ugandzie, Butanie, Indiach, Nepalu, Belize, Brazylii oraz Wenezueli.

W Polsce izomer  $\gamma$ -HCH (lindan) jest na liście substancji, których stosowanie w kosmetykach jest niedozwolone (DzU 2002b).

Narażenie zawodowe na heksachlorocykloheksan dotyczy pracowników zatrudnionych przy produkcji i formulacji/konfekcjonowaniu chemicznych środków ochrony roślin oraz preparatów weterynaryjnych i farmaceutycznych zawierających ten związek. Drugą grupą osób narażonych zawodowo są pracownicy zatrudnieni przy zabiegach agrochemicznych. Związek ten, jak wcześniej wspomniano, nie jest produkowany ani konfekcjonowany w Polsce i nie wydaje się prawdopodobne, aby sytuacja ta miała się zmienić.

Należy pamiętać, że narażenie populacji generalnej na heksachlorocykloheksan, podobnie jak na inne pestycydy, może wynikać ze spożywania środków spożywczych, w których obecne są pozostałości tego związku. W szczególności dotyczy to najtrwałszego z izomerów –  $\beta$ -heksachlorocykloheksanu, którego obecność jest stwierdzana we wszystkich rodzajach próbek środowiskowych na całym świecie.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Dane na temat ostrego działania toksycznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) u ludzi są dość liczne, ale pochodzą na ogół sprzed około 50. lat i dotyczą przeważnie izomeru  $\gamma$ . Ponadto, autorzy niektórych doniesień, używając nazw: hexachlorocyclohexane, benzene hexachloride lub skrótów: HCH czy BHC, nie precyzują czy chodzi o produkt techniczny, czy też lindan. Jedynie z kontekstu można się domyślać, iż w większości przypadków opis dotyczy zatrucia środkiem zawierającym oczyszczony izomer  $\gamma$ . Również niejednoznaczne jest spotykane w piśmiennictwie pojęcie *technical lindane*, które oznacza zarówno techniczny HCH, jak i techniczny izomer  $\gamma$  przed ostatecznym oczyszczeniem.

Toksyczność poszczególnych izomerów HCH jest różna. W przypadku zatrucia ostrego, najsilniej działającym izomerem jest izomer  $\gamma$ , a następnie izomery:  $\alpha$ ,  $\delta$  i  $\beta$ . W



przypadku zatruc przewlekłych, najsilniejsze działanie wywiera izomer  $\beta$ , prawdopodobnie na skutek jego trwałości i zdolności do kumulowania się w organizmie, a następnie izomery:  $\alpha$ ,  $\gamma$  i  $\delta$  (EPA 1984; ATSDR 1999). W przypadku ostrego zatrucia technicznym HCH za wystąpienie większości objawów toksycznych jest odpowiedzialny jego najbardziej toksyczny składnik, tj. izomer  $\gamma$  (EHC 1992). W przeciwieństwie do lindanu, który pobudza działanie ośrodkowego układu nerwowego, izomery:  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\delta$  mają działanie przeciwne, dlatego działanie toksyczne izomeru  $\gamma$  w technicznym HCH jest słabsze niż czystej substancji (EPA 1984; Handbook... 1991; HSDB 2003; IPCS 2001; Nakajima 1993).

Doniesienia na temat ostrych zatruc HCH drogą inhalacyjną są bardzo ograniczone i dotyczą jedynie pojedynczych wypadków wynikających z błędnego zastosowania  $\gamma$ -HCH w warunkach domowych oraz zatruc pracowników zatrudnionych przy produkcji i konfekcjonowaniu lindanu. Nie ma jednak w dostępnym piśmiennictwie danych na temat wielkości narażenia (ATSDR 1999).

Ostremu zatruciu HCH drogą doustną towarzyszą takie objawy, jak: uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, niepokój ruchowy, bóle i zawroty głowy, zaburzenia równowagi, bezwład, drżenie mięśni, bóle brzucha, biegunka, niekontrolowane oddawanie moczu, a także drgawki kloniczno-toniczne nawracające niekiedy po kilku godzinach, a nawet dniach wskutek zadziałania bodźców wzrokowych, dźwiękowych lub dotykowych oraz trudności w oddychaniu i sinica. W przypadku zatruc śmiertelnych, zgon następuje wiele godzin po zatruciu, a jego bezpośrednią przyczyną jest zwykle niewydolność układu oddechowego lub zapaść sercowo-naczyniowa połączona z konwulsjami (ATSDR 1999; EHC 1991; Handbook... 1991; HSDB 2003; IUCLID 2000; NIOSH 1976; Solomon i in. 1977; Starr, Clifford 1972). Nasilenie tych objawów i czas ich wystąpienia po zatruciu zależą w dużym stopniu zarówno od nośnika HCH, jak i stopnia homogenizacji (rozdrobnienia) produktu (EHC 1991). Podane w piśmiennictwie doustne dawki śmiertelne HCH dla człowieka wynoszą od 180 mg/kg m.c. (dziecko) do 300 ÷ 400 mg/kg m.c. (dorosły). Przeżyły wszystkie osoby dorosłe (11 osób), które otrzymały doustnie HCH w dawce 86 mg/kg m.c., ale obserwowano u nich drgawki. Zażycie olejowego roztworu technicznego HCH w dawce 13 ÷ 18 mg/kg m.c. nie spowodowało u ochotników żadnych objawów (Handbook... 1991; IPCS 2001).

Najbardziej wyczerpujący opis ostrego zatrucia mieszaniną izomerów  $\alpha$ ,  $\gamma$ , i  $\delta$  (prawdopodobnie chodzi o techniczny HCH – przyp. aut.) drogą oddechową, dermalną i prawdopodobnie doustną podaje Danopoulos i in. (1953). W 1951 r. doszło w Grecji do masowego zatrucia 79 osób na skutek niewłaściwego zastosowania preparatu owadobójczego (użycie nierozcieńczonego, stężonego roztworu lub proszku, m.in. wewnątrz pomieszczeń mieszkalnych na: łóżka, pościel i ubrania oraz bezpośrednio na ciało). Stan osiemnastu osób był ciężki, a sześć z nich zmarło. Autorzy nie oszacowali wielkości narażenia. Objawy toksyczne zaczęły występować u wszystkich po około miesiącu przebywania w skażonym środowisku. U chorych występowały podobne objawy, których nasilenie było zależne od stopnia zatrucia: początkowo pojawiało się uczucie zmęczenia, osłabienie, zapalenie jamy ustnej, kolka jelitowa i biegunka. Następnie rozwijały się u nich zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego – zwiększenie napięcia mięśniowego, niedowład, nasilenie odruchów ścięgnistych i objawu Babińskiego, bezwład, adiadochokineza (niemożność szybkiego wykonywania przeciwstawnych ruchów), asynergia i drgawki. U chorych występował stan dezorientacji, majaczenia i ruchy płasawicze. Obserwowano też u nich upośledzenie wymowy, spadek ciśnienia krwi i tachykardię oraz zmiany obrazu EKG. U 11-letniego chłopca, po okresie poprawy stanu zdrowia, rozwinęła się ślepotą na skutek zaniku plamki żółtej spowodowanego zapaleniem nerwu wzrokowego. W wątrobie i nerkach jednej ze zmarłych osób (50-letnia kobieta) stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe.

## Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Dostępne informacje na temat toksyczności przewlekłej 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) u ludzi są, wbrew oczekiwaniom, niezwykle skąpe.

Pracownicy zatrudnieni w zakładach produkujących techniczny HCH i w warunkach narażenia na ten związek, częściej niż pracownicy z grupy kontrolnej uskarżali się na parestezję twarzy i kończyn, bóle i zawroty głowy, nudności, wymioty, złe samopoczucie, uczucie lęku, zaburzenia pamięci i bezsenność. Brakuje jednak danych na temat wielkości narażenia (*Chattopadhyay* i in. 1988; *Nigam* i in. 1986).

Opisano 26 przypadków alergicznego i toksycznego zapalenia skóry u pracowników zatrudnionych przy produkcji technicznego HCH. Próby płatkowe, z użyciem czystych izomerów:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\delta$  przyniosły jednak wyniki ujemne, natomiast dodatnią reakcję uzyskano dla frakcji zanieczyszczeń technicznego HCH (*Behrbohm, Brandt* 1959). W pracy przeglądowej (EHC 1991) uwzględniono również kilka innych przypadków podrażnienia skóry u pracowników zatrudnionych przy produkcji lindanu, opisywanych przez autorów radzieckich. Jednak u żadnej z 335 osób badanych testem płatkowym z użyciem 1-procentowego roztworu lindanu nie stwierdzono działania drażniącego i uczulającego (*Lisi* i in. 1987).

W uzasadnieniu holenderskiej dokumentacji NDS dla lindanu stwierdzono, że nie ma danych świadczących o tym, aby związek ten wykazywał działanie drażniące u osób narażonych zawodowo (DECOS 2001).

Zdaniem *Solomon* i in. (1977) skutkiem przewlekłego narażenia na  $\gamma$ -HCH przez skórę, układ oddechowy i pokarmowy może być nieprawidłowy skład krwi (dyskrazja) i zaburzenia układu krwiotwórczego.

## Badania epidemiologiczne

Liczba badań epidemiologicznych poświęconych działaniu technicznej mieszaniny izomerów 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) na stan zdrowia ludzi, szczególnie narażonych zawodowo, jest umiarkowana, biorąc pod uwagę zakres i historię produkcji i stosowania tej substancji. Dodatkowo, powszechny brak informacji o wielkości narażenia skłania do ostrożnej analizy przedstawionych wyników i obserwacji.

*Herbst* (1976) badał 118 pracowników zatrudnionych w trzech zakładach chemicznych produkujących lindan. Byli oni zawodowo narażeni przez średnio 10 lat, poza izomerem  $\gamma$ -HCH, jednocześnie na izomery:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  i  $\epsilon$ . Nie stwierdzono u nich żadnych nieprawidłowości w obrębie układu krwiotwórczego, wątroby i nerek oraz układu nerwowego.

*Nigam* i in. (1986) stwierdzili wśród 64 pracowników zakładu produkującego techniczny HCH, narażonych na jego działanie przez okres do 30 lat, zwiększoną częstość (w porównaniu z osobami z grupy odniesienia) występowania takich objawów, jak m.in.: parestezja twarzy i kończyn, złe samopoczucie, nudności, bezsenność czy osłabienie popędu płciowego. Podobne wyniki uzyskali *Chattopadhyay* i in. (1988), którzy badali 45 pracowników zatrudnionych przy produkcji technicznego HCH. Stwierdzili oni, że obserwowane zaburzenia są w większym stopniu związane z wielkością narażenia (określaną poziomem izomerów HCH we krwi) niż czasem zatrudnienia w kontakcie z HCH. W późniejszej pracy tego samego zespołu naukowców (*Nigam* i in. 1993) badaniami objęto liczniejszą, 365-osobową kohortę osób narażonych na HCH w trakcie jego produkcji i konfekcjonowania. Stwierdzono, podobnie jak wcześniej, zwiększony odsetek pracowników zgłaszających: ból głowy, złe samopoczucie, osłabienie, senność,

parestezję twarzy i kończyn, nudności oraz problemy skórne, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. U kilku procent narażonych stwierdzono nieprawidłowy obraz EKG. Autorzy wiążą występowanie wymienionych objawów z większym, bezpośrednim narażeniem na HCH określanym poziomem izomerów we krwi, a nie czasem trwania narażenia.

W badaniach *Kashyap* (1986) ponad 90% pracowników zatrudnionych bezpośrednio przy formulacji technicznego HCH i 75% pracujących przy jego syntezie uskarżało się na objawy podobne do wcześniej opisanych, a nieprawidłowy zapis EKG obserwowano u około 15%. Ponadto w badaniach biochemicznych stwierdzono, w pierwszej z wymienionych grup pracowników, wzrost aktywności niektórych enzymów (dehydrogenazy mleczanowej,  $\gamma$ -glutamyl transferazy i aminopeptydazy leucynowej) świadczący o zaburzeniach funkcji wątroby, a także wzrost poziomu immunoglobulin klasy IgM i podwyższony poziom  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  globulin.

W serii prac autorów niemieckich (*Baumann* i in. 1980;1981; *Brassow* i in. 1981; *Tomczak* i in. 1981) przedstawiono wyniki badań 54 ÷ 60 mężczyzn zatrudnionych w zakładach produkujących lindan (przez okres od roku do 30 lat, średnio 7,2 lat). Jednocześnie badano pracowników z grupy odniesienia. Z opisu cyklu prac należy sądzić, że przynajmniej część pracowników była narażona zawodowo na działanie pozostałych izomerów HCH powstających w procesie chlorowania benzenu. W przypadku tych badań dokonywano pomiaru stężeń izomerów HCH w różnych miejscach zakładu. Uzyskane zakresy stężeń przedstawiały się następująco:  $\alpha$ -HCH 0,002 ÷ 1,99 mg/m<sup>3</sup>;  $\beta$ -HCH 0,001 ÷ 0,38 mg/m<sup>3</sup> oraz  $\gamma$ -HCH (lindan) 0,004 ÷ 0,15 mg/m<sup>3</sup> (przy obowiązującym wówczas normatywie dla lindanu wynoszącym 0,5 mg/m<sup>3</sup>). U wszystkich objętych badaniami pracowników zakładu stwierdzono znaczące poziomy wszystkich izomerów HCH w osoczu, podczas gdy ich zawartość w osoczu u osób z grupy odniesienia w żadnym przypadku nie przekroczyła odpowiednich granic wykrywalności metody. Nie stwierdzono żadnych różnic w stanie zdrowia, odchyłeń neurologicznych oraz różnic zapisu EEG w grupie narażonej i kontrolnej. Badania biochemiczne wykazały u narażonych pracowników zakładu: większą liczbę leukocytów polimorfonuklearnych, retikulocytów, skrócenie czasu protrombinowego, zmniejszenie liczby limfocytów i zmniejszenie stężenia kreatyniny i kwasu moczowego we krwi. Nie stwierdzono różnic w obrębie pozostałych badanych parametrów, tj. m.in.: liczbie erytrocytów i leukocytów, aktywności enzymów –  $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -glutamyl-transferazy), GOT (aminotransferazy asparaginianowej), GPT (aminotransferazy alaninowej), LDH (dehydrogenazy mleczanowej), cholinesterazy oraz poziomu trójglicerydów, cholesterolu i mocznika. Wyniki badań neurofizjologicznych (badania odruchów i czucia, zdolności manualnych, elektromiografia, elektroencefalografia) w grupie badanej i kontrolnej nie różniły się znacząco. Badania poziomu hormonów płciowych w osoczu krwi (testosteron, LH – hormon luteinizujący oraz FSH – hormon folikulotropowy) wykazały znamienne podwyższony poziom LH w grupie mężczyzn narażonych zawodowo na HCH w stosunku do osób z grupy kontrolnej (8,8 mIU/ml vs. 5,7 mIU/ml). Ponadto u narażonych poziom FSH był nieznacznie wyższy natomiast testosteronu nieznacznie niższy, jednakże różnice te nie były istotne statystycznie.

Wśród 79 pracowników zatrudnionych w zakładach produkujących lindan i narażonych na jego działanie przez okres od kilku tygodni do wielu lat, nie stwierdzono żadnych klinicznych ani laboratoryjnych dowodów na istnienie związku między oddziaływaniem lindanu a występowaniem określonych zaburzeń zdrowia, zwłaszcza w zakresie zaburzeń układu krwiotwórczego i zaburzenia pracy wątroby i nerek. Notowano wprawdzie pojedyncze przypadki schorzeń hematologicznych – leukopenii, leukocyto-

zy, granulocytopenii, granulocytozy, eozynofilii, monocytozy, trombocytopenii, zwiększonej liczby monocytów czy podwyższonego stężenia kwasu moczowego we krwi, jednakże niemożliwe było ustalenie ich związku z wielkością narażenia (określaną stężeniem HCH w osoczu) i czasem jego trwania (*Samuels, Milby 1971*).

Wśród 37 pracowników, zatrudnionych przez okres nie więcej niż 2 lata przy produkcji nawozów z 1 ÷ 5-procentowym dodatkiem lindanu, stwierdzono w badaniach neurologicznych u 3 osób poważne, a u 14 nieznaczne zmiany EEG. U pozostałych osób obraz EEG był prawidłowy. Częstość objawów klinicznych i zmian EEG była większa u pracowników, u których stężenie lindanu we krwi wynosiło powyżej 0,02 mg/l (*Czeglédi-Jankó, Avar 1970*).

Ponadto, w ostatnich latach są prowadzone badania epidemiologiczne, często na bardzo dużą skalę, mające ustalić związek między środowiskowym narażeniem na substancje chloroorganiczne (w tym m.in. izomery HCH, przede wszystkim trwały izomer  $\beta$ ) a prawdopodobieństwem występowania różnych chorób (przede wszystkim nowotworowych). W przypadku  $\beta$ -HCH uzyskane wyniki są na ogół ujemne (brak związku między narażeniem a ryzykiem wystąpienia choroby), chociaż w dużym stopniu zależą one od analizowanego materiału (krew, tkanka tłuszczowa), sposobu statystycznego opracowania wyników czy uwzględnienia czynników zakłócających i modyfikujących (*Struciński 2001*).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Jak już wcześniej stwierdzono, techniczny 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksan (HCH) jest mieszaniną kilku izomerów przestrzennych różniących się m.in. kierunkiem i siłą działania toksycznego. Wśród nich izomerem wykazującym największą toksyczność ostrą jest lindan ( $\gamma$ -HCH). Jednak w porównaniu z insektycydami należącymi do innych grup chemicznych (np. związki fosforoorganiczne) uważa się go za związek umiarkowanie toksyczny.

W dostępnym piśmiennictwie nieliczne są informacje na temat objawów ostrego zatrucia technicznym HCH u zwierząt doświadczalnych. Istnieje natomiast wiele danych na temat izomeru  $\gamma$ -HCH oraz mniej na temat pozostałych trzech podstawowych izomerów, tj.:  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\delta$ . Na podstawie tych informacji można wnioskować, że objawy ostrego zatrucia technicznym HCH u zwierząt będą zbliżone do tych obserwowanych u ludzi, tzn. charakterystyczne dla zatrucia lindanem, jednakże ich nasilenie w zakresie przede wszystkim działania neurotoksycznego będzie słabsze ze względu na przeciwstawne działanie izomeru  $\gamma$  (pobudzające OUN) i pozostałych izomerów (hamujące OUN). Niekiedy podaje się jednak, że izomer  $\alpha$  również wykazuje słabe działanie pobudzające OUN (EHC 1992). Należy również pamiętać, że o sile działania toksycznego, przede wszystkim przy podaniu doustnym, decyduje w znacznym stopniu nośnik HCH – związek ten jest znacznie bardziej toksyczny w postaci roztworów olejowych niż zawiesin wodnych, proszku czy granulek. Toksyczność lindanu jest większa, wówczas gdy jest on rozpuszczony w oleju roślinnym, a nie w oleju mineralnym (EHC 1991). Toksyczność u szczurów i królików przy ostrym narażeniu przez skórę była większa, gdy nośnikiem był DMSO i zmniejszała się w przypadku acetonu (*Dikshith i in. 1989*).

U zwierząt po ostrym zatruciu HCH obserwuje się: przyspieszony oddech, niepokój ruchowy, częstsze oddawanie moczu, okresowo występujące skurcze i drganie

całego ciała, wzmożone wydzielanie śliny, bruksizm (zgrzytanie zębami), zaburzenia równowagi, drgawki, ciężki oddech, biegunkę, hipotermię, krwawienie z nosa i jamy ustnej, napady padaczkowe oraz zgarbioną postawę i nastroszone futro. Padnięcia zwierząt następują najczęściej w ciągu pierwszej doby, a ich bezpośrednią przyczyną jest niewydolność oddechowa (ACGIH 2001; DECOS 2001; EHC 1991; EHC 1992; Handbook... 1991; IARC 1979; RIVM 1988b; Solomon i in. 1977). Skutki takie wymienili Dikshith i in. (1989), którzy wyznaczali wartości LD<sub>50</sub> technicznego HCH dla kilku gatunków zwierząt (myszy, szczury, króliki i gołębie) po podaniu dożołądkowym i dermalnym.

