Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2026, nr 3(129), s. 5–49 DOI: 10.54215/PiMOSP/1.129.2026
Nadesłano: 14.04.2026 r.
Przyjęto do druku: 03.06.2026 r.
https://www.ciop.pl/pimosp_strona PRACA PRZEGLĄDOWA

1,2-Dichloropropan
Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego[1,2]

1,2-Dichloropropane
Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

MAŁGORZATA KUCHARSKA
https://orcid.org/0000-0001-6885-123x
e-mail: malgorzata.kucharska@umed.lodz.pl

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Medical University of Lodz, Łódź, Poland

NDS	4,4 mg/m^3
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
Carc. 1B	substancja rakotwórcza kategorii 1B

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.09.2024 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 25.03.2026 r.

Streszczenie

1,2-Dichloropropan (DCP) jest bezbarwną, łatwopalną cieczą o zapachu zbliżonym do chloroformu. Jest substancją lotną, umiarkowanie rozpuszczalną w wodzie. Obecnie znajduje zastosowanie jako środek czyszczący i odtłuszczający, składnik klejów oraz spoiw, a także jako półprodukt w syntezie innych związków chemicznych. W warunkach narażenia zawodowego kontakt z 1,2-dichloropropanem może następować drogą inhalacyjną oraz przez skórę. Przewlekłe narażenie w miejscu pracy może prowadzić do ostrego zapalenia wątroby oraz encefalopatii. Wśród pracowników japońskich drukarni narażonych na 1,2-dichloropropan stwierdzono liczne przypadki raka dróg żółciowych (CCA). 1,2-Dichloropropan jest klasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii Carc. 1B. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaklasyfikowała 1,2-dichloropropan jako substancję rakotwórczą dla ludzi (grupa 1). 1,2-Dichloropropan szybko i niemal

[1] Wartość NDS kwasu heptadekafluorooktanosulfonowego została w dniu 25.03.2026 r. przyjęta na 113. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 129) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środiwsku pracy.

[2] Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy", finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr II.PB.03. pt.: „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych". Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

całkowicie wchłaniania się po podaniu per os oraz w wyniku narażenia inhalacyjnego. Po wchłonięciu 1,2-dichloropropan jest rozprowadzany w całym organizmie, a następnie szybko i intensywnie metabolizowany w wątrobie. Metabolity są wydalane z moczem oraz częściowo z wydychanym powietrzem. Za krytyczny skutek działania 1,2-dichloropropanu należy uznać jego działanie rakotwórcze, jednak nie jest możliwe określenie zależności między poziomem narażenia a ryzykiem zachorowania na CCA. Ze względu na niepewność oszacowanego ryzyka, odmienny metabolizm oraz częste współwystępowanie zakażeń pasożytniczych wśród osób pochodzenia azjatyckiego wydaje się, że w populacji europejskiej ryzyko wystąpienia CCA mogło zostać przeszacowane. Na podstawie nienowotworowych skutkach działania 1,2-dichloropropanu (przerostu nabłonka nosa i dróg oddechowych) przyjęto wartość NDS dla 1,2-dichloropropanu na poziomie 4,4 mg/m^3. Nie było podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) ani wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny pracy, będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: 1,2-dichloropropan, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

1,2-Dichloropropane (DCP) is a colourless, flammable liquid with an odour like chloroform. It is volatile and moderately soluble in water. It is currently used as a cleaner, degreaser, a component of adhesives and binders, and as an intermediate in the synthesis of other chemical compounds. Under occupational exposure conditions, contact with 1,2-dichloropropane may occur through the respiratory system and skin. Chronic occupational exposure can lead to acute hepatitis and encephalopathy. Many cases of biliary tract cancer (CCA) have been found among Japanese printing industry workers exposed to DCP. 1,2-Dichloropropane is classified as a substance of Carc. 1B. The IARC has classified DCP as 'carcinogenic to humans' (group 1). 1,2-Dichloropropane is rapidly and almost completely absorbed per os and following inhalation exposure. Once absorbed, DCP is distributed throughout the body and is rapidly and extensively metabolised in the liver. Metabolites are excreted in the urine and partially in exhaled air. Carcinogenicity should be considered a critical effect of 1,2-dichloropropane, but it is not possible to determine the relationship between exposure and risk of CCA. Due to the uncertainty of the calculated risk, different metabolism and often coexisting parasitic infections among people of Asian origin, it appears that in the European population, the risk of occurrence has been overestimated. Based on the non-carcinogenic effects of DCP (nasal and respiratory epithelial hyperplasia), the MAC for 1,2-dichloropropane was assumed to be 4.4 mg/m^3. There was no basis for adopting a maximum allowable instantaneous concentration (MAC-STEL) or the Biological Exposure Index (BEI). The scope of this article covers issues relating to occupational safety and health, which are the subject of research in the fields of health sciences and environmental engineering.

Keywords: 1,2-dichloropropane, toxicity, occupational exposure, MAC, health sciences, environmental engineering.

Adres do korespondencji/Contact details: Małgorzata Kucharska, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 90–419 Łódź, Al. Kościuszki 4, e-mail: malgorzata.kucharska@umed.lodz.pl

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

1,2-Dichloropropan (DCP) jest jednym z izomerów propanu podstawionych dwoma atomami chloru. Jest to bezbarwna, łatwopalna ciecz o zapachu zbliżonym do chloroformu. W warunkach normalnych łatwo odparowuje i wykazuje umiarkowaną rozpuszczalność w wodzie (ATSDR 2021; ECHA 2024; PubChem 2024).

W Unii Europejskiej 1,2-dichloropropan posiada zharmonizowaną klasyfikację zgodnie z tabelą 3 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 oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z późn. zm.), zwanego dalej rozporządzeniem CLP (2008). Klasyfikację 1,2-dichloropropanu przedstawiono w tabeli 1, natomiast oznakowanie substancji – na rycinie 1.

Ogólna charakterystyka 1,2-dichloropropanu (ATSDR 2021; ECHA 2024; GESTIS 2024; IARC 2016; OECD 2003; PubChem 2024):

– nazwa chemiczna 1,2-dichloropropan

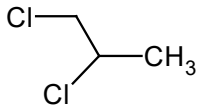
– wzór sumaryczny	$C_3H_6Cl_2$	– synonimy:	dichloropropan; dichlorek propylenu
– wzór strukturalny		– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C, przy ciśnieniu 101,3 kPa):	1 ppm = ,7 mg/m^3; 1 mg/m^3 = 0,21 ppm.
– nazwa w rejestrze CAS	1,2-dichloropropane		
– numer w rejestrze CAS	78-87-5		
– numer w rejestrze WE	201-152-2		
– numer indeksowy (EC)	602-020-00-0		

Tabela 1. Klasyfikacja i oznakowanie 1,2-dichloropropanu (DCP) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP)
Table 1. Classification and labelling of 1,2-dichloropropane (DCP) in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council (CLP Regulation)

Numer indeksowy	Numer wykazu WE	Numer CAS	Nazwa chemiczna (wzór, nazwa IUPAC)	Klasyfikacja		Oznakowanie			Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
602-020-00-0	201-152-2	78-87-5	1,2-dichloropropan ($C_3H_6Cl_2$), 1,2-dichloropropane, propylene dichloride	Flam. Liq. 2 Acute Tox. 4 * Acute Tox. 4 * Carc. 1B	H225 H302 H332 H350	GHS07 GHS08 GHS02 Dgr	H225 H302 H332 H350		

Objaśnienia:

Flam. Liq. 2	Ciecz łatwopalna, kategoria 2.
Acute Tox. 4*	Toksyczność ostra po połknięciu i w następstwie narażenia inhalacyjnego, kategoria zagrożenia 4.
1B	Działanie rakotwórcze, kategoria zagrożenia 1B.
H225	Wysoce łatwopalna ciecz i pary.
H302	Działa szkodliwie po połknięciu.
H332	Działa szkodliwie w przypadku wdychania.
CarcH350	Może powodować raka.
Dgr	Hasło ostrzegawcze: „niebezpieczeństwo".