Philip i in. (1989) obserwowali zmiany histopatologiczne w wątrobie i nerkach myszy, którym podawano dożołądkowo techniczny HCH w dawce 50 mg/kg m.c. przez 1, 5 i 15 dni. Już po pierwszym dniu narażenia w wątrobie widoczne było m.in. przekrwienie bierne oraz obrzmienie hepatocytów strefy okołowrotnej. Po 5 i 15 dniach narażenia zmiany uległy nasileniu i obserwowano ponadto stłuszczenie mięszu, zwłaszcza obwodowej strefy zrazików wątrobowych. Po jednorazowym podaniu HCH widoczne było w nerkach przekrwienie, po 5 dniach narażenia stłuszczenie i obrzmienie kanalików nerkowych oraz u kilku zwierząt śródmięszkowe wylewy krwi. Po 15 dniach narażenia zaobserwowano, oprócz wymienionych zmian, także wakuolizację komórek nabłonka kłębków nerkowych.

Informacje na temat ostrego zatrucia HCH zwierząt drogą oddechową są bardzo nieliczne, skrótkowo cytowane w pracach przeglądowych, a ich źródłem są niepublikowane raporty. Jedyne dostępne opisy skutków 4-godzinnej narażenia szczurów na różne poziomy lindanu pochodzi z bazy danych IUCLID (2000). Zwierzęta narażano oddechowo na pyły lindanu o stężeniach: 101; 378; 642 lub 2104 mg/m<sup>3</sup> przez 4 h. Osiągnięcie większych stężeń nie było technicznie możliwe. Na podstawie uzyskanych wyników wyliczono wartość LC<sub>50</sub> na poziomie 1560 mg/m<sup>3</sup>. W tabeli 5. przedstawiono obserwowane objawy i padnięcia zwierząt w poszczególnych grupach narażenia.

**Tabela 5.**

**Skutki toksyczne obserwowane u szczurów w trakcie narażenia ostrego na lindan drogą oddechową (IUCLID 2000)**

Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Objawy <sup>a</sup>	Padnięcia zwierząt, %
101	uspokojenie, wodnisty wyciek z nosa, zgięta pozycja ciała, zmierzwione futro	0
378	uspokojenie, wodnisty wyciek z nosa, usztywnione ruchy, zgięta pozycja ciała, zmierzwione futro, biegunka (samice)	20
642	agresywne zachowanie (samice), pobudzenie ruchowe, początkowo stłumienie, a następnie niepokój, wodnisty wyciek z nosa, usztywnione ruchy, ataksja, zgięta pozycja ciała, zmierzwione futro	40
2104	początkowo stłumienie, a następnie pobudzenie i niepokój ruchowy (samice), duszność, lzy zabarwione na czerwono, wodnisty wyciek z nosa, nerwowe ruchy (samce), zgięta pozycja ciała, skurcze, skurcze skokowe, zmierzwione futro	50

<sup>a</sup> – nasilenie objawów było proporcjonalne do wielkości narażenia.

Dokumentacja IDLH (*immediately dangerous to life or health concentration*) dla lindanu wskazuje na brak odpowiednich danych dotyczących toksyczności ostrej po narażeniu inhalacyjnym (NIOSH 1996). Obowiązująca wartość IDLH, która wynosi 50 mg/m<sup>3</sup>, została obliczona na podstawie danych na temat toksyczności ostrej u ludzi i zwierząt po podaniu doustnym/dożołądkowym.

W tabeli 6. przedstawiono dane dotyczące wartości median dawek i stężeń śmiertelnych dla technicznego HCH i jego najważniejszych izomerów.

HCH podany na skórę królika i świnki morskiej nie wywołał podrażnień, niewielkie podrażnienie zanotowano po podaniu HCH do oka królika (FAO/WHO 1998). W bazie danych IUCLID (2000) podano, że lindan nie podrażniał ani skóry, ani oka królika.

**Tabela 6.**

**Wartości median dawek śmiertelnych technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu i jego najważniejszych izomerów (LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub>) dla kilku gatunków zwierząt laboratoryjnych**

Związek badany	Gatunek zwierząt	Wartość LD <sub>50</sub> / LC <sub>50</sub>	Piśmiennictwo
Droga narażenia – dożołądkowo			
Techniczny HCH	mysz	59 mg/kg m.c. 411 ÷ 1459 mg/kg m.c. <sup>a</sup> 700 mg/kg m.c. 1434,6 mg/kg m.c.	RTECS 2003; IPCS 2001 Handbook... 1991 IARC 1979; RIVM 1988b <i>Dikshith i in.</i> 1989
	szczur	100 mg/kg m.c. 600 ÷ 1250 mg/kg m.c. 1752,8 mg/kg m.c.	IPCS 2001; RTECS 2003 IARC 1979; RIVM 1988b <i>Dikshith i in.</i> 1989
	królik	1362,5 mg/kg m.c.	<i>Dikshith i In.</i> 1989
	gołąb	3731,6 mg/kg m.c.	<i>Dikshith i In.</i> 1989
Γ-HCH	mysz	44 ÷ 246 mg/kg m.c. 55 ÷ 250 mg/kg m.c. 70 ÷ 480 mg/kg m.c. 86 mg/kg m.c. 340 ÷ 562 mg/kg m.c. <sup>a</sup>	EXTOXNET 1996; WWF 1999 EHC 1991 RIVM 1988b IARC 1979 Handbook... 1991
	szczur	76 ÷ 270 mg/kg m.c. 88 ÷ 91 mg/kg m.c. 88 ÷ 200 mg/kg m.c. 90 ÷ 270 mg/kg m.c. 90 ÷ 300 mg/kg m.c. 125 ÷ 230 mg/kg m.c.	EXTOXNET 1996; WWF 1999 <i>Gaines</i> 1969 ACGIH 2001 EHC 1991; <i>The e-pesticide...</i> 2000 RIVM 1988b IARC 1979
	kot	25 mg/kg m.c.	ACGIH 2001; WWF 1999
	pies	40 mg/kg m.c.	FAO/WHO 1997; WWF 1999
	królik	50 ÷ 60 mg/kg m.c. 60 mg/kg m.c. 90 ÷ 200 mg/kg m.c.	<i>Patty's...</i> 1981 EXTOXNET 1998 ATSDR 2003; EHC 1991; WWF 1999
	świnka morska	100 mg/kg m.c. 127 mg/kg m.c.	ATSDR 2003; EHC 1991 <i>Patty's...</i> 1981; WWF 1999
	chomik	360 mg/kg m.c.	WWF 1999

cd. tab. 6.

Związek badany	Gatunek zwierząt	Wartość LD <sub>50</sub> / LC <sub>50</sub>	Piśmiennictwo
A-HCH	mysz	1000 mg/kg m.c. 1000 ÷ 4000 mg/kg m.c.	EHC 1992; IARC 1979 RIVM 1988b
	szczur	500 ÷ 1700 mg/kg m.c. 500 ÷ 4674 mg/kg m.c.	EHC 1992; RIVM 1988b RIVM 1988b
B-HCH	mysz	1500 mg/kg m.c. > 16 000 mg/kg m.c.	EHC 1992; IARC 1979 EHC 1992
	szczur	2000 mg/kg m.c. 9000 mg/kg m.c. 10 000 mg/kg m.c.	EHC 1992; IARC 1979 EHC 1992; RIVM 1988b EHC 1992; RIVM 1988b
Δ-HCH	szczur	750 ÷ 1000 mg/kg m.c.	IARC 1979
Droga narażenia – dermalnie			
Techniczny HCH	szczur	900 mg/kg m.c. 900 ÷ 1000 mg/kg m.c. 1000 mg/kg m.c. 4347,5 mg/kg m.c. <sup>b</sup> (♂) 5340,4 mg/kg m.c. <sup>b</sup> (♀) > 8000 mg/kg m.c. <sup>c</sup>	IPCS 2001; RTECS 2003 The pesticide... 2000 IUCLID 2000 <i>Dikshith</i> i in. 1989 <i>Dikshith</i> i in. 1989 <i>Dikshith</i> i in. 1989
	królik	1494,3 mg/kg m.c. <sup>b</sup> 1786,3 mg/kg m.c. <sup>c</sup>	<i>Dikshith</i> i in. 1989 <i>Dikshith</i> i in. 1989
Γ-HCH	szczur	35 mg/kg m.c. 50 ÷ 500 mg/kg m.c. 500 ÷ 1000 mg/kg m.c. 900 ÷ 1000 mg/kg m.c.	WWF 1999 RIVM 1988b ACGIH 2001 <i>Gaines</i> 1969
	królik	50 mg/kg m.c. 50 ÷ 500 mg/kg m.c. 200 ÷ 300 mg/kg m.c. 300 mg/kg m.c. 900 mg/kg m.c. > 4000 mg/kg m.c.	WWF 1999 RIVM 1988b ATSDR 2003; EHC 1991 ACGIH 2001 FAO/WHO 1998 <i>Patty's...</i> 1981
Droga narażenia – inhalacyjnie (4h)			
Techniczny HCH	szczur	690 mg/m <sup>3</sup>	IPCS 2001; RTECS 2003
Γ-HCH	szczur	> 603 mg/m <sup>3</sup> 1560 mg/m <sup>3</sup> 1600 mg/m <sup>3</sup>	RIVM 1988b IUCLID 2000 EHC 1991; FAO/WHO 1990; FAO/WHO 1998
Droga narażenia – dootrzewnowo			
Γ-HCH	mysz	97 ÷ 152 mg/kg m.c. 125 mg/kg m.c.	EHC 1991 WWF 1999
	szczur	69 mg/kg m.c.	ATSDR 2003; EHC 1991; IUCLID 2000
Droga narażenia – domięśniowo			
Γ-HCH	mysz	152 mg/kg m.c.	ATSDR 2003; EHC 1991
Droga narażenia – podskórnice			
Techniczny HCH	królik	75 mg/kg m.c.	RTECS 2003

<sup>a</sup> – zakres wartości LD<sub>50</sub> dla 5 badanych szczepów myszy; <sup>b</sup> – w DMSO; <sup>c</sup> – w acetonie.

## Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono prac na temat toksyczności przewlekłej technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) drogą inhalacyjną. W pracach przeglądowych (EHC 1991; FAO/WHO 1990; RIVM 1988b) opisano, z różną dokładnością, nieliczne prace dotyczące skutków narażenia na izomer  $\gamma$ -HCH, których źródłem są niepublikowane raporty. Niektóre z nich zostaną omówione w dalszej części dokumentacji.

Szczury szczepu Wistar Han/Boe (SPF) poddawano działaniu lindanu (aerazol) o stężeniach: 0; 0,02; 0,12; 0,60 lub 4,54 mg/m<sup>3</sup> 6 h/dzień przez 90 dni. W grupie narażonej na lindan o największym stężeniu zaobserwowano umiarkowaną biegunkę i zmierzwienie futra. Aktywność wątrobowego kompleksu cytochromu P-450 w tej grupie zwierząt była zwiększona, ale wróciła do normy po 6 tygodniach od zaprzestania narażenia. U samców z grupy o największym narażeniu zaobserwowano też wzrost względnej masy nerek. U zwierząt tych, jak i samców narażonych na stężenie lindanu równe 0,60 mg/m<sup>3</sup> stwierdzono zmiany histopatologiczne w nerkach (przyćmienie mięszkowe komórek nabłonka kanalików). Skutek ten był jednak przejściowy, a ponadto nie stwierdzono go w dodatkowej grupie zwierząt narażonej na aerazol lindanu o stężeniu 4,8 mg/m<sup>3</sup>. Na podstawie wyników tego doświadczenia eksperci FAO i WHO uznali, że możliwe jest przyjęcie wartości NOAEL na poziomie 0,6 mg/m<sup>3</sup> (Oldiges i in. 1983).

W doświadczeniu na myszach CD-1 zwierzęta były narażane na aerazol  $\gamma$ -HCH o stężeniach: 0; 0,3; 1 lub 5 mg/m<sup>3</sup> 6 h/dzień przez 14 tygodni (Klonne, Kintigh 1988). Objawy działania toksycznego stwierdzono u myszy narażanych na aerazol o stężeniach 1 lub 5 mg/m<sup>3</sup> (szczegółów nie podano). Na podstawie wyników tego doświadczenia eksperci FAO i WHO przyjęli stężenie 0,3 mg lindanu/m<sup>3</sup> za wartość NOAEL.

W 90-dniowym doświadczeniu szczury były narażane na aerazol lindanu o stężeniach: 0,02; 0,1; 0,5 lub 5 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h dziennie. U zwierząt narażonych na aerazol o największym stężeniu obserwowano: biegunkę, jeżenie się włosów oraz zwiększoną aktywność cytochromu P-450 w wątrobie i wzrost względnej masy wątroby i nerek. Po narażeniu na lindan o stężeniu wynoszącym 0,5 lub 5 mg/m<sup>3</sup> u zwierząt w nerkach stwierdzono obecność mętnych obrzęków nabłonka kanalików nerkowych, a także u samców rozszerzenie kanalików ze zwiększoną w nich zawartością ciałek białkowych (Leber 1983).

Jedne z pierwszych poważnych badań toksyczności przewlekłej HCH i jego poszczególnych izomerów podawanych *per os* opublikowano w 1950 r. (Fitzhugh i in. 1950). Szczury Wistar (10 szczurów obu płci) otrzymywało w paszy techniczny HCH oraz izomery  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  w dawkach przedstawionych w tabeli 7. Doświadczenie prowadzono aż do naturalnego padnięcia zwierząt (z kilkoma wyjątkami).

**Tabela 7.**

**Schemat dawkowania badanych związków w doświadczeniu Fitzhugh i in. (1950)**

Substancja badana	Stężenie w paszy, mg/kg						
	5	10	50	100	400	800	1600
	Odpowiadająca dawka, mg/kg m.c. · dzień <sup>-1</sup>						
	0,4	0,8	4	8	30	60	120
$\alpha$ -HCH	–	+	+	+	–	+	–
$\beta$ -HCH	–	+	–	+	–	+	–



cd. tab. 7.

Substancja badana	Stężenie w paszy, mg/kg						
	5	10	50	100	400	800	1600
	Odpowiadająca dawka, mg/kg m.c. · dzień <sup>-1</sup>						
	0,4	0,8	4	8	30	60	120
γ-HCH	+	+	+	+	+	+	+
Techniczny HCH	-	+	+	+	-	+	-

Po 6 miesiącach oceniano wzrost zwierząt oraz spożycie paszy. Spadek tempa przyrostu masy ciała zanotowano w grupie samic otrzymujących 8 mg izomeru β/kg m.c. U samców z tej grupy narażenia i zwierząt otrzymujących mniejsze dawki skutek ten nie był widoczny. Izomer α i techniczny HCH powodowały spadek tempa przyrostu masy ciała począwszy od dawki 60 mg/kg m.c., a γ-HCH – od 120 mg/kg m.c. W żadnej z grup dawkowania nie zaobserwowano zmian spożycia paszy. Najwyższy poziom dawkowania (tj. 60 mg/kg m.c.) dla wszystkich substancji (oraz dodatkowo 120 mg/kg m.c dla lindanu) spowodował znaczące skrócenie czasu życia zwierząt. W przypadku izomerów α, γ i technicznego HCH było ono zbliżone – zwierzęta żyły średnio o 32 ÷ 44% krócej w porównaniu z grupą odniesienia (58,3 ± 7,1 tyg.). Zaskakujący wynik uzyskano w przypadku szczurów otrzymujących największą dawkę (60 mg/kg m.c.) izomeru β-HCH, ponieważ żadne ze zwierząt nie przeżyło dłużej niż 10 tygodni. U zwierząt otrzymujących największe dawki lindanu obserwowano objawy neurotoksyczne, m.in. drgawki, które bardzo często poprzedzały padnięcia zwierząt. Nie stwierdzono żadnych różnic w zależnych od płci zwierzęcia. Jednym z najczęściej obserwowanych zmian w badaniach sekcyjnych był zależny od wielkości dawki wzrost względnej masy wątroby. Skutek ten był najwyraźniejszy w przypadku β-HCH (znaczące różnice wystąpiły już po dawce 0,8 mg/kg m.c., gdy obserwowano ponad 3-krotną różnicę w grupie największego narażenia w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej), nieco słabsze skutki obserwowano kolejno dla: α-HCH, technicznego HCH i γ-HCH. Nie stwierdzono wpływu badanych związków na zmianę względnej masy nerek i śledziony. Makroskopowe zmiany patologiczne związane z narażeniem na HCH stwierdzono w wątrobie oraz w mniejszym stopniu w nerkach. Ich nasilenie było największe u zwierząt z grupy otrzymującej największą dawkę β-HCH i nieco mniejsze u zwierząt otrzymujących największe dawki pozostałych związków. Makroskopowo stwierdzono powiększenie wątroby oraz na przekrojach liczne drobne (średnicy do 1 mm) ogniska martwicy oraz brązowe zabarwienie mięszu. Brązowe zabarwienie mięszu było szczególnie wyraźne w grupie otrzymującej techniczny HCH w dawce 60 mg/kg m.c. Podobne zmiany po niższych poziomach dawkowania obserwowano jedynie u zwierząt otrzymujących izomer β-HCH w dawce 8 mg/kg m.c. Mikroskopowo w wątrobie stwierdzono dysocjacje hepatocytów i ich stłuszczenie oraz ogniska martwicy i zaniku mięszu. Pojawienie się zmian w wątrobie było związane z wielkością narażenia na poszczególne izomery heksachlorocykloheksanu. W przypadku narażenia na β-HCH zmiany w wątrobie stwierdzano po dawce 0,8 mg/kg m.c., α-HCH i techniczny HCH po dawce 4 mg/kg m.c. oraz γ-HCH po dawce 8 mg/kg m.c. Makroskopowe zmiany w obrębie nerek były mniej wyraźne i polegały na występowaniu ogniskowego zapadania się powierzchni. Skutek ten był najbardziej wyraźny u zwierząt otrzymujących największą dawkę α-HCH. Badaniem mikroskopowym najczęściej stwierdzano: ogniskowe zapalenie kłębuszków nerkowych, wakuolizację komórek nabłonka kanalików nerkowych, rozszerzenie kanalików, ich zanik oraz występowanie wałeczków szklistych i wałeczków zwapniałych. Zmiany te, o różnym nasileniu, obserwowano u wszystkich zwierząt



cd. tab. 8.

Obserwowane skutki	Dawka, mg/kg/dzień				
	0,04	0,4	2	20	40
Przyrost względnej masy wątroby	–	–	+	+	+
Zmiany histopatologiczne	–	–	–	+	+
Badania biochemiczne: – GOT	–	–	+	+	+
– LDH	–	–	–	+	+

<sup>a</sup> – Autorzy w swojej pracy podali sprzeczne informacje (szczegóły w rozdziale: Działanie toksyczne na zwierzęta).

Po 10 szczurów samców szczepu Wistar przez 90 dni otrzymywało w paszy techniczny HCH o stężeniach: 0; 0,9 lub 900 mg/kg (co odpowiada dziennym dawkom około: 0; 0,07 lub 70 mg/kg m.c.) U zwierząt otrzymujących największą dawkę stwierdzono istotny spadek tempa przyrostu masy ciała i znaczący wzrost względnej masy wątroby. Nie zaobserwowano zmiany aktywności wątrobowej dehydrogenazy 6-glukozofosforanowej ani poziomu glikogenu. Wyniki badań histologicznych i histochemicznych wykazały zmiany w obrębie wątroby u obu grup narażonych zwierząt oraz w nerkach u szczurów otrzymujących większą dawkę HCH. Obejmowały one m.in. stłuszczenie i martwicę wątroby, a w przypadku nerek: stłuszczenie oraz degenerację bliższych i dalszych kanalików, powiększenie nefrocytów oraz zwyrodnienie kropelkowoszkliste nabłonka kanalików nerkowych (*Bartos, Saliba 1978*).

U szczurów Wistar otrzymujących przez 90 dni techniczny HCH w paszy o stężeniu odpowiadającym dawce około 112 mg/kg m.c. od 7. tygodnia trwania doświadczenia obserwowano zmniejszone spożycie paszy i wolniejsze tempo przyrostu masy ciała. Parametry te nie różniły się, w grupach otrzymujących około 8 lub 56 mg/kg m.c., w porównaniu z grupą kontrolną (*Shivanandappa, Krishnakumari 1983*).

Po 12 szczurów/płeć/grupę przez 90 dni otrzymywało techniczny HCH w dawkach 5 lub 25 mg/kg m.c. W grupach samców stwierdzono spadek tempa przyrostu masy ciała. U zwierząt obu płci nie stwierdzono zmian: względnej masy wątroby, nerek, mózgu, śledziony, jąder, najądrzy, jajników oraz macicy. W badaniach histopatologicznych nie stwierdzono żadnych poważniejszych zmian w badanych narządach. W badaniach enzymatycznych wykazano znaczący spadek aktywności GOT i alkalicznej fosfatazy w osoczu i wątrobie u samców narażonych na obydwie dawki HCH. Samce otrzymujące większą dawkę wykazywały umiarkowaną zwiększoną aktywność GPT w wątrobie i znacznie zmniejszoną aktywność tego enzymu w osoczu. Z kolei u samic otrzymujących większą dawkę obserwowano spadek aktywności GPT w osoczu. Wyniki te są przez autorów badań przypisywane hepatotoksycznemu działaniu HCH. Ponadto autorzy podkreślali, że padnięcia zwierząt u samców (50 ÷ 58%) były większe niż u samic (33 ÷ 42%), co w połączeniu z wynikami badań enzymatycznych świadczy o większej wrażliwości samców na toksyczne działanie technicznego HCH (*Dikshith i in. 1991b*).

Innym skutkiem potwierdzającym funkcjonalne uszkodzenie wątroby są zmiany profilu białek osocza oraz aktywności izoenzymów LDH w wątrobie stwierdzone u myszy Swiss narażanych przez 2 i 4 miesiące oraz przez 6 i 8 miesięcy na techniczny HCH podawany w paszy (o stężeniu 500 mg/kg, co odpowiada dziennemu dawkowaniu około 50 mg/kg m.c.), (*Thakore i in. 1981*).

U myszy Swiss otrzymujących w paszy techniczny HCH o stężeniu 500 mg/kg (co odpowiada dziennej dawce około 50 mg/kg m.c.), począwszy od 10. dnia eksperymentu aż do jego zakończenia (6 miesięcy), obserwowano wyraźny przyrost względnej

masy wątroby. W badaniu histopatologicznym obserwowano pojawianie się komórek jasnych, hipertroficzných, acidofilnych i bazofilnych, których liczba rosła wraz z czasem dawkowania (*Nigam i in. 1982*).

W 2-tygodniowym eksperymencie, w którym szczury Wistar otrzymywały w paszy  $\beta$ - i  $\gamma$ -HCH o stężeniu odpowiadającym dziennej dawce około 60 mg/kg m.c., stwierdzono m.in. makro- i mikroskopowe zmiany w wątrobie. Ich nasilenie było większe dla izomeru  $\beta$ . Zmiany te były typowe dla narażenia zwierząt na insektycydy chlooroorganiczne i poza powiększeniem wątroby obejmowały: hipertrofię hepatocytów, przekrwienie zatokowych naczyń krwionośnych, wakuolizację cytoplazmy oraz pojawianie się ognisk nekrozy. Stwierdzono również zmiany profilu białek osocza (wzrost białka całkowitego, spadek albumin, wzrost globulin) związane z uszkodzeniem czynności wątroby (*Srinivasan i in. 1988*). Obserwowano również wzrost aktywności wątrobowej glukozy-6-fosfatazy i aldolazy sugerujący zwiększenie tempa utleniania glukozy oraz spadek aktywności wątrobowej glukozy-6-fosfatazy wskazujący na zahamowanie procesu glukoneogenezy. Innymi skutkami narażenia było również zmniejszenie aktywności mitochondrialnej ATP-azy sodowo-potasowej, wapniowej i magnezowej w hepatocytach (niewystępujące w nerkach i mózgu). Obserwowano także zmiany aktywności innych enzymów w wątrobie świadczące o uszkodzeniu tego narządu (wzrost aktywności aminotransferaz, dehydrogenazy bursztynianowej oraz spadek aktywności dehydrogenazy mleczanowej), (*Srinivasan, Radhakrishnamurty 1988*).

W 2-tygodniowym eksperymencie paszowym, szczurom Wistar w wieku: 5, 10, 16 i 33 tygodni i 16 miesięcy podawano  $\beta$ - lub  $\gamma$ -HCH o stężeniu odpowiadającym dawce 60 mg/kg m.c. Obserwowano wzrost względnej masy wątroby odwrotnie proporcjonalny do wieku zwierząt. Nieco silniejsze działanie wywierał izomer  $\beta$ . W grupie szczurów 5- i 10-tygodniowych stwierdzono również zwiększenie zawartości tłuszczu w wątrobie. W tych grupach zaobserwowano dodatkowo niewielki wzrost względnej masy nerek w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Na podstawie tych obserwacji autorzy pracy wnioskuje o większej wrażliwości młodych osobników na toksyczne działanie izomerów HCH, co jest związane z nieukształtowanymi mechanizmami metabolicznymi organizmu (*Srinivasan i in. 1991*).

Szczurom samcom szczepu Wistar przez 7, 15 i 30 dni podawano dożołądkowo techniczny HCH w dawkach 10 i 20 mg/kg m.c. U zwierząt otrzymujących większą dawkę w 7. dniu zaobserwowano zwiększenie aktywności motorycznej, zmiana ta następnie ustępowała. Stwierdzono również spadek aktywności ATP-azy sodowo-potasowej i magnezowej oraz acetylocholinoesterazy. Autorzy podkreślają, że obserwowane objawy są skutkiem naruszenia przez lipofilny związek, jakim jest HCH, równowagi błon fosfolipidowych, których elementami są badane enzymy. Jednym z możliwych mechanizmów powstawania tych zmian może być też generacja aktywnych form tlenu (*Sahoo i in. 1999*).

W pracach przeglądowych (przede wszystkim EHC 1991; FAO/WHO 1990) przedstawiono kilka eksperymentów paszowych toksyczności przewlekłej lindanu, których źródłem są niepublikowane raporty udostępnione Światowej Organizacji Zdrowia przez koncerty chemiczne. Celem tych prac było ustalenie wartości NOAEL. Ich najważniejsze wyniki przedstawiono w tabeli 9.

**Tabela 9.**

**Podsumowanie wyników długoterminowych badań toksyczności lindanu stanowiących podstawę do wyznaczenia wartości NOAEL przez FAO/WHO (z wyłączeniem długoterminowych badań rakotwórczości)**

Gatunek zwierząt	Płeć	Dawki, mg/kg/dzień	Czas trwania	Dawka/skutek	Wartość NOAEL, mg/kg/dzień	Piśmiennictwo
Szczury KFM-Ham	♂	0; 0,02; 0,06; 0,29; 1,55; 7,25	3 mies.	7,25/7,9 – ↓ przyrostu masy ciała 1,55/1,67 i 7,25/7,9 – odwracalna indukcja cytochromu P-450, ↑ względnej masy wątroby i nerek, zmiany histopatologiczne w wątrobie i nerkach	0,3	<i>Suter</i> i in. 1983
	♀	0; 0,02; 0,06; 0,33; 1,67; 7,9				
Szczury Wistar RIV: Tox (C-S)	♂ ♀	0; 0,15; 0,75; 3,8; 19	13 tyg.	19 – ↑ liczby padnięć zwierząt ↓ przyrostu masy ciała, agresywne zachowanie (♀), krwawienie z nosa, zmiany mikro- i makroskopowe wątroby, nerek (♂), nadnerczy (♀), grasicy (♀), jajników (♀), ↓ liczby erytrocytów, ↑ aktywności <i>N</i> -deme-tylazy aminopiryny, ↑ aktywności <i>O</i> -deetylazy etoksyrezorufiny 3,8 – ↓ względnej masy jajników (♀), wątroby (♂), nerek (♂)	0,75	<i>van Velsen</i> i in. 1984
Psy Beagle	♂ ♀	0; 0,83; 1,60; 2,92	2 lata	2,92 – powiększenie i przebarwienie wątroby, krucha struktura narządu, ↑ aktywności alkalicznej fosfatazy	1,6	<i>Rivett</i> i in. 1978

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Dane na temat mutagennego działania technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocyklo-heksanu (HCH), jak również izomerów  $\alpha$  i  $\beta$  są w dostępnym piśmiennictwie nieliczne. Związkiem, który został pod tym względem bardzo dokładnie przebadany, jest, zgodnie z oczekiwaniami – izomer  $\gamma$ -HCH (lindan). Ze względu na niewiele dostępnych danych dotyczących technicznej mieszaniny HCH, w dokumentacji przedstawiono również informacje na temat poszczególnych jego izomerów. Informacje te opracowano na podstawie prac przeglądowych (ATSDR 1999; EHC 1991; EHC 1992; FAO/WHO 1990; IARC 1979; RIVM 1988b), baz danych (IUCALID 2000) oraz publikacji (*Lakkad* i in. 1982; *Shirasu* i in. 1976).

### Działanie mutagenne technicznego HCH

Mieszanina izomerów nie wykazywała aktywności mutagennej w badaniach na szczepach *Bacillus subtilis* H17Rec<sup>+</sup> i M45Rec<sup>-</sup>. Nie obserwowano aberracji chromosomo-

wych w komórkach szpiku myszy i chomików syryjskich narażonych na badany związek. U myszy Swiss, którym przez 4 miesiące lub 6 czy 8 miesięcy podawano w paszy techniczny HCH (o stężeniu 500 mg/kg, równoważnym dziennej dawce około 50 mg/kg m.c.), stwierdzono związaną z dawkowaniem zwiększoną częstość występowania dominujących mutacji letalnych.

### ***Działanie mutagenne $\alpha$ -HCH***

Izomer  $\alpha$ -HCH nie indukował mutacji w testach z użyciem bakterii *Salmonella* Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535 i TA 1537 bez aktywacji metabolicznej i z aktywacją metaboliczną frakcją S9. Nie powodował również mutacji punktowych w drożdżach *Saccharomyces cerevisiae* XV185-14C w obecności i bez aktywacji metabolicznej. Wyniki badań nieplanowej syntezy DNA w hepatocytach szczura były niejednoznaczne.

U szczurów, którym przez 3 tygodnie podawano paszę zawierającą 0,06%  $\alpha$ -HCH (co odpowiada dziennej dawce około 450 mg/kg m.c.), w komórkach mięszu wątroby obserwowano wzrost częstości podziałów mitotycznych. Prawie  $\frac{1}{3}$  komórek miała charakter tetraploidalny.

Wykazano też zdolność  $\alpha$ -HCH do fragmentacji DNA w hodowlach komórkowych ludzkich i szczurzych hepatocytów, a w przypadku hodowli komórek myszy uzyskano wynik ujemny.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na frakcji mikrosomalnej hepatocytów mysich oraz *in vivo* na myszach szczepu HPB wykazano, że izomer  $\alpha$ -HCH (podobnie jak izomer  $\gamma$ ) nie ma zdolności do wiązania się z cząsteczkami DNA oraz białek (Iverson i in. 1984).

### ***Działanie mutagenne $\beta$ -HCH***

Na temat izomeru  $\beta$ -HCH jest najmniej informacji w dostępnym piśmiennictwie. Izomer ten nie indukował mutacji u szczepów *S. Typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535 i TA 1537. W badaniu w warunkach *in vivo* na szczurach izomer ten powodował zaburzenia metafazy w procesie podziału komórek szpiku kostnego. Nie powodował mutacji w komórkach korzeni cebuli (*Allium cepa* L.).

### ***Działanie mutagenne $\gamma$ -HCH***

Związek  $\gamma$ -HCH był dokładnie przebadany w zakresie zdolności indukowania mutacji u bakterii, również w teście gospodarza pośredniego (m.in. różne szczepy *S. Typhimurium*, *Serratia marcescens*) i hodowli komórek ssaków z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej oraz zdolności do wywoływania recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią na muszce owocowej (*Drosophila melanogaster*). Wszyscy badacze uzyskiwali wyniki ujemne.

W badaniach na hodowlach komórkowych (m.in. komórek jajnika chomika chińskiego)  $\gamma$ -HCH nie wykazywał zdolności do indukowania aberracji chromosomowych ani wymiany chromatyd siostrzanych (również w badaniach w warunkach *in vivo*). Nie wywoływał także nieplanowej syntezy DNA w badaniach na hodowlach komórkowych m.in. ludzkich fibroblastów SV-40 ani pierwotnych hepatocytów szczura. Stwierdzono, że lindan powodował niewielki wzrost częstości pęknięć chromatyd w badaniu na fibroblastach chomika chińskiego.

W badaniach z użyciem komórek korzeni cebuli (*Allium cepa* L.) zaobserwowano, że lindan wykazuje działanie zbliżone do kolchicyny, tj. zatrzymuje mitozę w metafazie.

W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vivo* uzyskano ujemne wyniki w teście mikrojądrowym u myszy narażonych na działanie tego izomeru podawanego dożołądkowo. Również badania zdolności lindanu do indukcji dominujących mutacji letalnych u szczurów przyniosły wyniki ujemne.

Ogólnie można stwierdzić, że mieszanina izomerów HCH nie wykazuje działania mutagennego i genotoksycznego, chociaż jest to oparte w dużym stopniu na wynikach badań lindanu. Takie jest również stanowisko ekspertów WHO i FAO.

## Działanie rakotwórcze

### *Działanie rakotwórcze na ludzi*

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych dotyczących związku między narażeniem na 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksan (HCH) bądź jego izomerów a ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej. Istnieją doniesienia, pochodzące przede wszystkim z okresu między 1950 r. a początkiem lat 70., w których z pojedynczymi przypadkami narażenia na HCH wiązano występowanie dyskrazji i anemii aplastycznej oraz białaczki. Eksperti WHO uznali jednak, m.in. na podstawie późniejszych, dobrze udokumentowanych wyników badań populacji narażonych zawodowo (*Brassow* i in. 1981; *Herbst* 1976; *Kashyap* 1986; *Nigam* i in. 1993; *Samuels, Milby* 1971), że nie istnieją obiektywne dowody świadczące o rakotwórczym działaniu technicznego HCH (ani lindanu) na człowieka (EHC 1991; IARC 1987; 1974; 1979). Doniesienie pochodzące z 1990 r., w którym opisano przypadek 12-letniego chłopca, u którego 2 ÷ 3 miesiące po fumigacji domu lindanem pojawiły się objawy anemii plastykowej, nie może zmienić powyższej oceny. Sami autorzy stwierdzili, na podstawie znajomości mechanizmów działania lindanu, że mógł to być prawdopodobnie rzadki przypadek idiosynkrazji (*Rugman, Cosstick* 1990).

### *Działanie rakotwórcze na zwierzęta*

W długoterminowych badaniach toksyczności technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) i jego pojedynczych izomerów przeprowadzonych na szczurach szczepu Wistar (dawki w paszy około 0,8 ÷ 60 mg/kg m.c., dla lindanu 0,4 ÷ 120 mg/kg m.c.) nie stwierdzono wzrostu częstości występowania nowotworów (*Fitzhugh* i in. 1950). Należy jednak zwrócić uwagę, że nie były to klasyczne badania nad rakotwórczością związku i jedynie część zwierząt poddawano szczegółowej sekcji.

W doświadczeniu *Goto* i in. (1972) po 20 myszy samców szczepu ICR-JCL/grupę otrzymywało w paszy techniczny HCH oraz pojedyncze izomery:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -HCH lub mieszaninę izomerów  $\delta$  i  $\epsilon$  o stężeniu odpowiadającym dawce około 60 mg/kg m.c. Po 26. tygodniach makroskopowo stwierdzono obecność guzków w wątrobie u zwierząt otrzymujących: techniczny HCH, izomery  $\alpha$  i  $\gamma$  oraz mieszaninę izomerów  $\delta$  i  $\epsilon$ . W badaniach histopatologicznych opisano je jako łagodne zmiany nowotworowe wątroby. Na podstawie wyników tych badań uznano, że myszy są najbardziej wrażliwe na rakotwórcze działanie izomeru  $\alpha$ -uHCH (*Reuber* 1980).

Samce myszy szczepu dd (po 20 na grupę) otrzymywały w paszy techniczny HCH o stężeniach odpowiadających dawkom około: 0,7; 7 lub 70 mg/kg m.c. Po 24 tygodniach zwierzęta poddano sekcji. Na podstawie wyników badań histopatologicznych stwierdzono nowotwory wątroby u wszystkich zwierząt otrzymujących największą dawkę, natomiast w grupach otrzymujących mniejsze dawki oraz w grupie kontrolnej nie stwierdzono żadnego przypadku raka (*Nagasaki* i in. 1971; 1972).

W kolejnym doświadczeniu paszowym, samce i samice myszy szczepu dd otrzymywały techniczny HCH lub pojedyncze izomery  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ -HCH w dawkach około: 10; 30 lub 60 mg/kg m.c. (Hanada i in. 1973). Po 32 tygodniach narażenia i 5 ÷ 6 tygodniach podawania diety kontrolnej (nie zawierającej HCH) oceniano występowanie nowotworów. U zwierząt otrzymujących średnią i największą dawkę technicznego HCH i izomeru  $\alpha$  stwierdzono wyraźne zwiększenie częstości występowania raka wątroby, przy czym wielkość guzków (od 2 do 11 mm) była zależna od wielkości dawkowania. Samce były bardziej wrażliwe na rakotwórcze działanie HCH niż samice. Izomer  $\gamma$  powodował zmiany nowotworowe w wątrobie jedynie po największych dawkach, natomiast u zwierząt otrzymujących w paszy izomer  $\beta$  oraz u zwierząt z grupy kontrolnej nie zanotowano przypadków raka wątroby. Histopatologicznie zmiany nowotworowe przypominały te, które były wywoływane u myszy przez tetrachlorek węgla oraz barwniki azowe (Reuber 1980). Wyniki opisanego eksperymentu przedstawiono w tabeli 10. Na podstawie wyników pracy Iverson i in. (1984) wydaje się, że rakotwórcze działanie izomeru  $\alpha$ -HCH wynika z innych mechanizmów działania niż genotoksyczne.