GHS02 GHS07 GHS08

Rycina 1. Kody haseł ostrzegawczych: GHS02 – substancja łatwopalna; GHS07 – substancja drażniąca, GHS08 – substancja stwarzająca zagrożenia dla zdrowia. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne
Figure 1. Hazard pictograms: GHS02 – flammable substance; GHS07 – irritant; GHS08 – health hazard. The pictograms specified in Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP) consist of a black symbol on a white background with a red border wide enough to be clearly visible

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 1,2-dichloropropanu:

– masa cząsteczkowa	112,99 g/mol
– temperatura wrzenia	96,4°C
– temperatura topnienia	-100,4°C
– gęstość (w temp. 20°C)	1,155 g/cm^3
– prężność par (w temp. 25°C)	66,2 hPa
– gęstość względna par (powietrze = 1)	3,9
– temperatura zapłonu (tygiel zamknięty)	13 ÷ 15°C
– temperatura zapłonu (tygiel otwarty)	21°C
– granice stężeń wybuchowych	3,4 ÷ 14,5%
– współczynnik podziału węgiel organiczny/ woda (log K_{oc})	1,67
– współczynnik podziału n-oktanol/ woda (log P_{ow}) (w temp. 25°C)	1,98
– stała prawa Henry'ego (w temp. 25°C)	274 Pa · m^3/mol
– lepkość (w temp. 20°C)	0,757 mm^2/s
– rozpuszczalność w wodzie (w temp. 25°C)	słaba rozpuszczalność w wodzie (2800 mg/l)
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszczalny w etanolu, eterze dietylowym, benzenie, chloroformie.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Otrzymywanie

1,2-Dichloropropan może być wytwarzany w procesie chlorowania propylenu, jednak obecnie związek ten, podobnie jak 1,2,3-trichloropropan, powstaje głównie jako produkt uboczny procesu wytwarzania tlenku propylenu metodą chlorohydrynową (*Rossberg* i in. 2006). 1,2-Dichloropropan jest produkowany w Ameryce Północnej, Europie, Azji i Ameryce Południowej. Jego produkcja od lat 80. XX wieku została znacznie ograniczona. W 1980 r. tylko w USA produkowano 77 mln ton, natomiast w 2001 r. całkowitą roczną wielkość światowej produkcji 1,2-dichloropropanu oszacowano na 350 tys. ton, z czego około 19 ÷ 25% przypadało na Europę (IARC 2016).

Zastosowanie

1,2-Dichloropropan był wcześniej stosowany jako rozpuszczalnik przemysłowy do usuwania farb, lakierów, żywic, smarów, tłuszczów itp., a także jako składnik fumigantów i insektycydów. Jednak wiele z tych zastosowań zostało zakazanych w Unii Europejskiej; przykładowo od 2003 r. nie może być stosowany jako fumigant glebowy, podobnie jak w Japonii. Jednak w niektórych krajach nadal jest powszechnie stosowany (OECD 2003). Obecnie jest wykorzystywany głównie jako półprodukt w produkcji chlorowanych rozpuszczalników organicznych, a także przy wytwarzaniu wymienników jonowych, filmów fotograficznych, powlekaniu papieru oraz regeneracji katalizatorów naftowych (ECHA 2024; PubChem 2024) Zgodnie z danymi dostępnymi na stronach ECHA 1,2-dichloropropan jest stosowany na terenie Unii Europejskiej jako środek czyszczący i odtłuszczający oraz jako składnik klejów i spoiw (ECHA 2024). W Japonii, choć obecnie 1,2-dichloropropan jest wykorzystywany głównie jako półprodukt, jeszcze do 2006 r. był stosowany jako środek czyszczący w procesach druku offsetowego, w związku z wycofaniem wcześniej używanego 1,1,1-trichloroetanu z powodu jego toksyczności (*Kumagai* i in. 2013). Brak jest informacji o podobnym zastosowaniu 1,2-dichloropropanu w innych krajach świata (OECD 2003).

Narażenie zawodowe

Ponieważ 1,2-dichloropropan nie występuje naturalnie w środowisku, narażenie na tę substancję praktycznie nie występuje w populacji generalnej. Natomiast w środowisku pracy narażenie na 1,2-dichloropropan może wystąpić głównie drogą inhalacyjną oraz, w mniejszym stopniu, poprzez kontakt ze skórą. We Włoszech tylko jeden z ośmiu badanych małych warsztatów lakierniczych zgłosił narażenie na 1,2-dichloropropanu (*Vitali* i in. 2006). Zmierzone średnie stężenia wynosiły 5,3 mg/m^3 podczas 5,5-godzinnych pomiarów indywidualnych i stacjonarnych. Kolejne badania przeprowadzono we Włoszech wśród pracowników

przemysłu tworzyw sztucznych, farb oraz przemysłu chemicznego (*Ghittori* i in. 1987). W tym przypadku odnotowano znacznie wyższe stężenia, mieszczące się w zakresie 10 ÷ 150 mg/m^3, a dwukrotnie zmierzono również stężenia przekraczające 400 mg/m^3. Wykonywane jednocześnie pomiary stężenia 1,2-dichloropropanu w moczu były ściśle skorelowane ze stężeniami w powietrzu. W kolejnych badaniach możliwe było jedynie oszacowanie stężeń, na jakie byli narażeni w latach 1985–2006 pracownicy małej drukarni w Osace w Japonii. Stwierdzono u nich zwiększoną częstość występowania nowotworów dróg żółciowych, co skłoniło *Kumagai* i in. (2013) do zainteresowania się warunkami pracy w tym zakładzie. Okoliczności narażenia były dość specyficzne, ponieważ pracownicy usuwali farbę z wałków za pomocą lotnych rozpuszczalników od 300 do 800 razy dziennie, a pomieszczenie miało słabą wentylację. W ciągu kilku lat występowało jednoczesne narażenie zarówno na 1,2-dichloropropan, jak i dichlorometan (DCM). Ze względu na brak monitoringu w tamtym okresie możliwe było jedynie oszacowanie stężeń na podstawie ilości zużywanych rozpuszczalników, na które pracownicy mogli być narażeni. Według szacunków narażenie na 1,2-dichloropropan i dichlorometan oszacowano odpowiednio na poziomie: 100 ÷ 670 ppm (~460 ÷ 3090 mg/m^3) oraz 80 ÷ 540 ppm (275 ÷ 1870 mg/m^3). Wśród 62 mężczyzn zatrudnionych przez co najmniej rok w latach 1991–2006 zidentyfikowano 11 przypadków nowotworów dróg żółciowych.

Kolejne prace wykazują korelację między narażeniem na 1,2,-dichloropropan w powietrzu a stężeniem niezmetabolizowanej postaci tej substancji w moczu. W pracy *Kawai* i in. (2015) przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych wśród 33 mężczyzn narażonych na 1,2,-dichloropropan, którzy stosowali go do czyszczenia rolek drukarskich. Grupę kontrolną stanowiło 5 osób nienarażonych. Średnie stężenie 1,2,-dichloropropanu w strefie oddychania pracowników drukarni wyniosło 7,1 ppm (33,4 mg/m^3), natomiast maksymalne zmierzone stężenie osiągnęło 23,1 ppm (108,6 mg/m^3). Średnie stężenie niezmienionego 1,2,-dichloropropanu w moczu pobranym od monitorowanych osób po zakończeniu zmiany roboczej wyniosło 77 µg/l, a maksymalnie 247 µg/l. W próbkach moczu pobranych od osób nienarażonych badanej substancji nie wykryto. Wysoka korelacja oraz niskie stężenie tła wskazują, że analiza zawartości niezmetabolizowanego 1,2-dichloropropanu w moczu jest obiecującym narzędziem biomonitorowania narażenia zawodowego. *Park* i in. (2020) przedstawili wyniki badań przeprowadzonych w kilku procesach technologicznych przemysłu poligraficznego (12 stanowisk pracy), produkcji części samochodowych oraz przemysłu galwanizacyjnego (łącznie 17 stanowisk pracy), w których 1,2,-dichloropropan był wykorzystywany do różnych celów, takich jak mieszanie oraz czyszczenie metodą ultradźwiękową i ręcznie. W badaniu wzięło udział 29 osób narażonych zawodowo oraz 4 osoby z grupy nienarażonej. Poziom narażenia na związek w powietrzu był najwyższy podczas mieszania – średnia geometryczna stężenia wyniosła 33,4 ppm (157,0 mg/m^3). Podczas ręcznego mycia średnia geometryczna stężenia wynosiła 16,2 ppm (76,1 mg/m^3), natomiast najniższe stężenia odnotowano podczas mycia metodą ultradźwiękową – 2,3 ppm (10,8 mg/m^3). Średnia geometryczna dla całej populacji w tym badaniu została wyliczona na poziomie 17,4 ppm (83 mg/m^3). Podobną tendencję obserwowano w stężeniach 1,2,-dichloropropanu oznaczanych w moczu. Najwyższą wartość średniej geometrycznej, wynoszącą 670,0 µg/l, odnotowano u osób pracujących przy mieszaniu, podczas ręcznego mycia – 186,1 µg/l, a najniższe stężenie – 33,1 µg/l podczas mycia ultradźwiękowego (średnia dla wszystkich pracowników wyniosła 231,5 g/l). Autorzy stwierdzili, że najlepszym odzwierciedleniem poziomu narażenia pracowników na 1,2,-dichloropropan w powietrzu jest pomiar niezmienionej substancji w moczu bez korekcji względem stężenia kreatyniny. Istnieją także wcześniejsze badania wskazujące na dobrą korelację między stężeniem 1,2,-dichloropropanu w powietrzu a jego zawartością w moczu u 22 pracowników narażonych na tą substancję w przemyśle tworzyw sztucznych i farb oraz w fabrykach obuwia (*Ghittori* i in. 1987).