**Tabela 10.**

**Liczba myszy, u których stwierdzono nowotwory wątroby po 32 tygodniach narażenia na różne poziomy technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) i jego izomerów (wg Hanada i in. 1973)**

Dawkowanie, mg/kg	Płeć	Grupa kontrolna	Techniczny HCH	$\alpha$ -HCH	$\beta$ -HCH	$\gamma$ -HCH
0	♂	0/14	–	–	–	–
	+	0/15	–	–	–	–
10	♂	–	0/10	1/8	0/9	0/10
	+	–	0/8	0/8	0/9	0/8
30	♂	–	4/4	7/7	0/8	0/9
	+	–	3/5	2/3	0/8	0/7
60	♂	–	4/4	7/7	0/8	¾
	+	–	5/5	6/8	0/4	1/3

Pierwsze znane długoterminowe badania kancerogenności technicznego HCH na myszach (szczep Swiss) zostały opisane w 1979 r. (Kashyap 1979). Po 30 samców i samic otrzymywało techniczny HCH wg trzech schematów: wraz z dietą (stężenie odpowiadające dawce około 7,5 mg/kg m.c.), sondą do żołądka (10 mg/kg m.c.) lub dermalnie (0,25 mg/zwierzę/2 razy w tygodniu). Zwierzęta były poddane obserwacji przez czas trwania eksperymentu, a po 80 tygodniach zwierzęta, które przeżyły (około 50%), zabijano i poddawano dokładnym badaniom. Częstość występowania nowotworów u zwierząt, którym HCH podawano w paszy i dożołądkowo, była znamiennej większa niż w grupie odniesienia. W grupie narażonej dermalnie również obserwowano większą, statystycznie nieistotną liczbę nowotworów. Wśród zmian dominowały nowotwory wątroby (występowały one częściej u samców niż u samic) oraz tkanki siatkowej węzłów chłonnych (częściej u samic). Wyniki doświadczenia przedstawiono w tabeli 11.



**Tabela 11.**

**Przypadki nowotworów u myszy w długoterminowych badaniach rakotwórczości technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (wg *Kashyap* 1979)**

Sposób narażenia	Płeć	Liczba zwierząt	Liczba zwierząt z nowotworami		Liczba zwierząt z nowotworami:								
					płuc		siateczki węzłów chłonnych, chłoniaki, białaczki		wątroby		inne		
			N	%	n	%	N	%	N	%	n	%	
Grupa kontrolna	♂	25	9	14	36	2	8	2	8	4	16	1 <sup>a</sup>	4
	♀	26	5		19	1	4	3	12	1	4	0	0
Z diety	♂	23	22	43	96	1	4	3	13	16	70	2 <sup>b</sup>	9
	♀	25	21		84	0	0	12	48	9	36	0	0
Dożołądkowo	♂	26	17	33	65	2	8	2	8	12	46	1 <sup>c</sup>	4
	♀	28	16		57	2	7	6	21	7	25	1 <sup>c</sup>	4
Termalnie	♂	25	11	18	44	1	4	3	12	5	20	2 <sup>d</sup>	8
	♀	18	7		39	0	0	4	22	3	17	0	0

<sup>a</sup> – gruczolak nerek; <sup>b</sup> – gruczolak nerek, polipy jelita; <sup>c</sup> – kostniak, gruczolak szyjki macicy;

<sup>d</sup> – gruczolak nerek, kostniak.

W innym długoterminowym doświadczeniu, samcom i samicom myszy (szcypy Swiss i BALB/c), szczurów Wistar i chomików syryjskich podawano techniczny HCH w paszy (stężenie równe 500 mg/kg, co dla poszczególnych gatunków zwierząt odpowiada dawkom około: 50; 60 i 40 mg/kg m.c.). U żadnego ze szczurów i chomików syryjskich w czasie 2,5-letniego podawania HCH nie stwierdzono występowania zmian patologicznych (w tym nowotworowych), z wyjątkiem zwiększenia względnej masy wątroby. Myszy (a szczególnie samce) obu szczepów okazały się wrażliwe na kancerogenne działanie badanego związku, które było ograniczone wyłącznie do wątroby. W badaniach histopatologicznych pojawiające się około 8 ÷ 11 miesiąca życia zmiany określano jako łagodne guzki gruczolakowate, natomiast w późniejszym okresie jako gruczolaki i rak wątroby. Między 12. a 14. miesiącem życia nowotwory wątroby występowały u wszystkich samców myszy Swiss i wszystkich zwierząt szczepu BALB/c (*Munir* i in. 1983).

W 1987 r. grupa heksachlorocykloheksanów (w tym techniczny HCH) została zaklasyfikowana przez IARC do grupy 2B (IARC 1987). Uznano, że nie ma wystarczających dowodów rakotwórczego działania tej grupy związków u człowieka, natomiast w odniesieniu do zwierząt laboratoryjnych są one dostateczne (dla technicznego HCH oraz izomeru  $\alpha$ ) bądź ograniczone (dla izomerów  $\beta$  i  $\gamma$ ). Jest to zgodne z opinią, że spośród izomerów wchodzących w skład technicznego HCH, najsilniejsze działanie kancerogenne wywiera izomer  $\alpha$  (Handbook... 1991).

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

U 54 mężczyzn (średni wiek 40 lat) zatrudnionych średnio przez 8 lat przy produkcji lindanu, z których niektórzy byli również narażeni na inne izomery technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH), wykazano znamienne podwyższony, w porównaniu z grupą kontrolną, poziom hormonu luteinizującego. Średni poziom

hormonu folikulotropowego był nieco podwyższony, a testosteronu nieco niższy, lecz różnice te nie były istotne statystycznie. Autorzy sugerują, że obserwowane zmiany mogą być skutkiem aktywacji przez HCH oksydaz o mieszanej funkcji związanych z cytochromem P-450, co w konsekwencji może prowadzić do zmiany tempa i kierunków metabolizmu hormonów (Tomczak i in. 1981).

Siddiqui i in. (2003) badali związek między środowiskowym narażeniem kobiet na DDT i HCH a występowaniem małej masy urodzeniowej noworodków. Badania prowadzono w Indiach, gdzie wciąż stosuje się HCH (techniczny oraz lindan). Brało w nich udział 30 kobiet z grupy badanej (u których stwierdzono opóźniony rozwój płodu) i 24 z grupy kontrolnej. Analiza wielowymiarowej regresji logistycznej uwzględniająca zakłócający wpływ czasu trwania ciąży i wieku matek wykazała, że istniał statystycznie znamienny związek ( $p < 0,05$ ) między stężeniami  $\alpha$ ,  $\delta$  i  $\gamma$  oraz całkowitego HCH we krwi matki, a także  $\gamma$ ,  $\delta$  i całkowitego HCH we krwi pępowinowej a zwiększonym ryzykiem opóźnionego rozwoju płodu. Wartości ilorazów szans (OR, *odds ratio*) wynosiły  $1,07 \div 1,61$ .

Badania dotyczące wpływu HCH na rozrodczość zwierząt doświadczalnych dotyczyły przede wszystkim męskiego układu rozrodczego.

U szczurów samców otrzymujących przez całe życie w paszy techniczny HCH (około 60 mg/kg m.c.) stwierdzono zmniejszenie się masy jąder. Zmiany mikroskopowe autorzy określili jako atrofię jąder (Fitzhugh i in. 1950). U szczurów otrzymujących przez 90 dni dożołądkowo techniczny HCH w dawkach 5 lub 25 mg/kg m.c. nie zaobserwowano, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej, zmiany masy jąder (Dikshith i in. 1991b). W rocznym doświadczeniu paszowym dawki technicznego HCH około 20 lub 40 mg/kg m.c. wywoływały nekrozę i degeneracyjne zmiany w kanalikach nasiennych jąder szczurów. W grupie zwierząt otrzymujących mniejsze dawki (od 2 mg/kg m.c.) nie zaobserwowano toksycznego działania związku na jądra (Dikshith i in. 1991a).

Podawanie szczurom w różnym wieku (5-, 10- i 16-tygodniowym oraz 32-tygodniowym i 16-miesięcznym przez 2 tygodnie osobno izomerów  $\beta$  i  $\gamma$ -HCH w paszy (dawka około 60 mg/kg m.c.) również nie wywołało takich zmian (Srinivasan i in. 1991). W późniejszej pracy tego samego zespołu naukowców (Srinivasan i in. 1988) podawanie przez 2 tygodnie młodym szczurom Wistar w paszy izomerów  $\beta$  i  $\gamma$ -HCH (w dawkach około 60 mg/kg m.c.) spowodowało uszkodzenie jąder. Stwierdzono u zwierząt m.in.: zmniejszenie średnicy nasieniowodów i ich atrofię, a w świetle kanalików nasiennych obserwowano obumarłe spermatogonia oraz brak spermatyd. Przestrzeń śródmiąższowa była powiększona i wypełniona płynem obrzękowym i szczątkami rozpadłych komórek. Zmiany te były bardziej nasilone w grupie szczurów, którym podawano izomer  $\beta$ .

Szczury samce szczepu Wistar CFT przez 90 dni otrzymywały w paszy techniczny HCH o stężeniach odpowiadających dawkom około: 8; 56 lub 112 mg/kg m.c. Po zakończeniu eksperymentu, w grupie o największym narażeniu stwierdzono: wyraźną atrofię jąder, zmniejszenie średnicy kanalików nasiennych, zmniejszenie średnicy komórek Leydiga i zahamowanie spermatogenezy. W badaniach histochemicznych tej grupy zanotowano w komórkach śródmiąższowych jąder: znaczący spadek aktywności  $\Delta^5$  3 $\beta$ -dehydrogenazy hydroksysterydowej, dehydrogenazy 17 $\beta$ -hydroksysterydowej oraz dehydrogenazy 6-fosforanowej sugerujące zahamowanie syntezy hormonów sterydowych w komórkach Leydiga (Shivanandappa, Krishnakumari 1983).

W doświadczeniu Prasad i in. (1995) badano wpływ dermalnego narażenia na techniczny HCH na układ rozrodczy samców szczurów szczepu Wistar. Zwierzęta przez

120 dni otrzymywały dermalnie 50 lub 100 mg HCH rozpuszczonego w acetonie/kg m.c. W czasie trwania doświadczenia u zwierząt nie zaobserwowano objawów toksycznego działania HCH. W badaniach enzymatycznych stwierdzono, że narażenie miało wpływ na aktywność wybranych enzymów wskaźnikowych w jądrach, tj. spadek aktywności dehydrogenazy sorbitolu i dehydrogenazy 6-glukozofosforanowej świadczące o zahamowaniu spermatogenezy i zaburzeń funkcji komórek Leydiga oraz wzrost aktywności  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy i  $\beta$ -glukuronidazy świadczące o zaburzeniach funkcji komórek Sertoliego. Większy poziom narażenia wywołał też istotny, ponad 70-procentowy spadek poziomu testosteronu we krwi w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Zaobserwowano również wyraźny spadek liczebności plemników w najądrzu (ponad 2-krotny w obu grupach) i ruchliwości plemników (około 2 razy w obu grupach) oraz wzrost odsetka nieprawidłowych plemników (do około 50% w obu grupach).

Narażenie ciężarnych samic myszy CD1 na lindan między 9. a 16. dniem ciąży (dawki 15 i 25 mg/kg m.c.) wywołało zaburzenia spermatogenezy w pokoleniu F<sub>1</sub> samców – 60 dni po urodzeniu stwierdzono u nich m.in.: zmniejszenie liczebności plemników, zmiany parametrów biochemicznych oraz zależny od stężenia wzrost częstości nieprawidłowej kondensacji DNA chromatyny jądrowej stwierdzony testem SCSA. W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Większość obserwowanych zmian była przejściowa i wracała do normy 40 dni później (Traina i in. 2003).

W innej pracy, w której badano wpływ prenatalnego narażenia na lindan na funkcje rozrodcze samców, u dorosłych osobników pokolenia F<sub>1</sub> wykazano m.in. znaczne obniżenie poziomu testosteronu i zmniejszenie popędu płciowego (bez zahamowania płodności), (Dalsenter i in. 1997a). Podanie lindanu (6 mg/kg m.c.) karmiącym samicom szczurów wywołało zbliżone skutki działania u ich dorosłego potomstwa (samce pokolenia F<sub>1</sub>), (Dalsenter i in. 1997b).

Samcom myszy Swiss podawano paszę zawierającą techniczny HCH (500 mg/kg, co odpowiada dawce około 50 mg/kg m.c.). Narażenie trwało przez 4 miesiące oraz przez 6 i 8 miesięcy. Po zakończeniu narażenia zwierzęta kojarzono z samicami przez 8 tygodni z tygodniowymi przerwami. Samice, po stwierdzeniu ciąży, oddzielano od samców i dekapitowano 11 ÷ 13 dni później. Stwierdzono, że indeks płodności samców narażanych na HCH wynosił, w zależności od czasu narażenia, 30 ÷ 46% w porównaniu do 96,9% w grupie kontrolnej. U samic kojarzonych z samcami narażonymi na HCH wyraźnie wzrosła liczba martwych implantacji, wyraźny był też skutek czasu narażenia (dla grupy odniesienia: 4 miesiące oraz 6 i 8 miesięcy, odpowiednio:  $0,33 \pm 0,5$ ;  $1,46 \pm 1,32$ ;  $1,64 \pm 1,2$  i  $1,86 \pm 0,91$ ,  $p < 0,01$ ), co stanowi bezpośredni dowód na indukowanie przez techniczny HCH u samców myszy dominujących mutacji letalnych. W miotach samic zapłodnionych przez narażone samce statystycznie istotnie zmalała liczba żywych płodów (dla grupy odniesienia: 4 miesiące oraz 6 i 8 miesięcy, odpowiednio:  $7,46 \pm 1,19$ ;  $5,91 \pm 2,29$ ;  $5,59 \pm 1,59$  i  $5,06 \pm 2,1$ ,  $p < 0,01$ ), (Lakkad i in. 1982).

Przegląd piśmiennictwa dostarcza wielu przykładów badań, w których badano fetotoxyczny i teratogeny potencjał działania technicznego heksachlorocykloheksanu na zwierzęta doświadczalne.

Ciężarne myszy Swiss otrzymywały w 9. dniu ciąży jednorazowo sondą do żołądka techniczny HCH w dawkach: 5; 25; 50; 100 lub 200 mg/kg m.c. W 18. dniu ciąży zwierzęta dekapitowano i analizie poddawano m.in. liczbę implantacji, resorpcji, żywych płodów, a także obecność ewentualnych deformacji. Najsilniejsze działanie fetotoxyczne stwierdzono w grupach samic otrzymujących dwie największe dawki, gdzie odsetek resorpcji wyniósł 100%. Dawki te były jednak toksyczne dla samic, u których

istotnie zmniejszył się przyrost masy ciała. Spadek liczebności miotów był widoczny już po dawce 50 mg/kg m.c. Resorpcje pojawiły się w miotach jednej samicy narażonej na związek o najmniejszym stężeniu, natomiast w grupie, która otrzymała dawkę 25 mg/kg m.c., miały one miejsce już w przypadku 5 z 6 miotów. Niezależnie od grupy dawkowania masy żywych płodów nie wykazywały różnic. U płodów nie stwierdzono deformacji (m.in. podniebienia, łap, ogona czy mózgu) ani zaburzeń kostnienia szkieletu (*Dikshith i in. 1990*).

W późniejszym doświadczeniu (*Srivastava, Raizada 1993*) techniczny HCH podawano ciężarnym samicom myszy szczepu Swiss między 2. i 6. dniem ciąży (przed zagnieżdżeniem się zapłodnionego jaja) oraz między 6. i 12. dniem ciąży (po zagnieżdżeniu się zapłodnionego jaja). Dawki substancji wynosiły: 0; 5; 25 i 50 mg/kg m.c. Po 18 dniach zwierzęta dekapitowano i oceniano wpływ HCH na płody. Jedynym obserwowanym skutkiem działania toksycznego na samice był spadek tempa przyrostu masy ciała u samic z grup narażonych na dawki 25 i 50 mg HCH/kg m.c. po zagnieżdżeniu się jaja. Niezależnie od poziomu narażenia w żadnym z miotów samic narażonych na HCH w różnym okresie ciąży nie stwierdzono zmian całkowitej liczby implantacji, liczby implantacji/samicę czy masy żywych płodów. Nie stwierdzono także występowania deformacji płodów i zaburzeń kostnienia szkieletu. W grupie narażonej na HCH we wcześniejszym etapie ciąży, niezależnie od poziomu dawkowania, nie było też różnic w liczbie resorpcji. Jedynie u 2 z 9 płodów jednej z samic, której podawano największą dawkę HCH, obserwowano podskórne krwawienie. U samic, którym HCH podawano między 6. a 12. dniem ciąży, dawka 25 mg/kg była już fetotoksyczna – u samic z tej grupy stwierdzono: zmniejszenie się liczby żywych płodów, zwiększenie liczby miotów z resorpcjami oraz całkowitej liczby resorpcji. W grupie o największym narażeniu resorpcji uległo aż 55% zarodków i obserwowano w niej przypadki podskórnych krwawień u płodów. W badaniach histopatologicznych we wszystkich grupach nie stwierdzono istnienia żadnych zmian w wątrobie płodów.

W trzypokoleniowych badaniach, które miały na celu m.in. określenie wpływu technicznego HCH na rozrodczość szczurów szczepu *Druckrey*, badany związek podawano zwierzętom obu płci w paszy o stężeniach odpowiadających dawkom około 10 lub 20 mg/kg m.c. przez 60 dni przed połączeniem samców i samic pokolenia P<sub>0</sub>, F<sub>1B</sub> oraz F<sub>2B</sub>. Nie stwierdzono, aby techniczny HCH negatywnie wpływał na rozrodczość, a ponadto nie zaobserwowano embriotoksycznego i teratogennego działania badanego związku u żadnego z pokoleń (*Srivastava, Raizada 2000*).

Ogólnie, jak podkreślają wszyscy autorzy, także autorzy poważnych prac przeglądowych, zarówno techniczny HCH, jak i jego izomery, nie wykazują działania teratogennego, a działanie embrio- i fetotoksyczne obserwuje się po podaniu dawek toksycznych dla matek. Z dostępnych danych wynika jednak, że narażenie na HCH może mieć wpływ na funkcje rozrodcze, przede wszystkim samców. W niemieckiej klasyfikacji (DFG 2004) lindan zalicza się do grupy C, tj. substancji niepowodujących toksycznego działania na zarodek lub płód po narażeniu na związek o stężeniu poniżej wartości NDS.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Izomery 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) wchodzące w skład produktu technicznego szybko wchłaniają się do organizmu przez układ oddechowy (w postaci

par i pyłów) oraz z przewodu pokarmowego i przez skórę. Jak wspomniano wcześniej, zarówno o toksyczności, jak i tempie wchłaniania HCH w znacznym stopniu decyduje nośnik (ATSDR 1999; EHC 1991; 1992; Handbook... 1991; RIVM 1988b). Po jednorazowym dożołądkowym podaniu szczurom technicznego HCH w dawkach od 30 do 120 mg/kg m.c. wchłonięciu uległo 98,5% związku w ciągu 4 dni (Handbook... 1991). Izomer  $\delta$  podany dożołądkowo wchłaniał się u szczurów i myszy odpowiednio w 92 i 95% (RIVM 1988b). O wchłanianiu izomerów HCH przez ludzi drogą oddechową (oraz przez skórę) świadczą znacznie większe, w porównaniu z grupą kontrolną, stężenia tych związków stwierdzone w osoczu osób narażonych zawodowo na techniczny HCH (Baumann i in. 1980; Chattopadhyay i in. 1988; Kashyap 1986; Nigam i in. 1986; 1993). Przykłady ostrych zatruc HCH (przede wszystkim lindanem) zarówno drogą pokarmową, jak i po zastosowaniu różnego rodzaju kremów, lotionów czy szamponów, a także szybkie występowanie objawów po zatruciu świadczą o szybkim i wydajnym wchłanianiu HCH przez ludzi (ATSDR 1999; EHC 1991).

Izomery HCH po wchłonięciu są rozmieszczane we wszystkich organach i tkankach ludzi i zwierząt doświadczalnych. Ze względu na różnice właściwości fizykochemicznych i różną podatność na uleganie przemianom metabolicznym, poszczególne izomery wykazują różny profil rozmieszczenia. Ogólną jednak zasadą jest to, że wszystkie izomery HCH wykazują największe powinowactwo do tkanki tłuszczowej (Handbook... 1991; RIVM 1988b).