Zestawienie danych dotyczących narażenia na 1,2,-dichloropropan w Polsce na przestrzeni lat przedstawiono w tabeli 2. W latach 2017–2022 do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi, zgłaszano narażenie na 1,2dicholoropropan (IMP 2024). Liczba osób narażonych w tym okresie wahała się od 3 do 32 pracowników, z których większość

Tabela 2. Narażenie na 1,2-dichloropropan (DCP) w Polsce w latach 2017–2022 (IMP 2024)
Table 2. Exposure to 1,2-dichloropropane (DCP) in Poland in 2017–2022 (IMP 2024)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet		Liczba osób narażonych ogółem
				ogółem	do 45 lat	
2017	1	1	20	0	0	20
2019	2	4	0	3	3	3
2020	1	1	2	2	2	4
2021	3	5	16	16	12	32
2022	4	7	3	12	9	15

stanowili mężczyźni. Jedynie w 2019 r. i 2022 r. większość (lub wyłącznie) osób zatrudnionych w narażeniu na 1,2,-dichloropropan stanowiły kobiety.

Według danych GIS (GIS 2024) w latach 2022–2023 żadna osoba nie pracowała w narażeniu przekraczającym 0,1 obowiązującej w Polsce wartości dopuszczalnego stężenia, wynoszącej 50 mg/m^3 (Rozporządzenie… 2018).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Obserwacje kliniczne

Toksyczność ostra

W literaturze odnotowano przypadki ostrych zatruć 1,2-dichloropropanem (DCP) w wyniku katastrof środowiskowych, a także przypadkowego spożycia i celowej inhalacji. W ich wyniku dochodziło do zgonów, głównie na skutek zatrzymania akcji serca, wstrząsu lub niewydolności wątroby. Zgłaszano również przypadki niewydolności nerek, obrzęku płuc, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego i ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej (ATSDR 2021, PubChem 2024).

Efekty ostrego narażenia zostały przedstawione przez *Rubina* (1988), który opisał skutki katastrofy, do której doszło w maju 1981 r. w USA, kiedy na skutek wypadku cysterny przewożącej 2000 galonów 1,2-dichloropropanu doszło do narażenia kilkuset osób. Wśród narażonych znaleźli się kierowcy ciężarówek, funkcjonariusze patroli drogowych, strażacy oraz wielu pracowników szpitala, którzy zostali wtórnie narażeni w wyniku kontaktu ze skażoną odzieżą ofiar. Pomocy w pobliskim oddziale ratunkowym wymagało 129 osób, a 15 zostało przyjętych do szpitala. Osoby narażone na 1,2-dichloropropan skarżyły się na podrażnienia górnych dróg oddechowych, takie jak dyskomfort w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu i kaszel. *Conner* i in. (1962) opisali wcześniejszy wypadek, który wydarzył się w USA. Cysterna kolejowa zawierająca 3000 galonów DOW 421 (mieszaniny składającej się z *o*-dichlorobenzenu, 1,2-dichloropropanu i dichlorku etylenu w stosunku 4:2:1) uległa eksplozji. W wyniku wybuchu zginęły 3 osoby, a 4 innych mężczyzn zmarło w ciągu 24 h w szpitalu z powodu obrażeń lub zaburzeń czynności płuc. Łącznie 39 strażaków i policjantów było hospitalizowanych z powodu urazów płuc, oczu, skóry lub ostrych zaburzeń psychicznych. U 6 z nich doszło do poważnych urazów dróg oddechowych (zniszczenia nabłonka górnych lub dolnych dróg oddechowych), a 3 z nich zmarło w późniejszym czasie.

We Włoszech doszło do wielu wypadków związanych ze spożyciem środka czyszczącego o nazwie „Trielina", zawierającego różne ilości trichloroetanu i 1,2-dichloropropanu (*Chiappino, Secchi* 1968; *Di Nucci* i in. 1988; *Perbellini* i in. 1985). W wyniku zatrucia dochodziło do poważnych uszkodzeń wątroby, ostrej niewydolności nerek, niedokrwistości hemolitycznej oraz rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, a część przypadków kończyła się zgonem. *Imberti* i in. (1987) opisali przypadki zatruć u 56 osób, u których pojawiły się objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, nerek i serca. W 6% opisanych przypadków doszło do zgonu.

Larcan i in. (1977) opisali przypadek 46-letniego mężczyzny, który spożył 50 ml substancji oczyszczającej zidentyfikowanej jako zawierająca 1,2-dichloropropan. W ciągu dwóch godzin rozwinęła się u niego głęboka śpiączka z rozszerzeniem źrenic i nadciśnieniem. Po 24 h sztucznej hiperwentylacji i diurezy osmotycznej pozornie nastąpił powrót do zdrowia. Jednak po 36 h od spożycia

rozwinęło się ostre majaczenie z drżeniem, a mężczyzna zmarł z powodu nieodwracalnego wstrząsu z niewydolnością serca, kwasicą mleczanową i cytolizą wątrobową.

Do zatruć dochodziło również w wyniku narażenia inhalacyjnego, czasami przypadkowego, ale często intencjonalnego. *Pozzi* i in. (1985) opisali przypadek 55-letniej Włoszki cierpiącej na błonoproliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek i będącej w trakcie domowej hemodializy. Po sześciogodzinnym sprzątaniu mieszkania przy użyciu dwóch litrów rozpuszczalnika, zawierającego 1,2-dichloropropan, rozwinęła się u niej ciężka niewydolność wątroby, niedokrwistość hemolityczna oraz lekkie rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe. W trakcie pracy nie zauważyła ona żadnych niepożądanych skutków, a jedynie nieprzyjemny zapach. Jednak w ciągu następnych trzech dni rozwinęły się u niej anoreksja, bóle brzucha i nocne pocenie się, w związku z czym została przyjęta do szpitala. Po zastosowaniu leczenia stan pacjentki poprawił się po tygodniu. W innym opisie przypadku ból brzucha i wymioty zaobserwowano u 73-letniej kobiety, która po wyczyszczeniu części odzieży zasnęła na 2 h w bliskim sąsiedztwie szklanki wypełnionej odplamiaczem zawierającym 1,2-dichloropropan. U pacjentki rozwinęły się ostra niewydolność wątroby oraz niedokrwistość hemolityczna (*Lucantoni* i in. 1992). Zdarzały się również przypadki celowego wąchania rozpuszczalników w celu odurzania. *Pozzi* i in. (1985) opisali przypadek 20-letniej Włoszki, u której po wąchaniu odplamiacza zawierającego 70 ÷ 98% 1,2-dichloropropanu rozwinęły się niewydolność nerek, ostre uszkodzenie wątroby, niedokrwistość hemolityczna i rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe. Dziewczyna w ciągu jednej nocy powtórzyła inhalację czterokrotnie, zaś objawy pojawiły się następnego ranka. Do podobnych incydentów dochodziło już wcześniej. Wyniki biopsji nerki potwierdziły ostrą martwicę kanalików nerkowych. Trzy tygodnie po przyjęciu do szpitala pacjentka została wypisana do domu z całkowitym przywróceniem czynności nerek i wątroby oraz prawidłowymi wynikami badań krzepnięcia.

Działanie drażniące i uczulające

Przypadki inhalacyjnego narażenia oraz występujące w jego wyniku objawy ze strony górnych dróg oddechowych wskazują na drażniące działanie 1,2-dichloropropanu (*Conner* i in. 1962; *Rubin* 1988). W literaturze opisano również przypadki dermalnego narażenia na tę substancję. Jeden z takich przypadków dotyczył przypadkowego oblania górnej części tułowia i brzucha utrwalaczem farby zawierającym 35 ÷ 40% 1,2-dichloropropanu i toluenu. Mężczyzna nie przerwał pracy i przez 6 h malował na zewnątrz przy użyciu wyżej wymienionego środka. Dopiero po 5 h zdjął ubranie, umył się i zgłosił jedynie przejściowe zaczerwienienie skóry w miejscach wcześniejszego kontaktu z substancją. Jednak po pewnym czasie u mężczyzny rozwinęły się: ostry skąpomocz, niewydolność nerek, ostra martwica wątrobowokomórkowa, rabdomioliza oraz ciężkie rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (*Fiaccadori* i in. 2003). Autorzy podejrzewali, że zatrucie było spowodowane rozległym i długotrwałym kontaktem substancji ze skórą, a nie narażeniem wziewnym, ponieważ mężczyzna pracował na zewnątrz, w dobrze wentylowanym środowisku. Nie zgłaszał również objawów podrażnienia górnych dróg oddechowych podczas malowania ani bezpośrednio po jego zakończeniu. Czynność nerek i wątroby powróciła do normy w ciągu dwóch tygodni.