W przypadku ludzi narażonych na działanie technicznego HCH, możliwe jest, z oczywistych względów, ustalenie poziomów poszczególnych izomerów tylko we krwi (osoczu) oraz w ograniczonych przypadkach w tkance tłuszczowej. Uzyskiwane w ten sposób informacje z pewnością dostarczają danych na temat trwałości i zdolności do biokumulacji izomerów HCH w organizmie człowieka. Fakt, że izomer  $\beta$  występuje zawsze w najwyższych stężeniach, pomimo że stanowi zaledwie około 10% technicznego HCH, świadczy o jego wyjątkowej trwałości (persystencji). Pozostałe izomery, a zwłaszcza dominujący w produkcji technicznym izomer  $\alpha$ , występują w znacznie mniejszych stężeniach. Szczegółowe dane dotyczące poziomów izomerów HCH w osoczu krwi i tkance tłuszczowej osób narażonych zawodowo przedstawiono w tabelach 12. i 13.

**Tabela 12.**

**Stężenia izomerów 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu w osoczu osób narażonych zawodowo przy produkcji, konfencjonowaniu i formulacji technicznego HCH oraz lindanu, w  $\mu\text{g/l}$  osocza**

Rodzaj zatrudnienia	N	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$	Piśmiennictwo
Synteza technicznego HCH	18	79,5	144,5	20,4	n.b. <sup>a</sup>	Baumann i in. 1980
Ekstrakcja $\alpha$ -HCH	7	116,8	245,6	35,5	n.b. <sup>a</sup>	
Dekompozycja $\alpha$ -HCH	11	56,2	344,2	12,3	n.b. <sup>a</sup>	
Oczyszczanie $\gamma$ -HCH	21	52,5	130,5	64,3	n.b. <sup>a</sup>	
Wszyscy pracownicy	57	69,6	190,3	36,9	n.b. <sup>a</sup>	
Grupa kontrolna	14	22,1	28,5	0,7	< g.w. <sup>b</sup>	Nigam i in. 1986; Kashyap 1986
Czasowo narażeni (np. pracownicy pomocniczy, serwis)	19	21,8	97,2	22,7	2,1	
Produkcja (synteza)	26	41,2	206,7	16	1,7	

cd. tab. 12.

Rodzaj zatrudnienia	N	A	$\beta$	$\gamma$	$\Delta$	Piśmiennictwo
Konfekcjonowanie/formulacja	19	100	413,1	57,1	41,3	<i>Nigam i in.</i> 1986; <i>Kashyap</i> 1986
Produkcja (synteza)	21	~ 40 <sup>c</sup>	~ 200 <sup>c</sup>	~ 15 <sup>c</sup>	n.b. <sup>a</sup>	<i>Chattopadhyay i in.</i> 1988 <sup>c</sup>
Konfekcjonowanie/formulacja	24	~ 75 <sup>c</sup>	~ 380 <sup>c</sup>	~ 40 <sup>c</sup>	n.b. <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> – n.b. – nie badano; <sup>b</sup> – g.w. – granica wykrywalności; <sup>c</sup> – wartości oszacowane na podstawie wykresu słupkowego.

**Tabela 13.**

**Stężenie izomerów 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu w tkance tłuszczowej osób narażonych zawodowo na heksachlorocykloheksan, w mg/kg tłuszczu (wg *Baumann i in.* 1980)**

Izomer	Grupa kontrolna (n = 3)	Narażeni zawodowo (n = 8)	
	zakres stężeń	zakres stężeń	średnie stężenie ± SD
A	0,01 ÷ 0,2	1 ÷ 15	5,8 ± 5,0
B	0,3 ÷ 2,4	18 ÷ 103	45,6 ± 24,4
Γ	g.w. <sup>a</sup> – 0,1	g.w. <sup>a</sup> – 11	3,1 ± 3,1

<sup>a</sup> – g.w. – granica wykrywalności.

Ponadto, powszechnie znany fakt wykrywania izomeru  $\beta$ -HCH praktycznie we wszystkich rodzajach próbek biologicznych (zwłaszcza o dużej zawartości tłuszczu) pochodzących ze wszystkich części świata świadczy o jego wyjątkowej trwałości.

Chociaż wyniki doświadczeń prowadzonych na zwierzętach, w których badano dystrybucję tkankową HCH po jego podaniu *p.o.*, nie zawsze są spójne, to jednak zawsze depozyty HCH są największe w tkance tłuszczowej (m.in. ATSDR 1999; *Dikshith i in.* 1991a; 1991b; *Fitzhugh i in.* 1950; *Srinivasan, Radhakrishnamurty* 1983).

Według *Srinivasan i Radhakrishnamurty* (1983) powinowactwo izomerów  $\beta$  i  $\gamma$  do różnych tkanek i narządów przedstawia się następująco:

- $\beta$ -HCH – tkanka tłuszczowa > nerki > płuca > wątroba > tkanka mięśniowa > serce > śledziona > mózg > krew
- $\gamma$ -HCH – tkanka tłuszczowa > mózg > nerki > tkanka mięśniowa > płuca > serce > śledziona > wątroba > krew.

Stopień kumulacji i stężenia są większe dla izomeru  $\beta$ , z wyjątkiem mózgu, w którym  $\gamma$ -HCH osiąga wyższe poziomy. Czas trwania narażenia znacznie bardziej wpływa na kumulację izomeru  $\beta$  niż  $\gamma$ .

W badaniach *Fitzhugh i in.* (1950) zdolność do kumulacji dla poszczególnych izomerów i narządów była następująca:  $\beta > \alpha > \gamma$  oraz tkanka tłuszczowa > nerki > mózg > mięśnie > wątroba.

U szczurów, którym przez rok podawano w paszy różne dawki technicznego HCH (od 0,04 do 40 mg/kg m.c.), największe stężenia sumy oraz pojedynczych izomerów  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  oznaczano w tkance tłuszczowej, a najmniejsze zawsze we krwi. Powinowactwo HCH do pozostałych badanych narządów było zależne od dawkowania – dla

grup narażonych na dawki: 0,04; 0,4 lub 2 oraz dawki: 20 lub 40 mg/kg m.c. było następujące: wątroba > mózg > nerki > jądra oraz nerki > jądra = wątroba > mózg. Izomerem o największym stężeniu stwierdzanym niezależnie od poziomu dawkowania i tkanki/narządu (z jednym wyjątkiem) był izomer  $\alpha$ . W doświadczeniu tym kumulację izomeru  $\beta$  zaobserwowano dopiero po dwóch największych poziomach narażenia, a jego stężenie w tkance tłuszczowej zwierząt z grupy dawkowania 40 mg/kg m.c. było nawet nieco większe niż izomeru  $\alpha$  (Dikshith i in. 1991a).

Jednorazowe podanie samicom myszy technicznego HCH spowodowało zależną od dawki kumulację izomerów HCH, których stężenia analizowano 9 dni później. W zbadanych próbkach wątroby i tkanki tłuszczowej dominował izomer  $\beta$ , natomiast we krwi i mózgu stwierdzono największe stężenie izomeru  $\alpha$ . Tkankowe depozyty HCH były największe w tłuszczu, a następnie w: mózgu, wątrobie i krwi. Profil stężeń izomerów HCH w poszczególnych tkankach był nieco inny w przypadku grupy ciężarnych myszy. Przede wszystkim tkankowe depozyty HCH były w tym przypadku znacznie mniejsze, na co mógł mieć wpływ zmieniony w wyniku ciąży metabolizm. Z wyjątkiem izomeru  $\beta$ -HCH dominującego w mózgu i tłuszczu samic narażonych na większe dawki HCH, u ciężarnych samic generalnie we wszystkich tkankach i narządach wykrywano największe stężenia izomeru  $\alpha$  (Dikshith i in. 1990).

W doświadczeniu na szczurach, którym jednorazowo podawano techniczny HCH (40 mg/kg m.c.), wykazano, że narządowa dystrybucja poszczególnych izomerów może się różnić zależnie od wieku zwierząt. I tak, dla izomeru  $\alpha$ -HCH maleje z wiekiem w przypadku wątroby, dla izomeru  $\beta$ -HCH zwiększa się z wiekiem w przypadku serca, natomiast dla lindanu rośnie z wiekiem w przypadku wątroby i maleje w przypadku nerek i mózgu (Siddiqui i in. 1996).

W wyniku dermalnego narażenia szczurów na techniczny HCH, w jądrach i nasieniu samców stwierdzono największe stężenie izomeru  $\beta$  i kolejno:  $\gamma$ ,  $\alpha$  i  $\delta$ . Wielkość stężeń była związana z poziomem dawkowania (Prasad i in. 1995).

Po dożołądkowym podaniu technicznego HCH ciężarnym samicom myszy Swiss (między 2. a 6. lub 6. a 12. dniem ciąży), największe stężenia związku (oznaczonego jako suma izomerów) stwierdzono w tkance tłuszczowej, a następnie w mózgu, wątrobie i krwi, po zdekapitowaniu zwierząt w 18. dniu ciąży. Około rząd wielkości mniejsze, w porównaniu z tłuszczem, stężenia HCH wykrywano w łożysku. Zbliżone stężenie HCH oznaczono w mózgu płodów, których matkom podano HCH w późniejszym okresie ciąży. Ponadto, śladowe poziomy HCH były obecne również w płynie owodniowym i wątrobie płodów (Srivastawa, Raizada 1993).

W płynie owodniowym, łożysku oraz mózgu i wątrobie płodów matek, którym w 9. dniu ciąży jednorazowo podano techniczny HCH, dominującym izomerem był izomer  $\alpha$ . Jego zaskakująco duże stężenie oznaczono w mózgach płodów – było ono nieco większe niż w mózgach matek. Również stosunkowo duże stężenie HCH stwierdzono w ubogim w lipidy łożysku (Dikshith i in. 1990).

Po jednorazowym podaniu lindanu karmiącym samicom szczura, 24 h później zbadano jego poziom w różnych narządach osesków. Zgodnie z oczekiwaniami, największe stężenia lindanu oznaczono w wątrobie i nerkach, natomiast mniejsze, ale jedynie o połowę, w mózgu i jądrach (Dalsenter i in. 1997b).

W badaniach Kumar i in. (1998) po dermalnym narażeniu szczurów na techniczny HCH, izomerem, który w największym stopniu kumulował się w mózgu, był izomer  $\alpha$ . Autorzy stwierdzili również różnice w rozmieszczeniu heksachlorocykloheksanu w poszczególnych częściach mózgu – zaobserwowano jego większe stężenia w: prążkowiu, podwzgórz, hipokampie i śródmózgowiu, w porównaniu z mózdzkiem i korą mózgową.

Po dożołądkowym podaniu szczurom 8 mg lindanu, z którego część była znakowana izomerem węgla  $^{14}\text{C}$ , po 4 i 8 h największą radioaktywność zmierzono, w kolejności, w: tkance tłuszczowej, nerkach, wątrobie, nadnerczach, jądrach, sercu, płucach, śledzionie i mózgu (Sulik i in. 1988).

Podsumowując, izomery heksachlorocykloheksanu dobrze wchłaniają się zarówno z przewodu pokarmowego, jak i przez skórę oraz płuca. Podstawowymi kierunkami ich dystrybucji są: tkanka tłuszczowa, wątroba (metabolizm) i nerki (wydalanie). Izomer  $\beta$  charakteryzuje się dużą trwałością i zdolnością do biokumulacji w tkance tłuszczowej, natomiast pozostałe izomery, tj.:  $\alpha$ ,  $\gamma$  i  $\delta$  ulegają względnie szybkiemu metabolizmowi i wydalaniu z organizmu. Izomery HCH z łatwością przenikają przez łożysko i ulegają dystrybucji w organizmach płodów, a także szybko przedostają się do mleka karmiących samic.

## Metabolizm i wydalanie

Izomerem, którego metabolizm został najlepiej poznany, zarówno w badaniach w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro* jest lindan.

Przemiany metaboliczne lindanu, a także i innych izomerów 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu zachodzą przede wszystkim w wątrobie za pośrednictwem oksydaz o mieszanej funkcji związanych z cytochromem P-450. Lindan jest induktorem niektórych izoform cytochromu P-450 (CYP1A1, CYP2B2, CYP1A2) przez co sam pobudza własną biotransformację. Izomer  $\alpha$  również prawdopodobnie sam stymuluje swój metabolizm i tym, m.in. można tłumaczyć ich znacznie szybsze, w porównaniu z izomerem  $\beta$ , tempo wydalania z organizmów żywych (DECOS 2001; EHC 1991; RIVM 1988b). Chadwick i in. (1981) wykazali, że indukcja wątrobowych enzymów Aroclorem 1254 lub fenobarbitem spowodowała nawet 4-krotne zwiększenie szybkości wydalania metabolitów  $\gamma$ -HCH z moczem. Różnice podatności izomerów HCH na przemiany metaboliczne mogą wynikać z różnej liczby sąsiadujących, przeciwnoległych atomów chloru w cząsteczce heksachlorocykloheksanu ( $\gamma$ -HCH – 2,  $\alpha$ -HCH – 1 i  $\beta$ -HCH – 0), których obecność decyduje o reaktywności (Beurskens i in. 1991).

Chociaż wynikiem wielu badań nad metabolizmem lindanu jest znajomość około 100 produktów jego przemiany, to jednak między autorami poszczególnych prac istnieje wiele niezgodności dotyczących szczegółów biotransformacji. Ogólnie jednak można stwierdzić, że istnieją cztery główne kierunki reakcji metabolicznych heksachlorocykloheksanu:

- I, odwodorowanie do heksachlorocykloheksenu (HCCH)
- II, ochlorowodorowanie do pentachlorocykloheksenu (PCCH)
- III, odchlorowanie do tetrachlorocykloheksenu (TCCH)
- IV, hydroksylacja do heksachlorocykloheksanolu.

Kierunki przemian I, III i IV zachodzą z udziałem cytochromu P-450, natomiast II – przy udziale innych cytozolowych enzymów obecnych w hepatocytach (ATSDR 1999; DECOS 2001; EHC 1991).

Produkt pierwszego, z wymienionych kierunków biotransformacji lindanu – HCCH – ulega następnie aromatyzacji pierścienia i innym przemianom prowadzącym m.in. do powstania penta- i heksachlorobenzenu, reakcji utleniania do heksachlorocykloheksenu i tetrachlorofenoli, które następnie w reakcji II fazy łączą się z resztami kwasu glukuronowego i siarkowego oraz po cyklu reakcji, w tym odchlorowania, tworzy pochodne mono-, di- i trichlorofenylowe z kwasem merkapturowym. Pentachloro-



cykloheksen powstający w drugim typie reakcji ulega dalszej aromatyzacji pierścienia połączonej z utratą chloru, tworząc tri- i tetrachlorobenzeny, które po utlenieniu do fenoli są sprzęgane z kwasem glukuronowym i resztami kwasu siarkowego. Z kolei, tetrachlorocykloheksen w cyklu reakcji odchlorowania, podobnie jak HCCH, tworzy pochodne mono-, di- i trichlorofenyłowe z kwasem merkapturowym. Wreszcie, konsekwencją powstania hydroksyheksachlorocykloheksanu jest kaskada reakcji prowadzących do powstania trichlorofenolu (ATSDR 1999; EHC 1991; Engst i in. 1976; Engst i in. 1979; Fitzloff i in. 1982; Gopaldaswamy, Ayiar 1984; Handbook... 1991; Macholz, Kujawa 1985; RIVM 1988b).

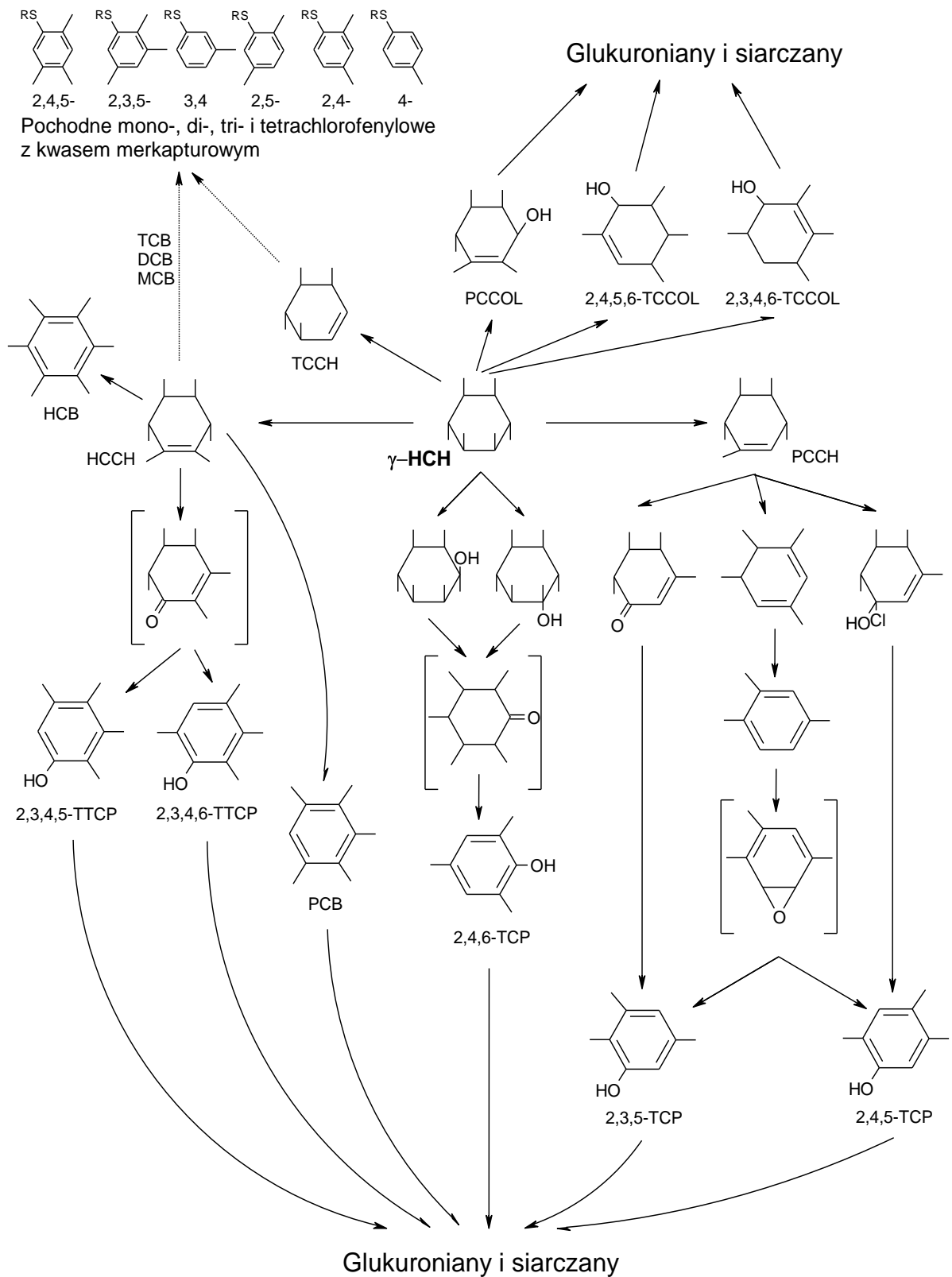
Zidentyfikowano następujące grupy metabolitów heksachlorocykloheksanu:

- cykloalkeny – m.in.: 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheks-1-en (HCCH), 1,3,4,5,6-pentachlorocykloheks-1-en (PCCH), 3,4,5,6-tetrachlorocykloheksen (TCCH), 2,4,5,6-pentachloro-2-cykloheksen-1-ol (PCCOL), 2,3,4,6- i 2,4,5,6-tetrachloro-2-cykloheksen-1-ol (TCCOL)
- chlorobenzeny – m.in.: 1,2,3,4,5,6-heksachlorobenzen (HCB), 1,2,3,4,5-pentachlorobenzen (PCB), 1,2,3,5-, 1,2,4,5- i 1,2,3,4-tetrachlorobenzeny
- chlorofenole – m.in.: pentachlorofenol (PCP), 2,3,4,5-, 2,3,4,6- i 2,3,5,6-tetrachlorofenol (TTCP), 2,3,5-, 2,4,5- i 2,4,6-trichlorofenole (TCP), 2,4-, 2,6- i 3,4-dichlorofenole (DCP)
- połączenia z glutationem – m.in. 2,3- i 2,6-DCP
- glukuronidy – m.in.: PCP, TCCOL, 2,3,4,5-, 2,3,4,6- i 2,3,5,6-TTCP, 2,3,5-, 2,4,5- i 2,4,6-TCP, 2,4-DCP
- połączenia z kwasem siarkowym – m.in.: PCCOL, TCCOL, 2,3,4,5- i 2,3,4,6-TTCP, 2,3,5-, 2,4,5- i 2,4,6-TCP
- połączenia z kwasem merkapturowym – m.in.: 2,3,5- i 2,4,5-TCP, 2,4 i 3,4-DCP i 4-monofenolu.