Istnieją niejednoznaczne doniesienia dotyczące tego, czy 1,2-dichloropropan może powodować alergiczne choroby skóry po niekontrolowanym narażeniu u osób z wcześniej występującym zapaleniem skóry. W jednym z badań u 10 pracowników narażonych na działanie preparatów przemysłowych zawierających 10 ÷ 40% 1,2-dichloropropanu stwierdzono reakcję alergiczną (*Baruffini* i in. 1989). Pracownicy ci myli ręce w preparacie zawierającym 1,2-dichloropropan, co prowadziło do wystąpienia reakcji alergicznej, potwierdzonej w teście płatkowym przy stężeniu progowym wynoszącym 2%. Należy jednak zaznaczyć, że wszyscy badani już wcześniej cierpieli na zmiany skórne oraz zapalenie skóry rąk, które szybko ustępowały po zaprzestaniu ekspozycji. W innym doniesieniu opisano przypadek dwóch pracownic z nawracającym zapaleniem skóry, narażonych między innymi na działanie 1,2-dichloropropanu w miejscu pracy (*Grzywa, Rudzki* 1981). Testy płatkowe dały wynik dodatni po zastosowaniu 1% 1,2dichloropropanu, a także innych substancji obecnych w środowisku pracy.

Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

Do przewlekłych zatruć 1,2-dichloropropanem dochodziło w wyniku narażenia w miejscu pracy. *Kubo* i in. (2015) opisali przypadek ciężkiego, ostrego zapalenia wątroby, które rozwinęło się

u mężczyzny pracującego w dziale druku offsetowego w Japonii. Pracownik był narażony na działanie różnych rozpuszczalników, w tym związków chloroorganicznych, takich jak: 1,2-dichloropropan (DCP), dichlorometan (DCM) i 1,1,1-trichloroetan (TCE). Przez około rok, bezpośrednio przed wystąpieniem ciężkiego, ostrego zapalenia wątroby, podczas przygotowywania płyt drukarskich stosował TCE o wysokiej czystości do usuwania plam z płyt szklanych. Dziennie zużycie TCE oszacowano na 1 ÷ 2 l. Oprócz TCE, pracownik był narażony w ciągu ostatnich 5 miesięcy na działanie czystego 1,2-dichloropropanu (98%), a wcześniej na mieszaninę zawierającą 1,2-dichloropropan (40 ÷ 50%), DCM (40 ÷ 50%) oraz węglowodory ropopochodne (1 ÷ 10%). W czasie pracy nie stosował żadnych środków ochrony indywidualnej. Aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy była znacznie zwiększona w chwili przyjęcia do szpitala, a następnie szybko uległa poprawie po wdrożeniu leczenia. Pacjent nie zgłaszał wcześniejszych chorób wątroby ani innych schorzeń mogących prowadzić do ostrego zapalenia wątroby, takich jak wirusowe lub autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, zakażenia wirusowe czy choroby dróg żółciowych. Wynik badania histopatologicznego wycinka wątroby również nie wskazywał na takie rozpoznanie. Obraz histopatologiczny sugerował natomiast zmiany w wątrobie związane z narażeniem na chlorowane rozpuszczalniki organiczne. Czynność wątroby powróciła do normy w ciągu kilku tygodni po zakończeniu narażenia.

Kolejny przypadek zatrucia dotyczył 41-letniego mężczyzny zatrudnionego w fabryce akcesoriów samochodowych w Korei (*Kwak* i in. 2018). Pracownik zgłosił się do szpitala z zawrotami głowy i bólem głowy, silnymi nudnościami, wymiotami, podwójnym widzeniem oraz ataksją. Rezonans magnetyczny mózgu wykazał obustronne nieprawidłowości we wzgórzu, a po wykluczeniu innych typów encefalopatii autorzy uznali, że pracownik cierpiał na ostrą encefalopatię toksyczną wywołaną narażeniem na 1,2-dichloropropan. Przed wystąpieniem objawów pracownik był narażony w ciągu 7 dni roboczych na działanie 1,2-dichloropropanu, którego używał jako środka do czyszczenia części samochodowych. Mężczyzna już 5 miesięcy wcześniej pracował z tym związkiem oraz dichlorometanem, stosowanymi w myjkach ultradźwiękowych. Jednak w ciągu ostatnich 7 dni przed przyjęciem do szpitala pracował przy otwartych myjkach, aby skuteczniej usuwać rdzę z części, nie stosując przy tym żadnych środków ochrony indywidualnej. Późniejsze pomiary stężeń w środowisku pracy wykazały, że 8-godzinne stężenie tego związku na stanowisku pracy mężczyzny wynosiło 8,4 ppm (40 mg/m^3), a pomiar wykonany 3 miesiące później wykazał wartości 27 ppm i 42 ppm (128,6 mg/m^3 i 200 mg/m^3). Krótkotrwałe, 15-miutowe narażenie wynosiło 50 ppm i 77 ppm (238 mg/m^3 i 333 mg/m^3). Mężczyzna wyzdrowiał, a po powrocie do pracy nie był już narażony na działanie detergentów ani rozpuszczalników organicznych, w związku z czym objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nie wystąpiły ponownie.

Badania epidemiologiczne

Badania epidemiologiczne ograniczają się do opisów przypadków przypadkowego lub celowego narażenia oraz jednego badania kliniczno-kontrolnego oceniającego potencjalny związek z atopowym zapaleniem skóry, co przedstawiono w rozdziale „Działanie toksyczne na ludzi. Toksyczność ostra" (*Baruffini* i in. 1989; *Imberti* i in. 1987; *Pozzi* i in. 1985). Szersze badania obejmują przypadki zawodowego narażenia na 1,2-dichloropropan u drukarzy w Japonii oraz retrospektywne badania kohortowe oceniające występowanie raka dróg żółciowych u pracowników drukarni (*Ahrens* i in. 2014; *Kubo* i in. 2014a; 2014b; *Kumagai* i in. 2013; 2014; 2016; *Vlaanderen* i in. 2013). Częstym ograniczeniem wymienionych badań jest brak kontroli nad narażeniem na inne chlorowane rozpuszczalniki, z których wiele wykazuje podobne działanie toksyczne jak 1,2-dichloropropan, a także brak pomiarów narażenia zawodowego. Niemniej jednak badania te wyraźnie wskazują na związek między narażeniem na 1,2-dichloropropan a występowaniem raka dróg żółciowych. Szczegółowe omówienie badań w tym zakresie przedstawiono w rozdziale „Działanie rakotwórcze u ludzi".

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Dostępne badania dotyczące narażenia, prowadzone na modelach zwierzęcych, wskazują na niską

toksyczność ostrą 1,2dichloropropanu (DCP), niezależnie od drogi podania. Duża część badań pochodzi z lat 40.–70. XX wieku i nie spełnia współczesnych wytycznych GLP, dlatego zrezygnowano z ich cytowania. Wyniki tych badań przedstawiono w starszych wersjach dokumentacji dotyczących wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego (*Greim* 1998*; Gromadzińska,* Wąsowicz 2008). W tabeli 3 zamieszczono doniesienia pochodzące z lat 80. XX wieku, które, choć w większości również nie są zgodne z wymogami GLP, wskazują kierunek prowadzonych badań.

Narażenie inhalacyjne

Przeprowadzono szereg badań oceniających skutki ostrego narażenia wziewnego na 1,2-dichloropropan (tab. 3). Wartości LC_{50} po narażeniu inhalacyjnym trwającym 8 ÷ 10 h określono na poziomie 2300 mg/m^3 (około 480 ppm) u myszy, natomiast u szczurów wynosiły one 9500 mg/m^3 i 14 300 mg/m^3 (~2000 ppm i 3000 ppm), (*Greim* 1998). Stężenia 1,2-dichloropropanu w zakresie 4800 ÷10500 mg/m^3 (1000 ÷ 2200 ppm), po jedno- lub wielokrotnym siedmiogodzinnym narażeniu, powodowały działanie toksyczne na wątrobę (zwyrodnienie tłuszczowe, martwica, przekrwienie) i nerki (zwyrodnienie tłuszczowe) u szczurów, kawii domowych i królików (*Fan, Alexeeff* 1999). Inne stwierdzone skutki toksyczne obejmowały zmiany w nadnerczach, ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), śledzionie, pęcherzu moczowym i płucach. Ciągłe narażenie na niższe stężenia 1,2-dichloropropanu, wynoszące 950 ÷ 2150 mg/m^3 (200 ÷ 450 ppm), przez 7 dni powodowało podobne zmiany w wątrobie i nerkach u szczurów (*Sidorenko* i in. 1976). Toksyczne działanie 1,2-dichloropropanu na wątrobę, obejmujące m.in. wyraźne zmiany, takie jak rozległa ostra nekroza krwotoczna oraz zmiany regeneracyjne, stwierdzono również u myszy jednorazowo narażonych na jego działanie w stężeniu 2300 mg/m^3 (480 ppm) przez 6 h (*Dow* 1968).