Ogólny schemat przemian metabolicznych lindanu, opracowany na podstawie licznych prac przeglądowych i doświadczalnych, przedstawiono na rysunku 1.

Należy jednak pamiętać, że międzygatunkowe różnice biotransformacji HCH mogą być znaczne, jak wykazano w badaniach na hodowlach komórkowych hepatocytów człowieka i szczura (Fitzloff i in. 1982). Wydaje się, że kierunki przemian metabolicznych izomeru  $\alpha$ -HCH, które nie są dostatecznie poznane, są zbliżone do lindanu (EHC 1992; Macholz i in. 1982; RIVM 1988b). Metabolizm najtrwalszego izomeru  $\beta$  jest stosunkowo mało poznany. Dominującym metabolitem wykrywanym w moczu i kale szczurów był 2,4,6-trichlorofenol oraz w mniejszych ilościach inne: di-, tri- i tetrachlorofenole (EHC 1991; RIVM 1988b). W przypadku izomeru  $\delta$ , dominującym metabolitem wykrytym w moczu szczurów był 2,4,6-trichlorofenol, w mniejszych ilościach stwierdzono 2,3,4,6-tetrachlorofenol oraz pochodne kwasów chlorofenylosulfonowych (RIVM 1988b).

Jednym z bardziej kontrowersyjnych proponowanych produktów przemiany lindanu jest heksachlorobenzen. Stosując jednak znakowany izotopem węgla  $^{14}\text{C}$  lindan w badaniach na szczurach w warunkach *in vivo*, stwierdzono, że znaczna część izotopu została wbudowana do cząsteczki heksachlorobenzenu. Wcześniejsze podanie zwierzętom Arochloru 2,5-krotnie zwiększyło wydajność tego procesu, natomiast podanie znanego inhibitora cytochromu P-450, tj. SKF 525-A spowodowało całkowite zahamowanie tej reakcji. W procesie aromatyzacji heksachlorocykloheksanu niezbędny jest więc układ oksydaz o mieszaną funkcję związany z cytochromem P-450 (Gopaldaswamy, Ayiar 1984).



**Rys. 1.** Uproszczony schemat metabolizmu  $\gamma$ -heksachlorocykloheksanu u ssaków (opracowano na podstawie: ATSDR 1999; EHC 1991; Engst i in. 1976; 1979; Fitzloff i in. 1982; Gopalswamy, Ayiar 1984; Handbook... 1991; Macholz, Kujawa 1985; RIVM 1988b)

Dominującymi metabolitami stwierdzanymi w moczu szczurów są w kolejności: 2,3,5,6-tetrachlorofenol, a następnie 2,4,6-trichlorofenol, 2,3-dichlorofenol, 2,4,5-trichlorofenol oraz 2,6-dichlorofenol (*Baliková i in.* 1989).

W moczu 21 pracowników zatrudnionych w fabryce chemicznej produkującej lindan, narażonych zawodowo na ten oraz pozostałe izomery wchodzące w skład technicznego HCH stwierdzono następujące metabolity: 2,4,6-, 2,3,5- i 2,4,5-trichlorofenole, 2,4-dichlorofenol, 2,3,4,5- i 2,3,4,6-tetrachlorofenole, 3,4-dichlorofenol oraz niewielkie ilości 2,6- i 2,3-dichlorofenoli oraz 2,3,4-trichlorofenolu. Na podstawie danych dotyczących narażenia pracowników oraz ilościowej oceny wydalanych z moczem metabolitów można stwierdzić, że istotną rolę, oprócz narażenia drogą oddechową, odgrywa przy narażeniu zawodowym wchłanianie HCH przez skórę (*Angerer i in.* 1981; *Angerer i in.* 1983). U 2,5-letniej dziewczynki, która połknęła około 1,5 g lindanu, w moczu zebranym 5,5 h po zatruciu stwierdzono: 2,4,5- i 2,4,6- i 2,3,5-trichlorofenole, 2,4-dichlorofenol oraz 2,3,4,6-tetrachlorofenol (zarówno w formie wolnej, jak i związanej) oraz kwas 2,4-dichloromerkapturowy (*Starr, Clifford* 1972).

Ze względu na wiele możliwych kierunków przemian heksachlorocykloheksanu, jakościowy i ilościowy skład wydalanych metabolitów i ich koniugatów może być zmienny. Ogólnie jednak wśród wydalanych w moczu związków (w mniejszym stopniu w kale) dominują wolne i związane di-, tri- i tetrachlorofenole. Śladowe ilości związków mogą być wydalane przez płuca (ATSDR 1999; EHC 1991; Handbook... 1991). U osób narażonych dermalnie na lindan w postaci emulsji, w moczu i w kale identyfikowano niezmienny związek (DECOS 2001). Istotną drogą wydalania HCH jest w przypadku karmiących samic ich mleko (*Dalsenter i in.* 1997b).

U szczurów, którym przez 10 dni podawano w paszy  $\beta$  lub  $\gamma$ -HCH (dzienna dawka około 0,75 mg/kg m.c.), a następnie podano pojedynczą dawkę tego samego izomeru znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$ , w ciągu następnych 10 dni w moczu odzyskano odpowiednio  $12,2 \div 13\%$  i  $48,5 \div 52\%$ , a w kale odpowiednio  $5,4 \div 5,8\%$  i  $20,8 \div 22,2\%$  podanej dawki radioaktywności (Handbook... 1991).

Znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$  lindan podany dożołądkowo szczurom był intensywnie wydalany z badanych tkanek i narządów w ciągu pierwszych 4 dni. Później tempo wydalania zmniejszało się stopniowo i w 36. dniu doświadczenia śladowy poziom radioaktywności stwierdzono jedynie w nadnerczach (*Sulik i in.* 1988).

Okres połowicznego wydalania  $\gamma$ -heksachlorocykloheksanu po podaniu doustnym/dożołądkowym i dermalnym jest dość krótki – w zależności od gatunku i drogi podania oraz nośnika wynosi od około jednego dnia do czterech dni. U człowieka, po jednorazowym dożylnym podaniu znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  lindanu w glikolu propylenowym (1 $\mu\text{Ci}$ ) oceniono wydalanie go na 26 h (ATSDR 1999; DECOS 2001; EHC 1991). Czas ten w przypadku izomeru  $\alpha$  jest zbliżony bądź nieco dłuższy, natomiast  $\beta$ -HCH ulega w organizmie selektywnej biokumulacji w tkance tłuszczowej, a jego metabolizm jest wolniejszy, dlatego szacowane w nielicznych badaniach na zwierzętach okresy połowicznego wydalania wynoszą od kilku do kilkunastu tygodni, a nawet miesięcy (ATSDR 1999; EHC 1992; Handbook... 1991). U szczurów, którym przez 20 miesięcy podawano izomer  $\alpha$  i  $\delta$ -HCH w paszy (około 60 mg/kg m.c.), związki te kumulowały się w największym stopniu w tkance tłuszczowej, a po przerwaniu narażenia były usuwane z organizmu w ciągu 3 tygodni (IARC 1974; RIVM 1988b).

Połowiczny okres wydalania  $\beta$ -HCH, oszacowany na podstawie wielkości jego stężeń oznaczonych w próbkach krwi, pobieranych 2- lub 3-krotnie w kilkuletnich odstępach czasu od pracowników zatrudnionych w przeszłości w zakładach chemicznych produkujących HCH, został oszacowany na 7,2 lat (dla stężeń przeliczanych na pełną krew)

lub 7,6 lat (dla stężeń przeliczanych na wyekstrahowany tłuszcz). Dotyczy to dalszych faz wydalania (Jung i in. 1997).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Złożony i wielokierunkowy mechanizm działania toksycznego jest stosunkowo dobrze poznany dla izomeru  $\gamma$ -HCH, zaś w znacznie mniejszym stopniu w przypadku pozostałych izomerów 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH).

Neurotoksyczne działanie lindanu może wynikać z jego zdolności do hamowania aktywności ATP-azy sodowo-potasowej i w mniejszym stopniu magnezowej i wapniowej, czego konsekwencją jest zaburzenie transportu kationów we włóknie osiowym nerwu. Ponadto lindan zaburza funkcje kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA) jako neuroprzekaźnika, działając jako niekompetycyjny antagonist receptoru GABA-ergicznego i kanałów chlorkowych (podstawowy mechanizm działania HCH jako insektycydu), wzmacnia aktywność synaptyczną oraz zaburza metabolizm serotoniny, a także powoduje zmniejszenie liczby receptorów muskarynowych (ATSDR 1999; Patty's... 1981; Handbook... 1991; The e-pesticide... 2000; WWF 1999).

Zaburzenia gospodarki wapniowej powodowane przez lindan mogą zaburzyć aktywność kanałów wapniowych w limfocytach, co prowadzi do zaburzeń układu immunologicznego – początkowo występuje immunostymulacja, a następnie immunosupresja (Meera i in. 1993).

HCH jako związek o bardzo silnym powinowactwie do lipidów zaburza również równowagę błon komórkowych, w których są umiejscowione liczne enzymy oraz receptory (ATSDR 1999; Bhalla, Agrawal 1998).

Hepatotoksyczność HCH jest związana z jego zdolnością do wywoływania stresu oksydacyjnego w wątrobie (ATSDR 1999; EHC 1991; Handbook... 1991). Objawy takiego działania obserwowano u szczurów otrzymujących przez 15 lub 30 dni w diecie  $\alpha$ - lub  $\gamma$ -HCH o stężeniu odpowiadającym dawce około 1,5 mg/kg m.c., u których stwierdzono m.in. wzmożoną produkcję anionu nadtlenkowego w mikrosomach wątroby i wzrost aktywności dysmutazy nadtlenkowej (Barros i in. 1991). Jednorazowe dożołądkowe podanie szczurom samcom Sprague-Dawley lindanu w dawce 50 mg/kg m.c. spowodowało po 12 h znaczący, niemal 4-krotny wzrost peroksydacji lipidów, który był porównywalny z działaniem tetrachloru węgla podanego w dawce 2740 mg/kg m.c. (Goel i in. 1988). Skutki stresu oksydacyjnego wywołanego działaniem technicznego HCH, m.in.: wzmożona peroksydacja lipidów, zwiększone stężenie nadtlenku wodoru w tkankach, spadek aktywności katalazy, peroksydazy oraz zawartości glutationu, stwierdzono również w jądrach myszy i szczurów (dawkowanie dożołądkowo 10 lub 20 mg/kg m.c. przez 7 lub 30 dni (Sahoo i in. 2000; Samanta i in. 1999) oraz mózgu szczurów (dawkowanie dootrzewnowo 20 mg/kg m.c. przez 30 dni), (Samanta, Chainy 2002).

W licznych, wcześniej omówionych wynikach badań na zwierzętach wykazywano też liczne zmiany aktywności wielu enzymów wskaźnikowych wskazujące na uszkodzenie funkcji wątroby.

Ponadto, izomery HCH, podobnie jak inne insektycydy chloroorganiczne, działając pobudzająco na cytochrom P-450 mogą wielokierunkowo modyfikować metabolizm innych związków, zarówno endo- jak i egzogennych, co może być jednym z istotniejszych mechanizmów toksycznego działania, szczególnie w przypadku przewlekłego narażenia. W ostatnich latach coraz częściej sugeruje się, że HCH, a zwłaszcza jego najtrwalszy izomer  $\beta$ , mogą zaburzać równowagę hormonalną organizmu, gdyż jest on

zaliczany do grupy tzw. *endocrine disruptors* (EDs). Chociaż nie wykazano, aby  $\beta$ -HCH miał chociażby niewielkie powinowactwo do np. receptora estrogenowego (ER), to jednak wywołuje on wiele objawów analogicznych do estrogenów, np. stymuluje proliferację komórek, wzmacnia syntezę receptorów progestagenowych i wykazuje działanie pobudzające na macicę (Coosen, van Velsen 1989; Steinmetz i in. 1996; Ulrich i in. 2000). Przypuszcza się że skutki te mogą być spowodowane zaburzeniami przemian metabolicznych  $17\beta$ -estradiolu. Przesunięcie równowagi w kierunku wzmożonej syntezy  $16\alpha$ -hydroksyestronu o dużej aktywności hormonalnej kosztem syntezy słabego estrogenu, jakim jest 2-hydroksyestron, może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nowotworu gruczołu piersiowego u kobiet (Bradlow i in. 1995; Williams, Philips 2000).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat łącznego działania technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) z innymi substancjami.

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność obserwowanego skutku (padnięcia zwierząt) od wielkości narażenia jest doskonale widoczna w badaniach toksyczności ostrej technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) służących wyznaczeniu wartości  $LD_{50}$  po podaniu związku zarówno dożołądkowo, jak i dermalnie. Wyniki doświadczenia Dikshith i in. (1989) zebrano w tabelach 14 i 15.

**Tabela 14.**

**Zależność dawka-efekt przy wyznaczeniu wartości  $LD_{50}$  1,2,3,4,5,-heksachlorocykloheksanu (HCH) po dożołądkowym podaniu związku (Dikshith i in. 1989)**

Gatunek zwierząt	Dawka, mg/kg/dzień	Liczba zwierząt, które padły w grupie	
		samce	Samice
Mysz	0	0/10	0/10
	750	0/10	0/10
	1125	4/10	4/10
	1687,5	5/10	5/10
	2531,2	10/10	10/10
Szczur	0	0/10	0/10
	1200	0/10	0/10
	1500	1/10	2/10
	1875	6/10	6/10
	2243,7	10/10	10/10

cd. tab. 14.

Gatunek zwierząt	Dawka, mg/kg/dzień	Liczba zwierząt, które padły w grupie	
		samce	Samice
Królik	0	0/10	
	974,8	0/10	–
	1220	3/10	–
	1525	5/10	–
	1904	10/10	–

**Tabela 15.**

**Zależność dawka-efekt przy wyznaczaniu wartości LD<sub>50</sub> 1,2,3,4,5,6-heksachloro-cykloheksanu po dermalnym narażeniu (Dikshith i in. 1989)**

Gatunek zwierząt (nośnik HCH)	Dawka, mg/kg/dzień	Liczba zwierząt, które padły w grupie	
		samce	samice
Królik (aceton)	0	0/10	0/10
	1250	0/10	0/10
	1562,5	2/10	2/10
	1953,1	7/10	7/10
	2441,4	10/10	10/10
Królik (DMSO)	0	0/10	0/10
	1000	0/10	0/10
	1250	2/10	2/10
	1562,5	5/10	5/10
	1952,1	10/10	10/10
Szczer (aceton)	0	0/10	0/10
	1000	0/10	0/10
	2000	0/10	0/10
	4000	0/10	0/10
	8000	0/10	0/10
Szczer (DMSO)	0	0/10	0/10
	2660	2/10	2/10
	4000	4/10	3/10
	6000	6/10	5/10
	9000	10/10	10/10

*Fitzhugh* i in. (1950) podawali w paszy szczurom szczepu Wistar różne dawki technicznego HCH, jak i pojedynczych izomerów przez całe życie zwierząt. Na podstawie wyników doświadczenia wyraźny jest wpływ wielkości narażenia na wzrost względnej masy wątroby w 107. tygodniu eksperymentu. Szczegóły badań przedstawiono w tabeli 16.

**Tabela 16.**

**Względna masa wątroby u szczurów karmionych paszą zawierającą różne stężenia technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu oraz pojedynczych izomerów  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  w 107. tygodniu eksperymentu (Fitzhugh i in. 1950)**

Oszacowana dawka, mg/kg/dzień	Średnia względna masa wątroby, g/kg m.c.				
	grupa kontrolna	$\alpha$ -HCH	$\beta$ -HCH	$\gamma$ -HCH	techniczny HCH
0	31,5 ± 1,0				
0,4		–	–	29,4 ± 1,5	–
0,8		34,7 ± 1,6	42,1 ± 4,2 <sup>a</sup>	31,3 ± 1,8	32,3 ± 1,9
4		41,6 ± 3,3 <sup>a</sup>	–	33,9 ± 2,2	33,7 ± 2,3
8		45,4 ± 3,8 <sup>b</sup>	46,7 ± 4,9 <sup>b</sup>	42,5 ± 3,8 <sup>a</sup>	42,7 ± 2,8 <sup>b</sup>
60		87,3 ± 6,3 <sup>c</sup>	92,8 ± 6,8 <sup>c</sup>	66,3 ± 8,1 <sup>c</sup>	73,5 ± 3,7 <sup>c</sup>
120		–	–	76,3 ± 9,7 <sup>c</sup>	–

<sup>a</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup> –  $p < 0,01$ ; <sup>c</sup> –  $p < 0,001$ .

Wyraźną zależność dawka-efekt można zaobserwować w badaniach embriotoksyczności i teratogenności, w których myszom szczepu Swiss podawano w 9. dniu ciąży zróżnicowane dawki (od 5 do 200 mg/kg m.c.) technicznego HCH (*Dikshith* i in. 1990). Stwierdzono, związane z dawkowaniem, następujące skutki w zakresie: liczby żywych miotów, liczby płodów/miot, liczby miotów z resorpcjami oraz całkowitej liczby i odsetka resorpcji. Szczegółowe dane ilustrujące tę zależność przedstawiono w tabeli 17.

**Tabela 17.**

**Wpływ zróżnicowanych dawek technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) podanych jednorazowo ciężarnym myszom w 9. dniu ciąży na ich płody (*Dikshith* i in. 1990)**

Skutek	Dawka HCH, mg/kg/dzień					
	0 (grupa kontrolna)	5	25	50	100	200
Liczba samic	8	6	6	6	5	7
Całkowita liczba implantacji	72	55	61	57	49	62
Średnia liczba implantacji	9	9,2	10,2	9,5	9,8	8,9
Liczba żywych płodów/miot	9	8,8	7	3,2	0	0
Liczba miotów z resorpcjami	0	1	5	6	5	7
Całkowita liczba resorpcji	0	2	19	38	49	62
Resorpcja, %	0	3,9	31,2	66,6	100	100

Zależność między wielkością narażenia a działaniem toksycznym technicznego HCH we wcześniej opisanym eksperymencie paszowym na samcach szczurów przedstawiono w tabeli 8. (*Dikshith* i in. 1991a).

*Munir* i in. (1983) oceniali rakotwórcze działanie technicznego HCH u samców myszy szczepu Swiss, którym badany związek podawano w paszy o stężeniach odpowiadających dawkom około 12,5; 25 lub 50 mg/kg m.c. Kolejne grupy zwierząt podda-

wano sekcji między 8. i 11.; 12. i 14.; 15. i 17. oraz 18. i 22. miesiącem życia zwierząt. Wykazano, że częstotliwość występowania raka wątroby zwiększa się wraz ze zwiększaniem narażenia. Szczegóły doświadczenia zamieszczono w tabeli 18.

**Tabela 18.**

**Występowanie nowotworów wątroby u samców myszy szczepu Swiss narażonych na różne dawki technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH), (Munir i in. 1983)**

Dawka, mg/kg m.c.	Wiek zwierząt, w miesiącach			
	8 ÷ 11	12 ÷ 14	15 ÷ 17	18 ÷ 22
12,5	0/10	0/10	8/20	9/15
25,0	4/17	9/12	12/12	–
50,0	28/37	10/10	–	–

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

### Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce obowiązują wartości NDS (najwyższego dopuszczalnego stężenia) i NDSCh (najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego) dla technicznego 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) na poziomach odpowiednio 0,05 i 0,4 mg/m<sup>3</sup>, natomiast nie ma oddzielnego normatywu higienicznego dla izomeru  $\gamma$ -HCH. Jednak zgodnie z uwagą zamieszczoną pod tabelą wartości NDS: Jeżeli NDS dotyczy mieszaniny izomerów, to w przypadku występowania w środowisku pracy jednego z nich, należy stosować tę samą wartość NDS (podany numer CAS dotyczy mieszaniny). HCH jest oznakowany literami „A” (substancja o działaniu uczulającym) oraz „I” (substancja o działaniu drażniącym), (DzU 2005, nr 212, poz. 1769).

Zestawienie istniejących normatywów higienicznych obowiązujących na świecie dla 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) przedstawiono w tabeli 19. Wartości NDS w różnych państwach wynoszą na ogół 0,5 mg/m<sup>3</sup> i są 10-krotnie większe od normatywu w Polsce. Wartość NDSCh obowiązuje jedynie w Rosji i Wielkiej Brytanii oraz na Węgrzech. Choć przedstawione wartości NDS związku zostały zebrane w bazach danych dla technicznego HCH, nie jest jednak do końca pewne, czy nie odnoszą się one do izomeru  $\gamma$  (lindanu), np. w wykazie wartości NDS w Irlandii, przy nazwie związku  $\gamma$ -heksachlorocykloheksan widnieją numery EINECS i CAS technicznego HCH. W Niemczech obowiązują oddzielne wartości NDS dla mieszaniny izomerów  $\alpha$  i  $\beta$  (0,5 mg/m<sup>3</sup>) oraz dla lindanu (0,1 mg/m<sup>3</sup>), (DFG 2006).

W Unii Europejskiej nie wprowadzono normatywu higienicznego dla technicznego HCH.

W USA eksperci ACGIH, NIOSH i OSHA przyjęli stężenie 0,5 mg/m<sup>3</sup> za wartość TWA dla izomeru  $\gamma$ -HCH. Zgodnie z uzasadnieniem ACGIH (2001), normatyw ten oparto na wynikach pochodzących z niepublikowanego raportu z 1951 r. i pracy doktor- skiej z 1952 r., zgodnie z którymi wartość LOAEL dla lindanu znajduje się w przedziale



0,19 ÷ 0,7 mg/m<sup>3</sup>. Świadczy to jednoznacznie o braku powszechnie dostępnych danych umożliwiających obiektywne wyprowadzenie wartości NDS. Zdaniem ACGIH przyjęty normatyw zabezpieczy osoby narażone przed objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego wykazywanymi na zapisie EEG.

Ze względu na łatwe przenikanie HCH przez skórę, we wszystkich państwach związek oznaczono odpowiednim indeksem.

W żadnym z państw nie ustalono wartości DSB (dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym) HCH.

**Tabela 19.**

**Wartości normatywów higienicznych dla heksachlorocykloheksanu w poszczególnych państwach (wg IPCS 2001; RTECS 2003; ACGIH 2006)**

Państwo/Organizacja/ Instytucja	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup>	Uwagi
Australia	0,1 <sup>g</sup>	–	Skin <sup>a</sup>
Belgia	0,5 <sup>g</sup>	–	Skin <sup>a</sup>
Dania	0,5 <sup>g</sup>	–	Skin <sup>a</sup>
Finlandia	0,5 <sup>g</sup>	–	Skin <sup>a</sup> , Carcinogen
Francja	0,5 <sup>g</sup>	–	Skin <sup>a</sup>
Irlandia	0,5 <sup>b</sup>	1,5 <sup>b</sup>	Skin <sup>a</sup>
Niemcy	0,5 <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	Skin <sup>a</sup>
	0,1 <sup>d</sup>	0,8 <sup>d</sup>	
Polska	0,05 <sup>e</sup>	0,4 <sup>e</sup>	Skin <sup>a</sup>
Rosja	–	0,05/0,1 <sup>f</sup>	
Norwegia	0,5 <sup>g</sup>	–	Skin <sup>a</sup>
USA:			
– ACGIH (1996)	0,5 <sup>g</sup>	–	Skin <sup>a</sup> , A3
– NIOSH (REL)	0,5 <sup>g</sup>	–	Skin <sup>a</sup>
– OSHA (PEL)	0,5 <sup>g</sup>	–	Skin <sup>a</sup>
Wielka Brytania	0,5	1,5	Skin <sup>a</sup>

<sup>a</sup> – substancja wchłania się przez skórę.

<sup>b</sup> – w dostępnym w internecie wykazie irlandzkich wartości NDS w kolumnie „Substancja” znajduje się  $\gamma$ -heksachlorocykloheksan, natomiast sąsiadujące numery EINECS i CAS należą do technicznego HCH [<http://www.hsa.ie/law/legislation/copchem.pdf>].

<sup>c</sup> – z niemieckiego wykazu wartości MAK i BAT (DFG 2006) wynika, że normatyw dotyczy technicznej mieszaniny izomerów  $\alpha$ - i  $\beta$ -HCH (jako frakcja wdychana aerozolu), a wartość 0,5 mg/m<sup>3</sup> obliczona jest jako 0,5 = stężenie  $\alpha$ -HCH/5) + stężenie  $\beta$ -HCH).

<sup>d</sup> – normatyw niemiecki (MAK) dla lindanu.

<sup>e</sup> – uwaga zamieszczona pod tabelą wartości NDS: Jeżeli NDS dotyczy mieszaniny izomerów, to w przypadku występowania w środowisku pracy jednego z nich, należy stosować tę samą wartość NDS (podany numer CAS dotyczy mieszaniny).

<sup>f</sup> – bazy danych podają dwie wartości STEL.

<sup>g</sup> – normatywy dotyczą lindanu (izomeru  $\gamma$ -HCH).

## Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Techniczny 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) jest mieszaniną do 8 stereoisomerów. W badaniach na zwierzętach wykazano wpływ związku na rozrodczość (samce), istnieją również dane pozwalające przypuszczać, że może on wywoływać rów-

niez takie działanie u ludzi. HCH nie działa teratogennie, a działanie embriotoksyczne ujawniało się w dawkach toksycznych dla matek. Wyniki badań osób narażonych zawodowo na HCH wskazują na występowanie niekorzystnych skutków zdrowotnych związanych z jego toksycznym działaniem na organizm człowieka, jak np.: ból głowy, złe samopoczucie, osłabienie, senność, parestezja twarzy i kończyn, nudności oraz nieprawidłowy obraz pracy serca i mózgu (zmiany obrazu EKG i EEG). HCH jako związek o niewystarczających danych na temat rakotwórczości u człowieka oraz dostatecznych (techniczny HCH oraz izomer  $\alpha$ ) bądź ograniczonych (izomery  $\beta$  i  $\gamma$ ) dowodach rakotwórczego działania u zwierząt laboratoryjnych został zaklasyfikowany przez IARC do grupy 2B.

Liczba dostępnych badań, na których podstawie możliwe jest ustalenie wartości NOAEL przy narażeniu przewlekłym, jest ograniczona. W większości prac oceniano toksyczność podprzewlekłą technicznego HCH (90 dni), ale stosowano w badaniach zbyt małą liczbę grup narażonych (na ogół 3) przy jednoczesnym zbyt wąskim lub zbyt szerokim zakresie badanych dawek. W części badań ukierunkowanych na konkretne zmiany stosowano tylko jedną, stosunkowo dużą dawkę związku.

W przypadku przewlekłego narażenia drogą oddechową są dostępne jedynie dane dla izomeru  $\gamma$ -HCH (lindanu), pochodzące z niepublikowanych raportów przekazanych przez koncerny chemiczne ekspertom FAO i WHO oraz skrótoowo opisanych w pracach przeglądowych (FAO/WHO 1990; FAO/WHO 1998), nie ma natomiast takich danych dla produktu technicznego.

W dostępnym piśmiennictwie odnaleziono jedynie informację o dwóch doświadczeniach, w których badano toksyczność przewlekłą technicznego HCH po podaniu związku dożołądkowo, na których podstawie można wyznaczyć wartość NOAEL. Kryteria wyznaczania wartości NOAEL na podstawie tych prac zamieszczono w tabeli 20. Do obliczenia wartości NDS wykorzystano wyniki rocznych badań paszowych na samcach szczurów (*Dikshith i in.* 1991a). Wartość NOAEL wyznaczona w tych badaniach wyniosła 0,4 mg/kg/dzień (efekty krytyczne – drżenie, trudności w oddychaniu, ślinotok, przyrost względnej masy wątroby i spadek aktywności aminotransferazy asparagianowej), co zostało potwierdzone np. wynikami badań przewlekłych na szczurach *Fitzhugh i in.* (1950) – 0,8 mg/kg/dzień oraz badań nad poszczególnymi izomerami:  $\alpha$ -HCH – 0,8;  $\beta$ -HCH – 0,8 (LOAEL),  $\gamma$ -HCH – 4, czy też wartości NOAEL dla lindanu – wyniki badań na szczurach wykorzystane do ustalania wartości ADI przez FAO/WHO: 0,3 mg/kg m.c.  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> (*Suter i in.* 1983) i 0,75 mg/kg m.c.  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> (*van Velsen i in.* 1984).

**Tabela 20.**

**Kryteria wyznaczenia wartości NOAEL 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu (HCH) w badaniach toksyczności przewlekłej**

Gatunek zwierząt	Badany związek	Czas trwania narażenia	Efekt krytyczny	Wartość LOAEL	Wartość NOAEL	Piśmiennictwo
Doświadczenia inhalacyjne, mg/m <sup>3</sup>						
Szczur	$\gamma$ -HCH	90 dni 6 h/dzień	biegunka, zmierzwione futro, wzrost aktywności cytochromu P-450, wzrost względnej masy nerek	4,54	0,6	<i>Oldiges i in.</i> 1983

cd. tab. 20.

Gatunek zwierząt	Badany związek	Czas trwania narażenia	Efekt krytyczny	Wartość LOAEL	Wartość NOAEL	Piśmiennictwo
Szczur	$\gamma$ -HCH	90 dni 6 h/dzień	biegunka, jeżenie się futra, wzrost aktywności cytochromu P-450, wzrost względnej masy wątroby i nerek, zmiany histopatologiczne w nerkach	0,5	0,1	<i>Leber</i> 1983
Mysz	$\gamma$ -HCH	14 tyg. 6 h/dzień	nie podano	1	0,3	<i>Klonne, Kintigh</i> 1980
Doświadczenia paszowe (mg/kg/dzień)						
Szczur	techniczny HCH $\alpha$ -HCH $\beta$ -HCH $\gamma$ -HCH	do padnięcia zwierząt	zmiany histopatologiczne w wątrobie	4 4 0,8 8	0,8 0,8 – 4	<i>Fitzhugh</i> i in. 1950
Szczur	techniczny HCH	360 dni	drżenie, trudności w oddychaniu, biegunka, ślinotok, paraliż tylnych łap, zwiększona liczba padnięć zwierząt	0,8	(0,4)	<i>Dikshith</i> i in. 1991a

Tak więc, z dawki 0,4 mg/kg/dzień obliczono równoważne dla człowieka stężenie tego związku w powietrzu, na podstawie wzoru:

$$D_h = \frac{D_w \cdot W_h}{V_h},$$

w którym:

- $D_h$  – równoważne stężenie technicznego HCH w powietrzu dla człowieka
- $D_w$  – dawka podana zwierzętom *per os*
- $W_h$  – masa ciała człowieka (70 kg)
- $V_h$  – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h ( $10 \text{ m}^3$ ),

zatem:

$$D_h = \frac{0,4 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 2,8 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyznaczenia wartości NDS 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksanu zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$  – różnice wrażliwości osobniczej ludzi
- $B = 4$  – różnice międzygatunkowe i inna niż inhalacyjna droga podania
- $C = 1$  – narażenie długotrwałe
- $D = 1$  – zastosowanie wartości NOAEL
- $E = 2$  – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych, w tym związanych z wyjątkową trwałością izomeru  $\beta$ -HCH, możliwością zaburzenia funkcji rozrodczych u mężczyzn oraz równowagi hormonalnej).

Wartość obliczona NDS HCH wynosi:

$$\text{NDS} = \frac{2,8}{2 \cdot 4 \cdot 2} = \frac{2,8}{16} = 0,17 \text{ mg/m}^3.$$

Biorąc powyższe pod uwagę, proponuje się przyjęcie stężenia  $0,17 \text{ mg/m}^3$  technicznego HCH za wartość NDS związku. Na podstawie danych piśmiennictwa można przyjąć, że zaproponowana wartość normatywu higienicznego zabezpieczy osoby narażone zawodowo przed: bólem głowy, parestezją twarzy i kończyn, nudnościami, wymiotami, zaburzeniami pamięci, bezsennością oraz innymi zaburzeniami.

Ze względu na brak silnego działania drażniącego HCH, proponowanie wartości NDSch (najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego) nie znajduje uzasadnienia. Nie ma też podstaw merytorycznych do ustalenia wartości DSB (dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym).

W świetle istniejących danych należy wprowadzić oznaczenie substancji indeksem o wchłanianiu przez skórę „Sk”.

## **ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA**

*dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI*  
*Institut Medycyny Pracy*  
*im. prof. dr. med. Jerzego Nofera*  
*91-348 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, układ krążenia, wątrobę oraz skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT) oraz EKG.

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ krążenia, wątrobę i skórę oraz badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT) oraz EKG.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

### **U w a g a**

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

## **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ krążenia, wątrobę, skórę oraz badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT) oraz EKG.

## **Narządy (układy) krytyczne**

Układ nerwowy, krążenia i krwiotwórczy oraz wątroba, skóra i gonady męskie.

## **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Przewlekłe choroby ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, choroby układu krwiotwórczego, przewlekła choroba niedokrwienna serca przebiegająca z częstymi okresami zaostrzeń, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby, przewlekłe stany zapalne skóry oraz ciąża i zaburzenia funkcji rozrodczych u mężczyzn.

## **U w a g a**

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

W narażeniu na 1,2,3,4,5,6-heksachlorocykloheksan nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży i pracowników młodocianych.

## **PIŚMIENNICTWO**

ACGIH (2001) Uzasadnienie wartości TLV-TWA dla lindanu [baza danych].

AMAP (1997) Persistent organic pollutants. [W:] Arctic pollution issues. A state of the arctic environment report. Arctic monitoring and assessment programme [<http://www.amap.no/assess/soaer-cn.htm>].

Angerer J., Heinrich R., Laudehr H. (1981) Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. V. Gas chromatographic determination of monohydroxychlorobenzenes (chlorophenols) in urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48, 319–324.

Angerer J., Maaß R., Heinrich R. (1983) Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. VI. Metabolism of  $\gamma$ -hexachlorocyclohexane in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 52, 59-67.

ATSDR (1999) Toxicological profile for alpha-, beta-, gamma- and delta- hexachlorocyclohexanes (Update). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Balíková M., Kohlíček J., Rybka K. (1989) Chlorinated phenols as metabolites of lindane. Evaluation of the degree of conjugation in rat urine. *J. Anal. Toxicol.* 13, 27–30.

- Barros S.B.M., Saliba A.M.* (1978) Toxicity of the hexachlorocyclohexane in rats. *Toxicology* 10, 271–279.
- Barros S.B.M., Simizu K., Junqueira V.B.C* (1991) Liver lipid peroxidation-related parameters after short-term administration of hexachlorocyclohexane isomers to rats. *Toxicol. Lett.* 56, 137–144.
- Baumann K.* i in. (1980) Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. I. Body burden of HCH-isomers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 47, 119–127.
- Baumann K.* i in. (1981). Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. III. Neurophysiological findings and neuromuscular function in chronically exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48, 165–172.
- Behrbohm P., Brandt B.* (1959) Allergic and toxic dermatitis in the manufacturing and processing of hexachlorocyclohexane. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.* 17, 365–383 (in German) [cyt. za EHC 1991].
- Beurskens J.E.M.* i in. (1991) Relative biochemical reactivity of three hexachlorocyclohexane isomers. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 21, 128–136.
- Bhalla P., Agrawal D.* (1998) Alterations in rat erythrocyte membrane due to hexachlorocyclohexane (technical) exposure. *Hum. Exp. Toxicol.* 17, 638–642.
- Bradlow H.L.* i in. (1995) Effects of pesticides on the ratio of 16 $\alpha$ /2-hydroxyestrone. A biologic marker of breast cancer risk. *Environ. Health Perspect.* 103, suppl. 7, 147–150.
- Brassow H.L., Baumann K., Lehnert G.* (1981) Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. II. Health conditions of chronically exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48, 81–87.
- Breivik K., Pacyna J.M., Münch J.* (1999) Use of  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -hexachlorocyclohexane in Europe, 1970-1996. *Sci. Total Environ.* 239, 151–163.
- CEC (2003) Commission of the European Communities. Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on persistent organic pollutants and amending Directives 79/117/EEC and 96/59/EC (presented by the Commission). Brussels, 12.06.2003, COM (2003) 333 final; 2003/0119 (CO).
- Chadwick R.W.* i in. (1981) Comparative effect of pretreatment with phenobarbital, aroclor 1254, and  $\beta$ -naphthoflavone on the metabolism of lindane. *Pest. Biochem. Physiol.* 15, 120–136 [cyt. za ATSDR 1999].
- Chattopadhyay P.* i in. (1988) Health effects among workers involved in the manufacture of hexachlorocyclohexane. *J. Soc. Occup. Med.* 38, 77–81.
- CIEL (2000) Comments on CEC Decision document on lindane under the process for identifying candidate substances for regional action under the SMOC initiative submitted by Centre International d'Etudes du Lindane (CIEL), 21 June 2000 [[http://www.cec.org/programs\\_projects/pollutants\\_health/smoc/pdfs/ciel.pdf](http://www.cec.org/programs_projects/pollutants_health/smoc/pdfs/ciel.pdf)].
- Patty's Industrial hygiene and toxicology (1981) [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. 3<sup>rd</sup> revised edition, vol. 2B Toxicology.
- Commission decision of 20 December 2000 concerning the non-inclusion of lindane in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorizations for plant-protection products containing this active substance (2000/801/EC). *Off. J. Eur. Comm. L* 324/42, 21.12.2000.
- Coosen R., van Velsen F.L.* (1989) Effects of the  $\beta$ -isomer of hexachlorocyclohexane on estrogen-sensitive human mammary tumor cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 101, 2310–318.
- Czeglédi-Jankó G., Avar P.* (1970) Occupational exposure to lindane: clinical and laboratory findings. *Brit. J. Industr. Med.* 27, 283–286.