Badania przeprowadzone w późniejszych latach również wskazywały na zmiany w wątrobie jako główne działanie toksyczne 1,2-dichloropropanu. W badaniach *Zhang* i in. (2015), po narażeniu myszy przez 8 h dziennie przez 7 dni, zaobserwowano jedynie niewielkie zmiany hepatotoksyczne (kropelki tłuszczu) przy stężeniu około 14 300 mg/m^3 (3000 ppm). W przypadku narażenia myszy na stężenie 1440 mg/m^3 (300 ppm) obserwowano niewielkie lub brak zmian w wątrobie, zależnie od rasy (*Toyooka* i in. 2017; *Wang* i in. 2019*; Zhang* i in. 2015). Przykładowo, wszystkie 8 myszy BALB/cA narażonych przez 14 dni, 6 h dziennie, na 1,2-dichloropropan w stężeniu wynoszącym 1900 mg/m^3 (400 ppm) padły (*Zhang* i in. 2015). W przypadku pozostałych gatunków zwierząt (kawia domowa, chomik, królik) skutki toksyczne występowały przy wyższych stężeniach.

Wyniki badań trwających do 4 tygodni (toksyczność podostra) przedstawiono w tabeli 3. Szczury F344 (5 osobników/płeć/grupa) były narażone przez 2 ÷ 4 tygodnie (5 dni w tygodniu, 6 h dziennie, narażenie całego ciała) na 1,2-dichloropropan w stężeniach: 0 ppm (kontrola); 100 ppm, 300 ppm lub 1000 ppm (480 mg/m^3; 1400 mg/m^3; 4800 mg/m^3), (*Nitschke, Johnson* 1983). Zwiększenie masy wątroby u obu płci oraz przerost komórek wątrobowych u samic obserwowano po podaniu tylko dużej dawki (300 i 100 ppm), natomiast zwyrodnienie błony śluzowej nosa stwierdzono przy wszystkich dawkach.

Myszy B6C3F1 (5 osobników/płeć/grupa) były narażone przez 2 ÷ 4 tygodnie (5 dni w tygodniu, 6 h dziennie, narażenie całego ciała) na 1,2-dichloropropan w stężeniach: 0 ppm (kontrola); 30 ppm; 100 ppm lub 300 ppm (140 mg/m^3; 480 mg/m^3; 1400 mg/m^3). Zwiększenie masy wątroby, przerost komórek wątrobowych, zwyrodnienie błony śluzowej nosa oraz zmniejszenie masy grasicy i liczby komórek limfatycznych obserwowano po narażeniu na najwyższe stężenie (*Nitschke, Johnson* 1983).

Narażenie drogą pokarmową

1,2-Dichloropropan wykazuje zróżnicowaną toksyczność po podaniu drogą pokarmową: zgłaszane wartości LD_{50} wynoszą od 487 mg/kg mc. do 2200 mg/kg mc. u szczurów, od 860 mg/kg mc. do 1000 mg/kg mc. u myszy i od 2000 mg/kg mc. do 4000 mg/kg mc. u kawii domowej (ATSDR 2021*; Fan, Alexeeff* 1999; OECD 2003; WHO 2003). Przytoczone wartości odnoszą się w dużej mierze do danych historycznych zawartych w starszych opracowaniach. W tabeli 3 przedstawiono nowsze badania, podobnie jak w przypadku narażenia inhalacyjnego.

Najniższą dawkę powodującą padnięcia wśród szczurów przedstawiono w badaniach przeprowadzonych w Shell Oil Company (*Shell* 1982). Szczury Wistar (6 osobników każdej płci i dla każdej dawki) były narażone przez zgłębnik na nierozcieńczony 1,2-dichloropropan w dawkach:

145 mg/kg mc., 230 mg/kg mc., 366 mg/kg mc., 582 mg/kg mc., 926 mg/kg mc. lub 1472 mg/kg mc. Po podaniu 582 mg/kg mc. 1,2-dichloropropanu odnotowano padnięcia zwierząt (8/12), natomiast po najwyższej dawce śmiertelność wyniosła 100%. Na podstawie uzyskanych wyników wartość LD_{50} wyznaczono na poziomie 487 mg/kg mc. Jednak w starszych doniesieniach wartości LD_{50} po podaniu dostnym (*per os)* określono na poziomie od 1600 mg/kg mc. do 2000 mg/kg mc., przy czym badania wykonano u szczurów o nieokreślonych rasach (ATSDR 2021). Nowsze prace pozostają niejednoznaczne. Przykładowo, *Imberti* i in. (1990) nie odnotowali żadnych padnięć u szczurów rasy Wistar po jednorazowym narażeniu na dawkę 2000 mg/kg mc, natomiast *Kennedy* i *Greapel* (1991) określili LD_{50} na poziomie 1900 mg/kg mc., jednak brak jest danych dotyczących rasy, liczby zwierząt oraz podawanej dawki.

W większości badań toksyczności ostrej wskazuje się przede wszystkim na hepatotoksyczne działanie 1,2-dichloropropanu. Przykładowo, samcom szczurów Sprague-Dawley podano 1,2-dichloropropan w oleju przez zgłębnik, raz dziennie przez 1, 5 lub 10 kolejnych dni, w dawkach: 0 (kontrola), 100 mg/kg mc., 250 mg/kg mc., 500 mg/kg mc. lub 1000 mg/kg mc. (*Bruckner* i in. 1989). W przypadku niskich dawek (100 ÷ 250 mg/kg mc.) pojedyncze narażenie na 1,2-dichloropropan powodowało depresję ośrodkowego układu nerwowego oraz zmniejszenie masy ciała. Podanie wyższych dawek (500 ÷ 1000 mg/kg mc.) prowadziło do działania toksycznego na wątrobę. Powtarzane narażenie przez 10 dni na niską dawkę (100 mg/kg mc.) powodowało znaczne zwiększenie stężenia cytochromu P450 w wątrobie oraz powiększenie jąder hepatocytów, a dalsze zwiększanie dawki nasilało te zmiany. Powiększenie jąder hepatocytów obserwowano jednak przy wszystkich poziomach dawek, zarówno po 5, jak i po 10 dniach narażenia. Przy wyższych dawkach podawanych przez 10 dni wystąpiły poważne uszkodzenia wątroby w postaci toksycznego zapalenia wątroby, wakuolizacji okołowrotnej oraz zmian aktywności enzymów wątrobowych; dodatkowo odnotowano niedokrwistość hemolityczną.

W kolejnym eksperymencie szczurom Fischer (10 osobników/płeć/dawka) podawano 1,2-dichloropropan przez zgłębnik w dawkach: 0 mg/kg mc. (kontrola), 300 mg/kg mc. lub 500 mg/kg mc. na dobę przez 14 kolejnych dni (*Gorzynski, Johnson* 1989). U narażonych samców i samic szczurów już przy niższej dawce (300 mg/kg mc.) obserwowano przejściowe objawy, takie jak łzawienie, mruganie i letarg, a także znaczne zmniejszenie masy ciała. U obu płci stwierdzono zależne od dawki zwiększenie masy wątroby i nerek. Zmiany histopatologiczne (powiekszenie jąder hepatocytów, zwyrodnienie i martwica komórek wątroby) stwierdzono u samców i samic po podaniu obu dawek. Nie zaobserwowano zmian mikroskopowych w nerkach.

Szczurom Fischer 344/N i myszom B6C3F1 (5 osobników/płeć/grupa) podawano 1,2-dichloropropan przez zgłębnik w dawkach: 0 (kontrola), 125 mg/kg mc., 250 mg/kg mc., 500 mg/kg mc., 1000 mg/kg mc. lub 2000 mg/kg mc. przez 14 dni (NTP 1986). Wśród szczurów wszystkie zwierzęta z grupy otrzymującej najwyższą dawkę (2000 mg/kg mc.) padły w trakcie badania. W grupie zwierząt otrzymujących dawkę 1000 mg/kg mc. końcowa średnia masa ciała była o 14 ÷ 15% niższa w porównaniu z grupą kontrolną. U myszy śmiertelność samców otrzymujących 1000 mg/kg mc. lub 2000 mg/kg mc. wynosiła 100%, natomiast w grupie narażonej na 500 mg/kg mc. – 60%. Padnięcia samic występowały na podobnym poziomie; przy najwyżej dawce wyniosły 100%, a przy niższej – 80%. Średnia masa ciała myszy, które przeżyły, nie różniła się w zależności od dawki. W badaniach histopatologicznych zaobserwowano jedynie zaczerwienienie rdzenia nerki. Zmianę tę stwierdzono zarówno u szczurów, jak i u myszy z grup otrzymujących najwyższe dawki.

Wartość LD_{50} po podaniu *per os,* wynosząca 960 mg/kg mc., została wyznaczona u myszy ddY, jednak brak jest bliższych informacji dotyczących przebiegu eksperymentu (*Matsumoto* i in. 1982). U myszy B6C3F1, którym jednorazowo podano dawkę 500 mg/kg mc., nie odnotowano padnięć (*Gi* i in. 2015). W badaniu powtarzanej ekspozycji trwającej 14 dni, obejmującej zakres dawek 125 ÷ 2 000 mg/kg mc./dobę, padnięcia myszy B6C3F1 wystąpiły po podaniu dawek ≥500 mg/kg mc./dzień (NTP 1986).

U ciężarnych królików narażanych w okresie od 7. do 19. dnia ciąży 2/7 zwierząt padło po ekspozycji na dawkę 250 mg/kg mc./dobę, choć nie ma pewności, czy zgony były związane z narażeniem (*Berdasco* i in. 1988). Nie zaobserwowano śmiertelności związanej z narażeniem u ciężarnych

królików narażonych na dawki do 150 mg/kg mc./dobę (*Kirk* i in. 1995). U chomików nie odnotowano zgonów po jednorazowym narażeniu na dawkę 500 mg/kg mc. Jednak po przedłużeniu eksperymentu do 3 dni ekspozycja na tę samą dawkę spowodowała padnięcie 1/5 zwierząt (*Gi* i in. 2015).

W badaniach prowadzonych na psach, opisanych w starszych opracowaniach, zwrócono uwagę na niekorzystny wpływ 1,2-dichloropropanu na OUN (wyraźny brak koordynacji, utrata równowagi, niestabilny chód), (ATSDR 2021; *Fan, Alexeeff* 1999; OECD 2003; WHO 2003). Psy narażano jednorazowo, podając z pokarmem dawki 230 ÷ 5800 mg 1,2-dichloropropanu/kg mc. Nie zaobserwowano żadnych padnięć, ale podobnie jak u innych zwierząt odnotowano zmiany w wątrobie (przekrwienie, krwotok, mętny obrzęk, zwyrodnienie tłuszczowe i miąższowe) oraz w nerkach (przekrwienie kory, naciek tłuszczowy, duże przebarwienia).

W 4-tygodniowym doświadczeniu przeprowadzonym na zwierzętach (myszy i chomik), którym podawano 1,2-dichloropropan w dawkach: 0 (kontrola); 125 mg/kg mc. oraz 250 mg/kg mc., zaobserwowano zależny od dawki, istotny wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby (*Gi* i in. 2015). Badania histopatologiczne wykazały łagodne zmiany tłuszczowe w wątrobie wszystkich narażonych zwierząt, ale nie obserwowano martwicy. Stwierdzono znaczny wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, glicerolu i albuminy po podaniu najwyższej dawki (250 mg/kg mc./dobę). W badaniu tym, prowadzonym na chomikach, odnotowano padnięcia (1 zwierzę otrzymujące dawkę 125 mg/kg mc./dobę w 1. tygodniu oraz 3 osobniki otrzymujące dawkę 250 mg/kg mc./dobę w 1., 2. i 3. tygodniu), statystycznie istotne zwiększenie względnej masy wątroby po podaniu najwyższej dawki oraz istotne zwiększenie częstości występowania zmian tłuszczowych w wątrobie w obu narażonych grupach (*Gi* i in. 2015).

Działanie drażniące i uczulające

Obserwacje z badań podrażnienia skóry i oczu wykazały, że 1,2-dichloropropan jest substancją lekko drażniącą dla skóry i oczu. W tabeli 3 zestawiono wyniki badań narażenia dermalnego u zwierząt. Królikom nanoszono na skórę w postaci okładu 8,3 ÷ 9,2 ml 1,2-dichloropropanu/kg mc., pozostawiając opatrunek na 24 h, po czym zwierzęta obserwowano przez 14 dni (*Smyth* i in. 1969). W wyniku narażenia doszło do padnięć, jednak brak jest szczegółowych wyników obserwacji. Autorzy określili jedynie wartość LD_{50}, która wyniosła 8,75 ml/kg (~10100 mg/kg mc.). Szczurom rasy Wistar (6 osobników każdej płci w grupie) podawano 2340 mg/kg mc. 1,2-dichloropropan w postaci nierozcieńczonej, w warunkach okluzyjnych przez 24 h. Nie odnotowano żadnych padnięć w okresie do 14 dni po ekspozycji, dlatego wartość LD_{50} oszacowano na >2340 mg/kg mc. W 24-godzinnym teście okluzyjnym Draize'a zaobserwowano istotnie odmienną reakcję między samcami i samicami królików (*Shell 1982*). Narażenie na dawkę 1,16 g/ml u samców powodowało łagodne podrażnienie skóry, podczas gdy u samic odnotowano ekstremalne podrażnienie skóry (oparzenia chemiczne, martwica powierzchowna). Efekty te były nadal widoczne u obu płci nawet 21 dni po ekspozycji, w tym stwardnienie skóry u samic królików. Przyczyna tej różnicy nie jest znana.

Badanie podrażnienia oczu wykazało wyraźne zaczerwienienie, obrzęk i lekkie zmętnienie 24 h po wkropleniu 0,05 ml 1,2-dichloropropanu do worka spojówkowego jednego królika. Efekty te zostały całkowicie odwrócone po 8 dniach (brak dostępnych wyników pośrednich), co wskazuje, że 1,2-dichloropropan działa drażniąco na oko (OECD 2003). W innym doświadczeniu początkowo obserwowano ból, zaczerwienienie, podrażnienie tęczówki i owrzodzenie rogówki po bezpośrednim wkropleniu do oka królika nierozcieńczonego 1,2-dichloropropanu. Wszystkie efekty były odwracalne w ciągu 14 dni. Ponadto zapalenie spojówek zgłaszano u świnek morskich narażonych na 2200 ppm 1,2-dichloropropanu (10 500 mg/m^3) przez 7 h (ATSDR 2021).

W starszych badaniach przeprowadzonych na kawii domowej wykazano działanie uczulające 1,2-dichloropropanu na skórę (*Shell* 1982). Jednak wyniki testu lokalnych węzłów chłonnych myszy wskazują na brak właściwości uczulających tej substancji. Badania wykonane zgodnie z wytycznymi OECD 429 (*Woolhiser, Anderson* 2003) nie wykazały stymulacji proliferacji limfocytów w usznych węzłach chłonnych myszy narażonych na 80% 1,2-dichloropropanu. Uwarunkowania strukturalne 1,2-dichloropropanu nie wskazują na obecność grup reaktywnych, które mogłyby mieć potencjał uczulający. Zatem brak potencjału alergicznego 1,2-dichloropropanu jest zgodny z oczekiwaniami.

Tabela 3. Wyniki badań toksyczności ostrej i krótkoterminowej 1,2-dichloropropanu (DCP) u zwierząt
Table 3. Results of acute and short-term toxicity studies on 1,2-dichloropropane (DCP) in animals