- Dalsenter P.R., Faqi A.S., Chahoud I.* (1997a) Serum testosterone and sexual behaviour in rats after prenatal exposure to lindane. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 59, 360–366.
- Dalsenter P.R.* i in. (1997b) Reproductive toxicity and toxicokinetics of lindane in the male offspring of rats exposed during lactation. *Hum. Vet. Toxicol.* 16, 146–153.
- Danopoluos E., Melissinos K., Katsas G.* (1953) Serious poisoning by hexachlorocyclohexane. Clinical and laboratory observations of five cases. *Ind. Hyg. Occup. Med.* 8, 582–587.
- DECOS (2001) Lindane ( $\gamma$ -hexachlorocyclohexane). Health based recommended occupational exposure limit. Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a Committee of the Health Council of The Netherlands. No. 2001/07OSH, The Hague.
- DFG (2004) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT Values 2003. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No. 39. Weinheim, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69469.
- Dikshith T.S.S.* i in. (1989) Acute toxicity of hexachlorocyclohexane (HCH) in mice, rats, rabbits, pigeons and freshwater fish. *Vet. Hum. Toxicol.* 31, 113–116.
- Dikshith T.S.S., Srivastava M.K., Raizada R.B.* (1990) Fetotoxicity of hexachlorocyclohexane (HCH) in mice: morphological, biochemical and residue evaluations. *Vet. Hum. Toxicol.* 32, 524–527.
- Dikshith T.S.S., Raizada R.B., Srivastava M.K.* (1991a) Long-term dietary study and development of no-observed-effect level (NOEL) of technical HCH to rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 34, 495–507.
- Dikshith T.S.S., Srivastava M.K., Raizada R.B.* (1991b) Response of young rats to repeated oral administration to technical hexachlorocyclohexane. *Vet. Human Toxicol.* 33, 235–237.
- EHC (1991) Environmental health criteria 124 – lindane. Geneva, IPCS/WHO.
- EHC (1992) Environmental health criteria 123 – alpha- and beta- hexachlorocyclohexanes. Geneva, IPCS/WHO.
- Engst R., Macholz R.M., Kujawa M.* (1979) Recent state of lindane metabolism. Part II. *Residue Rev.* 72, 71–95.
- Engst R.* i in. (1976) The metabolism of lindane and its metabolites gamma-2,3,4,5,6-pentachlorocyclohexene, pentachlorobenzene, and pentachlorophenol in rats and the pathway of lindane metabolism. *J. Environ. Sci. Health B11(2)*, 95–117.
- EPA (1984) Health effects assessment for lindane. Environmental criteria and assessment office. Cincinnati OH, Final Draft ECAO-CIN-Ho56 (September).
- EXTOXNET (1996) The EXtension TOXicology NETwork. Pesticide information profiles. Lindane [<http://ace.orst.edu/cgi-bin/mfs/01/pips/lindane.htm>].
- Falandysz J.* (1996) Ocena narażenia środowiskowego na trwałe i toksyczne związki halogenoorganiczne. Warszawa, PZH 47, 41–57.
- FAO/WHO (1990) Pesticide residues in food – 1989. Evaluations. Part II – Toxicology. Rome, FAO Plant Production and Protection Paper 100/2.
- FAO/WHO (1998) Pesticide residues in food – 1997. Report 1997. Rome, FAO Plant Production and Protection Paper 145.
- Fitzhugh O.G., Nelson A.A., Frawley J.P.* (1950) The chronic toxicities of technical benzene hexachloride and its alpha, beta and gamma isomers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 100, 59–66.
- Fitzloff J.F., Portig J., Stein K.* (1982) Lindane metabolism by human and rat liver microsomes. *Xenobiotica* 12, 197–202.

- Gaines T.B.* (1969) Acute toxicity pesticides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 14, 515–534.
- Goel M.R., Shara M.A., Stohs S.J.* (1988) Induction of lipid peroxidation by hexachlorocyclohexane, dieldrin, TCDD, carbon tetrachloride, and hexachlorobenzene in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 40, 255–262.
- Gopaldaswamy U.V., Ayiar A.S.* (1984) Biotransformation of lindane in the rat. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 32, 148–156.
- Goto M., Hattori M., Miyagawa T.* (1972) Beiträge zur Ökologischen Chemie. II. Hepatombildung in mäuse nach verabreichung von HCH-isomeren in hohen dosen. *Chemosphere* 6, 279–282.
- Hanada M., Yutani C., Miyaji T.* (1973) Induction of hepatoma in mice by benzene hexachloride. *Gann* 64, 511–513 [cyt. za IARC 1979; *Reuber* 1980].
- Handbook of pesticide toxicology (1991) [Red.] W.J. Hayes, E.R. Laws. Vol. 2. Classes of pesticides. San Diego, Academic Press Inc. 791–816.
- Herbst M.* (1976) Toxicology of lindane. [W:] Proceedings of the symposium on lindane. Lyon-Chazay 29 April 1976, Brussels, CIEL 43–69 [cyt. za EHC 1991].
- Holoubek I., Shatalov V., Dutchak S.* (2004) Hexachlorocyclohexanes in the Central and Eastern European Countries in the comparison with other part of the world. TOCOEN Report No. 179 [<http://recetox.chemi.muni.cz>].
- HSDB (2003) [baza danych].
- IARC (1974) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to man. Vol. 5. Some organochlorine pesticides. Lyon, WHO/IARC, 47–74.
- IARC (1979) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans. Vol. 20. Some halogenated hydrocarbons. Lyon, WHO/IARC, 195–239.
- IARC (1987) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monograph. Vo. 1 to 42, suppl. 7. Lyon, WHO/IARC, 220–222.
- IPCS (2001) International programme on chemical safety. Poisons information monograph (PIM) 257 Hexachlorocyclohexane (Mixed isomers) [<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim257.htm>].
- IUCLID (2000) [baza danych].
- Iverson F.* i in. (1984) In vivo and in vitro binding of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -hexachlorocyclohexane to mouse liver macromolecules. *Toxicol. Lett.* 20, 331–335.
- Jung D.* i in. (1997) Elimination of  $\beta$ -hexachlorocyclohexane in occupationally exposed persons. *J. Toxicol. Environ. Health* 51, 23–34.
- Kashyap S.K.* (1986) Health surveillance and biological monitoring of pesticide formulators in India. *Toxicol. Lett.* 33, 107–111.
- Kashyap S.K.* (1979) Carcinogenicity of hexachlorocyclohexane (BHC) in pure inbred Swiss mice. *J. Environ. Sci. Health B14*, 305–318.
- Klonne D.R., Kintigh W.J.* (1988) Lindane technical fourteen-week dust aerosol inhalation study in mice. Bushy Run Research Center, Export, PA, USA, Project BBRC# 51/524, October 7, 1988. Report submitted by Rhône-Poulenc to WHO [unpublished], [cyt. za EHC 1991; FAO/WHO 1990].
- Kumar R., Pant N., Srivastava S.P.* (1998) Hexachlorocyclohexane and its isomers. Regional brain levels in the rat after dermal exposure. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 35, 574–679.



- Lakkad B.* i in. (1982) Dominant-lethal study of technical-grade hexachlorocyclohexane in Swiss mice. *Mutat. Res.* 101, 315–320.
- Leber G.* (1983) Inhalationsversuch über 90 Tage mit Lindan. Fraunhofer Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Project Nr. 104264. Report dated 24 April 1983, unpublished data provided by CelaMark [cyt. za RIVM 1988b].
- Li Y.F.* (1999) Global technical hexachlorocyclohexane usage and its contamination consequences in the environment: from 1948 to 1997. *Sci. Total Environ.* 232, 121–158.
- Lisi P., Caraffini S., Assalve D.* (1987) Irritation and sensitization potential of pesticides. *Contact. Derm.* 17, 212–218.
- Macholz R.M.* i in. (1982) Metabolism of  $\alpha$ -hexachlorocyclohexane. Free metabolites in urine and organs of rats. *Xenobiotica* 12, 227–231.
- Macholz R.M., Kujawa M.* (1985) Recent state of lindane metabolism. Part III. *Residue Rev.* 94, 119–149.
- Meera P.* (1993) Role of calcium in biphasic immunomodulation by  $\gamma$ -HCH (lindane) in mice. *Immunopharm. Immunotoxicol.* 15, 113–129.
- Munir K.M., Soman C.S., Bhide S.V.* (1983) Hexachlorocyclohexane-induced tumorigenicity in mice under different experimental conditions. *Tumori* 69, 383–386.
- Nagasaki H.* i in. (1971) Development of hepatomas in mice treated with benzene hexachloride. *Gann* 62, 431 [cyt. za IARC 1979].
- Nagasaki H.* i in. (1972) Carcinogenicity of benzene hexachloride (BHC). [W:] Topics in chemical carcinogenesis. Tokyo, University of Tokyo Press, 343–353 [cyt. za IARC 1979].
- Nakajima M.* (1983) Biochemical toxicology of lindane and its analogs. *J. Environ. Sci. Health B* 18(1), 147–172.
- Nigam S.K.* i in. (1986) Serum hexachlorocyclohexane residues in workers engaged at a HCH manufacturing plant. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 57, 315–320.
- Nigam S.K.* i in. (1993) Clinical and biochemical investigations to evolve early diagnosis in workers involved in the manufacture of hexachlorocyclohexane. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65, 193–196.
- Nigam S.K.* i in. (1982) Distribution of isomers of BHC and related histopathology of liver in hexachlorocyclohexane (technical grade BHC) fed mice. *Arch. Environ. Health* 37, 156–158.
- NIOSH (1976) Occupational health guideline for lindane. US Department of Health and Human Services, US Department of Labour [<http://www.cdc.gov/niosh/pdfs/0370.pdf>].
- NIOSH (1996) Lindane – IDLH Documentation [<http://www.cdc.gov/niosh/idlh/58899.html>].
- Oldiges H.* i in. (1983) 90-day inhalation study with lindane. Report No. 104264 from Fraunhofer Institut für Toxikologie, Schmallenberg, FRG. Submitted to WHO by CIEL [cyt. za EHC 1991; FAO/WHO 1990].
- Organika-Azot (2004) [Informacje przekazane przez Dział Rozwoju Zakładów Chemicznych „Organika-Azot” S.A. w Jaworznie w dniu 13.07.2004].
- PAN (2004) Pesticides database – Pesticide registration status – Hexachlorocyclohexane. Pesticide action network website [<http://www.pesticides.org>].
- Philip G.H., Sriraman P.K., Ramamurthi R.* (1989) Histopathological changes in liver and kidney of *Mus booduga* following oral benzenehexachloride (BHC) feeding. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 42, 499–502.
- Prasad A.K.* i in. (1995) Effect of dermal application of hexachlorocyclohexane (HCH) on male reproductive system of rat. *Hum. Exp. Toxicol.* 14, 484–488.

- Reuber M.D.* (1980) Carcinogenicity of benzene hexachloride and its isomers. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 4-2, 3, 355–372.
- Rivett K.F.* i in. (1978) Effects of feeding lindane to dogs for periods of up to 2 years. *Toxicology* 9, 273–289 [cyt. za EHC 1991].
- RIVM (1988a) Integrated criteria document hexachlorocyclohexanes. Report no. 758473011 [Red.] W. Slooff, A.J.C.M. Matthijsen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, National Institute of Public Health and Environmental Protection.
- RIVM (1988b) Integrated criteria document hexachlorocyclohexanes – effects. Appendix to Report no. 758473011, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, National Institute of Public Health and Environmental Protection.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 12 czerwca 2002 r. w sprawie ustalenia listy substancji niedozwolonych do stosowania w kosmetykach, listy substancji dozwolonych do stosowania w kosmetykach wyłącznie w ograniczonych ilościach, zakresie i warunkach stosowania, listy barwników, substancji konserwujących i promieniochronnych dozwolonych do stosowania w kosmetykach oraz znaku graficznego wskazującego na umieszczenie dodatkowych informacji. DzU nr 105, poz. 934, załącznik 1, pkt 354.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833, załącznik nr 1, pkt 212. Rozporządzenie ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 212/2005, poz. 1769).
- RTECS (2003) [<http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/gv3010b0.html>].
- Rugman F.P., Cosstick R.* (1990) Aplastic anaemia associated with organochlorine pesticide: case reports and review of evidence. *J. Clin. Pathol.* 43, 98–101.
- Sahoo A., Samanta L., Chainy G.B.N.* (2000) Mediation of oxidative stress in HCH-induced neurotoxicity in rat. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 39, 7–12.
- Sahoo A.* i in. (1999) Hexachlorocyclohexane-induced behavioural and neurochemical changes in rat. *J. Appl. Toxicol.* 19, 13–18.
- Samanta L., Chainy G.B.N.* (2002) Response of testicular antioxidant enzymes to hexachlorocyclohexane is species specific. *Asian J. Androl.* 4, 191–194.
- Samanta L., Sahoo A., Chainy G.B.N.* (1999) Age-related changes in rat testicular oxidative stress parameters by hexachlorocyclohexane. *Arch. Toxicol.* 73, 96–100.
- Samuels A.J., Milby T.H.* (1971) Human exposure to lindane. Clinical, hematological and biochemical effects. *J. Occup. Med.* 13, 147–151.
- Shirasu Y.* i in. (1976) Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. *Mutat. Res.* 40, 19–30.
- Shivanandappa T., Krishnakumari M.K.* (1983) Hexachlorocyclohexane-induced testicular dysfunction in rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 52, 12–17.
- Siddiqui M.K.J.* i in. (1996) Bioaccumulation of HCH isomers in different tissues of young and old rats: A comparison. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 56, 896–902.
- Siddiqui M.K.J.* (2003) Persistent chlorinated pesticides and intra-uterine foetal growth retardation: a possible association. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 76, 75–80.
- Solomon L.M., Fahrner L., West D.P.* (1977) Gamma benzene hexachloride toxicity. A review. *Arch. Dermatol.* 113, 353–357.

- Srinivasan K., Mahadevappa K.L., Radhakrishnamurty R.* (1991) Toxicity of  $\beta$ - and  $\gamma$ -hexachlorocyclohexane in rats of different ages. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 47, 623–627.
- Srinivasan K., Radhakrishnamurty R.* (1983) Studies on the distribution of  $\beta$  and  $\gamma$  isomers of hexachlorocyclohexane in rat tissues. *J. Environ. Sci. Health B18*(3), 401–418.
- Srinivasan K., Radhakrishnamurty R.* (1988) Biochemical changes produced by  $\beta$ - and  $\gamma$ -hexachlorocyclohexane isomers in albino rats. *J. Environ. Sci. Health B23*(4), 367–387.
- Srinivasan K., Ramesh H.P., Radhakrishnamurty R.* (1988) Changes induced by hexachlorocyclohexane isomers in rat liver and testis. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 41, 531–539.
- Srivastava M.K., Raizada R.B.* (1993) Prenatal effects of technical hexachlorocyclohexane in mice. *J. Toxicol. Environ. Health* 40, 105–115.
- Srivastava M.K., Raizada R.B.* (2000) A limited three-generation reproduction study on hexachlorocyclohexane (HCH) in rats. *Food Chem. Toxicol.* 38, 195–201.
- Starr Jr. H.G., Clifford N.J.* (1972) Acute lindane intoxication. *Arch. Environ. Health.* 25, 374–375.
- Steinmetz R.* i in. (1996) Novel estrogenic action of pesticide residue  $\beta$ -hexachlorocyclohexane in human breast cancer cells. *Cancer Res.* 56, 5403–5409.
- Struciński P.* (2001) Ocena zależności między wielkością tkankowych depozytów wybranych ksenoestrogenów chloroorganicznych a występowaniem nowotworów gruczołu piersiowego u kobiet. Praca doktorska. Warszawa, Państwowy Zakład Higieny.
- Sulik M., Deregowski K., Kemon A.* (1988) Distribution and excretion of lindane  $^{14}\text{C}$  in acute intoxication in rats. *Mat. Med. Pol.* 2(66), 93–94.
- Suter P., Horst K., Luetkarmeier H.* (1983) Three months toxicity study in rats with lindane. Report No. 005220 from the Research and Consulting Co., Itingen, Switzerland. Submitted to WHO by CIEL (unpublished) [cyt. za EHC 1991; FAO/WHO 1990].
- Thakore K.N.* i in. (1981) Early changes in serum protein and liver LDH isoenzymes in mice exposed to technical grade hexachlorocyclohexane (BHC) and their possible relationship to liver tumours. *Toxicology* 19, 31–37.
- The Merck Index (1989) [Red.] S. Budavari. 11<sup>th</sup> ed. N.J. USA, Merck & Co., Inc., Rahway.
- Tomczak S., Baumann K., Lehnert G.* (1981) Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. IV. Sex hormone alterations in HCH-exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48, 283–287.
- The e-pesticide manual 2000-2001(2000) [Red.] C.D.S. Tomlin. 12<sup>th</sup> ed., version 2.0. British Crop Protection Council.
- Traina M.E.* i in. (2003) Long-lasting effects of lindane on mouse spermatogenesis induced by *in utero* exposure. *Reprod. Toxicol.* 17, 25–35.
- Ulrich E.M.* i in. (2000) Environmentally relevant xenoestrogen tissue concentrations correlated to biological responses in mice. *Environ. Health Perspect.* 108, 973–977.
- Van Velsen F.L.* i in. (1984) Semichronisch oraal toxiciteitsonderzoek van gamma-gamma-HCH om de rat. Report No. 618209 001 from Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiën, Bilthoven, The Netherlands. Submitted to WHO [unpublished], [cyt. za EHC 1991; FAO/WHO 1990].
- Williams J.A., Phillips D.H.* (2000) Mammary expression of xenobiotic metabolizing enzymes and their potential role in breast cancer. *Cancer Res.* 60, 4667–4677.
- Woliński J.* (1985) Chemia organiczna. Podręcznik dla studentów farmacji. Warszawa, PZWL.
- WWF (1999) Lindane – A review of toxicity and environmental fate. World Wildlife Fund Canada.

## 1,2,3,4,5,6-Hexachlorocyclohexane

### A b s t r a c t

Technical grade 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane is a mixture of eight stereoisomers. Only one of them, the  $\gamma$  isomer, known as lindane, is the insecticidally effective one. Both technical HCH and lindane were heavily used in agriculture as an insecticide in Europe and in other parts of the world until the 1970s. Currently, the use of HCH is limited to some tropical countries. Production of HCH in Poland ended in 1982. The other uses of HCH were human and veterinary medicine.

Technical HCH demonstrates moderate oral, dermal and inhalation toxicity. Reported acute oral  $LD_{50}$  values in various species and strains of laboratory animals range from 60 to over 3700 mg/kg b.w., while acute dermal  $LD_{50}$  values range from 900 to over 9000 mg/kg b.w., and acute inhalation  $LC_{50}$  is 690 mg/m<sup>3</sup>.

HCH isomers differ qualitatively and quantitatively in biological activity. They are reported to exert multifarious effects on the central nervous system (CNS). Some are CNS stimulants (isomer  $\gamma$ ) causing violent epileptiform convulsions and hyperexcitability, whereas the others ( $\beta$  and  $\delta$ ) are mainly depressant. The toxicity of technical HCH varies and is related to the amount of lindane present, which is the most acutely toxic isomer. Similarly to other organochlorine compounds, hexachlorocyclohexane isomers are inducers of liver microsomal enzymes.

Technical HCH have no mutagenic or genotoxic potential. Tests on laboratory animals have shown that technical HCH as well as  $\alpha$  and  $\gamma$  isomers are carcinogenic in mice, producing liver-cell tumours following oral administration. In 1987 IARC classified hexachlorocyclohexanes (including technical HCH) into group 2B. Evidence of its carcinogenicity to humans is insufficient, whereas of carcinogenicity to animals is sufficient.

Embryo- and fetotoxicity of hexachlorocyclohexanes has been observed at maternally toxic doses without any teratogenic effects. Hexachlorocyclohexanes, especially the most persistent and bioaccumulative isomer  $\beta$ , may disrupt the endocrine system of mammals.

Hexachlorocyclohexane isomers are rapidly absorbed following oral intake, via the respiratory tract and skin. After uptake they are distributed to various tissues and organs but they are preferentially stored in adipose tissue. HCH can be transferred to the foetus via the placenta. The compounds are metabolized by hepatic microsomal P-450 microsomes and excreted from the body with urine and faeces. They tend to bioaccumulate in adipose tissue (especially isomer  $\beta$ ).

The recommended health-based maximum exposure concentration (MAC) for technical grade 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane of 0.17 mg/m<sup>3</sup> is based on the NOAEL value (0.4 mg/kg/day) derived from 1-year feeding experiment on rats, and relevant uncertainty factors. No STEL and BEI values have been proposed.