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt	Badane stężenie, ppm (mg/m³)/ dawka, mg/kg mc.	Czas trwania narażenia	Skutki narażenia	NOAEC, ppm (mg/m³)/ NOAEL, mg/kg mc.	LOAEC, ppm (mg/m³)/ LOAEL, mg/kg mc.	Inne wartości toksyczne	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne							
Szczur	2000 (9500)	4 h	stężenie odpowiadające w przybliżeniu wartości powodującej padnięcia	–	–	2000 (9500) – padnięcia	*Kennedy, Graepel* 1991
Szczur Fischer-344, *n* = 5♂	0; 500; 1500 (0; 2400; 7200)	4 h	znieczulenie; brak efektów hepato- i neurotoksycznych. Powyżej 500 ppm – efekty neurologiczne	500 (2400)	1500 (7200) – neurotoksyczność	–	*Nitschke, Johnson* 1983
Szczur Fischer-344, *n* = 3	0; 300; 1000; 3000 (0; 1440; 4800; 14300)	7 dni, 8 h/dobę	stężenie 3000 ppm: niewielkie zmiany hepatotoksyczne (kropelki tłuszczu)	1000 (4800)	3000 (14 300) – hepatoksyczność	–	*Zang* i in. 2015
Szczur Fischer-344, *n* = 6 ÷ 9♀	0; 50; 100; 200 (0; 240; 480; 950)	21 dni, 8 h/dobę	stężenie ≥100 ppm: wydłużony cykl rujowy; stężenie 200 ppm: zmniejszona owulacja	50 (240)	100 (480) – reprotoksyczność	–	*Sekiguchi* i in. 2002
Mysz B6C3F1, *n* = 5♂	0; 500; 1500 (0; 2400; 7200)	6 h	padnięcia: 2/5 (500 ppm); 5/5 (1500 ppm); stężenie 500 ppm: martwica krwotoczna, letarg; stężenie 1500 ppm: znieczulenie	–	500 (2400) – hepato- i neurotoksyczność	–	*Nitschke, Johnson* 1983
Mysz C57BL/6J, ♂	0; 100; 200; 400 (0,480; 950; 1900)	2 ÷ 3 dni, 6 h/dobę	brak zmian hepatologicznych	400 (1900)	–	–	*Toyooka* i in. 2017
Mysz B6C3F1, *n* = 5 ÷ 6♂	0; 300 (0; 1440)	1 ÷ 4 h	brak zmian hepatologicznych, brak wpływu na mc.	300 (1440)	–	–	*Wang* i in. 2019
Mysz B6C3F1, *n* = 5 ÷ 6♂	0; 300 (0; 1440)	6 h	wzrost masy wątroby o 9 ÷ 12%; zwiększenie aktywności AlAT i AspAT; przerost wątrobowokomórkowy, martwica i zwyrodnienie ziarniste	–	300 (1440) – wpływ na mc., hepatotoksyczność	–	*Wang* i in. 2019
Mysz BALB/cA, *n* = 3	0; 300; 1000; 3000 (0; 1440; 4800; 14 300)	7 dni, 8 h/dobę	stężenie 300 ppm: wakuolizacja hepatocytów; stężenie 1000 ppm: 100% padnięć	300 (1440) – hepatotoksyczność	1000 (4800) – padnięcia	–	*Zang* i in. 2015
Mysz C57BL/6J, *n* = 3	0; 300; 1000; 3000 (0; 1440; 4800; 14 300)	7 dni, 8 h/dobę	stężenie 300 ppm: wakuolizacja hepatocytów; stężenie 1000 ppm: 100% padnięć	300 (1440) hepatotoksyczność	1000 (4800) – padnięcia	–	*Zang* i in. 2015
Mysz BALB/cA, *n* = 8	0; 200; 400; 800 (0; 950; 1900; 3800)	14 dni, 6 h/dobę	stężenie 200 ppm: wakuolizacja hepatocytów; stężenie 400 ppm: 100% padnięć	200 (950) – hepatotoksyczność	400 (1900) – padnięcia	–	*Zang* i in. 2015
Kawia domowa, *n* = 3	0; 300; 1000; 3000 (0; 1440; 4800; 14 300)	7 dni, 8 h/dobę	stężenie 3000 ppm: 100% padnięć	–	3000 (14300) – padnięcia	–	*Zang* i in. 2015

cd. tab. 3 / Table 3 cont.

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt	Badane stężenie, ppm (mg/m³)/ dawka, mg/kg mc.	Czas trwania narażenia	Skutki narażenia	NOAEC, ppm (mg/m³)/ NOAEL, mg/kg mc.	LOAEC, ppm (mg/m³)/ LOAEL, mg/kg mc.	Inne wartości toksyczne	Piśmiennictwo
Chomik (złoty syryjski) *n* = 3	0; 300; 1000; 3000 (0; 1440; 4800; 14 300)	7 dni, 8 h/dobę	stężenie 1000 ppm: 100% padnięć	–	1000 (4800) – padnięcia	–	*Zang* i in. 2015
Chomik (złoty syryjski) *n* = 3	0; 200; 400; 800 (0; 950; 1900; 3800)	14 dni, 6 h/dobę	stężenie 400 ppm: nieznaczne poszerzenie sinusoid wątrobowych; stężenie 800 ppm: 100% padnięć	–	800 (3800) – padnięcia	–	*Zang* i in. 2015
Szczur Fischer-344, *n* = 5♂, 5♀	0; 100; 300; 1000 (0; 480; 1440; 4800)	2 ÷ 4 tyg., 5 d/tydz., 6 h/dobę	stężenie 100 ppm: zwyrodnienie błony śluzowej nosa; stężenie 300 i 1000 ppm: zwiększona masa wątroby, przerost wątrobowokomórkowy u ♀; stężenie 1000 ppm: brak zmian histopatologicznych w nadnerczach i jądrach	300 (1440) – hepatotoksyczność	1000 (4800) – hepatotoksyczność	–	*Nitschke, Johnson* 1983
Mysz B6C3F1, *n* = 5♂, 5♀	0; 30; 100; 300 (0; 140;480; 1440)	–	stężenie 300 ppm: zwyrodnienie błony śluzowej nosa; zwiększona masa wątroby, przerost wątrobowokomórkowy; brak zmian histopatologicznych w nadnerczach, zmniejszenie masy grasicy, zmniejszenie liczby komórek limfoidalnych; brak zmian histologicznych w jądrach	–	300 (1440) układ oddechowy, hepato- i immunotoksyczność	–	*Nitschke, Johnson* 1983
Mysz C57Bl/6JJcl, *n* = 6♂	0; 50; 250 (0; 240; 1200)	4 tyg., 7 d/tydz., 8 h/dobę	stężenie 250 ppm: zwiększony ALT i bilirubina, zwiększona masa wątroby, ogniskowa martwica i przerost dróg żółciowych	50 (240) – hepatotoksyczność	250 (1200) – hepatotoksyczność	–	*Zhang* i in. 2018
Królik New Zeland, *n* = 5♂	0; 100; 300; 1000 (0; 480; 1440; 4800)	2 ÷ 4 tyg., 5 d/tydz., 6 h/dobę	stężenie 1000 ppm: zwyrodnienie błony śluzowej nosa	–	1000 (4800) – układ oddechowy	–	*Nitschke, Johnson* 1983
Narażenie drogą pokarmową							
Szczur Sprague-Dawley, *n* = 6 ÷ 8♂	0; 100; 250; 500; 750; 1000 (podawanie w oleju przez zgłębnik)	–	dawka 100 mg/kg mc.: nieznaczna depresja OUN; dawka 250 mg/kg mc.: zmniejszony przyrost mc., wyraźna depresja OUN, niedokrwistość hemolityczna; dawka 500 mg/kg mc.: ciężka niedokrwistość, martwica hepatocytów, naciek komórek zapalnych, wczesna proliferacja fibroblastów; dawka 1000 mg/kg mc.: zwiększenie poziomu azotu mocznikowego we krwi	100 – wpływ na mc.	250 – neurotoksyczność	–	*Bruckner* i in. 1989
Szczur Fischer-344, *n* = 10♂, 10♀	0; 300; 500 (podawanie w oleju przez zgłębnik)	14 dni	dawka 300 mg/kg mc.: >10% spadek mc. u ♂, zwiększona masa wątroby, zwyrodnienie i nekroza pojedynczych hepatocytów, wydatne jądra w hepatocytach, przemijające objawy depresji OUN, zmniejszona aktywność ruchowa	–	300 – hepatotoksyczność	–	*Gorzinski* i *Johnson* 1989

cd. tab. 3 / Table 3 cont.

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt	Badane stężenie, ppm (mg/m³)/ dawka, mg/kg mc.	Czas trwania narażenia	Skutki narażenia	NOAEC, ppm (mg/m³)/ NOAEL, mg/kg mc.	LOAEC, ppm (mg/m³)/ LOAEL, mg/kg mc.	Inne wartości toksyczne	Piśmiennictwo
Szczur, *n* = 5♂, 5♀	1000; 1470; 2150; 3160; 4680; 6810; 10 000 (podawanie przez zgłębnik)	jednorazowo	dawka 1000 mg/kg mc.: depresja OUN; dawka ≥1600 mg/kg mc.: padnięcia	–	–	LD_{50} = 1600 mg/kg mc.	Exxon 1981a
Szczur Wistar, *n* = 10 ÷ 12♂	2000 (podawanie w oleju przez zgłębnik)	jednorazowo	dawka 300 mg/kg mc.: przemijająca hemoliza	2000 – hematologia	–	–	*Imberti* i in. 1990
Szczur	b.d.	jednorazowo	padnięcia	–	–	LD_{50} = 1900 mg/kg mc.	*Kennedy*, *Graepel* 1991
Szczur Fischer-344, *n* = 5♂, 5♀	0; 125; 250; 500; 1000; 2000 (podawanie w oleju przez zgłębnik)	14 dni	dawka 500: spadek mc.♂ >10%; dawka 1000: spadek mc.♀ >10%; dawka 2000: 100% padnięć	250♂; 500♀ – wpływ na mc.,	–	LD_{100} = 2000 mg/kg mc.	NTP 1986
Szczur Wistar, *n* = 6♂, 6♀	145; 230; 366; 582; 926; 1472 (podawanie przez zgłębnik)	jednorazowo	dawka ≥582 mg/kg mc.: 100% padnięć ♂	–	–	LD_{50} = 487 mg/kg mc.	Shell Oil Co. 1982
Mysz B6C3F1, *n* = 5♂	0; 500, (podawanie przez zgłębnik)	jednorazowo	rozlane zmiany tłuszczowe	500 – hepatotoksyczność	–	–	*Gi* i in. 2015
Mysz B6C3F1, *n* = 5♂	0; 500, (podawanie w oleju przez zgłębnik	3 dni	rozległa martwica i łagodne zmiany tłuszczowe	500 – hepatotoksyczność	–	–	*Gi* i in. 2015
Mysz ddY, ♂	b.d. (podawanie w oleju przez zgłębnik)	jednorazowo	padnięcia	–	–	LD_{50}= 960 mg/kg mc.	Matsumoto i in. 1982
Mysz B6C3F1, *n* = 5♂, 5♀	0; 125; 250; 500; 1000; 2000 (podawanie w oleju przez zgłębnik)	14 dni	dawka 500: padnięcia 3/5 ♂; dawka 1000: padnięćia 5/5 ♂ i 4/5 ♀; dawka 2000: 100% padnięć	–	500♂ 1000♀ – padnięcia	–	NTP 1986
Chomik (złoty syryjski) *n* = 5♂	0; 500 (podawanie w oleju przez zgłębnik)	jednorazowo	łagodne zmiany w tkance tłuszczowej	–	500 – hepatotoksyczność	–	*Gi* i in. 2015

cd. tab. 3 / Table 3 cont.

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt	Badane stężenie, ppm (mg/m³)/ dawka, mg/kg mc.	Czas trwania narażenia	Skutki narażenia	NOAEC, ppm (mg/m³)/ NOAEL, mg/kg mc.	LOAEC, ppm (mg/m³)/ LOAEL, mg/kg mc.	Inne wartości toksyczne	Piśmiennictwo
Chomik (złoty syryjski) *n* = 5♂	0; 500 → 250 (podawanie w oleju przez zgłębnik)	3 dni	dawka 500: 1/5 padnięć w 1. dniu (dawka zmniejszona w 2.dniu), 11% spadek mc.; dawka 333: poważne zmiany tłuszczowe i rozległa martwica	–	–	–	*Gi* i in. 2015
Mysz B6C3F1, *n* = 5♂	0; 15; 2502 (podawanie w oleju przez zgłębnik)	4 tyg., 5 dni/tydz.	dawka ≥125: zwiększenie masy wątroby i łagodne zmiany tłuszczowe; dawka 250: zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów w surowicy	250 – wpływ na mc., nefrotoksyczność, układ oddechowy	125 – hepatotoksyczność	–	*Gi* i in. 2015
Chomik złoty syryjski, *n* = 5♂	0; 125; 250 (podawanie w oleju przez zgłębnik)	4 tyg., 5 dni/tydz.	dawka 125: umiarkowane zmiany tłuszczowe; dawka 250: padnięcia 3/5	–	125 – hepatotoksyczność	250 – padnięcia	*Gi* i in. 2015
Narażenie dermalne							
Szczur Wistar, *n* = 6♂, 6♀	2340	24 h	rumień, brak wpływu na mc.	2340	–	–	Shell Oil Co. 1982
Mysz C57Bl/6J, *n* = 5	0; 2,73; 5,75; 8,75 ml/kg	7 dni, raz na dobę	zapalenie skóry i angiogeneza skóry	2,73 ml/kg	–	–	*Jin* i in. 2019
Królik, *n* = 2♂, 2♀	0; 3160	b.d.	rumień i obrzęk, brak wpływu na mc.	3160	–	–	Exxon 1981b
Królik New Zealand, *n* = 3♂, 3♀	1,16 ml/ml	24 h	podrażnienie skóry, oparzenia chemiczne ♀	–	1160 mg/ml	–	Shell Oil Co. 1982
Królik, *n* = 4♂	8,3 ÷ 9,2 ml/kg	24 h	padnięcia	–	–	LD_{50} = 8,75 ml/kg mc.	*Smyth* i in. 1969
Kawia domowa, *n* = 5 ÷ 10♂, 5 ÷ 10♀	0,58 g/ml (indukcja), 0,29 g/ml (prowokacja)	b.d.	działanie uczulająco na skórę	–	580 mg/ml		Shell Oil Co. 1982

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.
mc. – masa ciała.
b.d. – brak danych.
NOAEC (ang. *no observed adverse effect concentration*) – najwyższe stężenie, przy którym nie obserwowano szkodliwego działania.
NOAEL (ang. *no observed adverse effect level*) – najwyższy poziom dawki, przy którym nie obserwowano szkodliwego działania.
LOAEC (ang. *lowest observed adverse effect concentration*) – najniższe stężenie wywołujące obserwowane szkodliwe działanie.
LOAEL (ang. *lowest observed adverse effect level*) – najniższy poziom dawki wywołujący obserwowane szkodliwe działanie
OUN – ośrodkowy układ nerwowy.
LD_{50} – mediana dawki śmiertelnej.
AlAT – aminotransferaza alaninowa.
AspAT – aminotransferaza asparaginianowa.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Toksyczność 1,2-dichloropropanu po wielokrotnym narażeniu inhalacyjnym oraz drogą pokarmową oceniano w licznych modelach zwierzęcych (tab. 4 i 5). W większości badań obserwowano działanie hepatotoksyczne 1,2-dichloropropanu, obejmujące zwiększenie masy wątroby, przerost hepatocytów, zmiany tłuszczowe w wątrobie, ogniskową martwicę oraz przerost dróg żółciowych, co było zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniach toksyczności ostrej. Odnotowano również zmiany w obrębie układu oddechowego, obejmujące przerost nabłonka oddechowego, zwyrodnienie lub zanik błony śluzowej nosa oraz zapalenie nabłonka oddechowego w jamie nosowej i krtani. W niektórych badaniach wykazano ponadto zmiany w śledzionie, takie jak zwiększona hematopoeza pozaszpikowa, obecność megakariocytów, odkładanie hemosyderyny oraz atrofia narządu. Obserwowano również zmiany w nadnerczach (zmiany tłuszczowe), w szpiku kostnym (zwiększona erytropoeza) oraz objawy depresji ośrodkowego układu nerwowego.

Najniższą wartość LOAEC, wynoszącą 15 ppm (70,5 mg/m^3), dla działania toksycznego na układ oddechowy ustalono na podstawie badań przeprowadzonych na szczurach szczepu F344, u których stwierdzono hiperplazję w przedniej jamie nosowej (tab. 4), (*Nitsche* i in. 1988). W innych badaniach wykazano również zmiany hematologiczne i biochemiczne.

Narażenie inhalacyjne

W przeprowadzonych badaniach zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP) szczury, myszy i króliki były narażane przez 13 tygodni na 1,2-dichloropropan w stężeniach: u szczurów i myszy 15 ppm; 50 ppm i 150 ppm (70,5 mg/m^3; 240 mg/m^3; 715 mg/m^3), a u królików 150 ppm; 500 ppm oraz 1000 ppm (715 mg/m^3; 2400 mg/m^3; 4800 mg/m^3), (*Nitschke* i in. 1988). U szczurów obserwowano zmiany w nabłonku nosa i dróg oddechowych już przy stężeniu 15 ppm, które uznano za wartość LOAEC, natomiast od stężenia 50 ppm stwierdzono nieznaczne zmniejszenie masy ciała. Badanie to zostało uznane za kluczowe do wyznaczania wartości NDS 1,2-dichloropropanu. U myszy nie obserwowano działań toksycznych. U królików po narażeniu na najwyższe stężenie (1000 ppm) stwierdzono niewielkie zwyrodnienie nabłonka nosa oraz zmiany parametrów czerwonych krwinek wskazujące na makrocytarną, normochromiczną niedokrwistość regeneracyjną (obserwowaną odpowiednio u samców i samic od 150 ppm lub 500 ppm).

W eksperymencie trwającym 13 tygodni (5 dni w tygodniu, 6 h dziennie) szczury F344/DuCrj (SPF), (10 osobników każdej płci w grupie) narażano na 1,2-dichloropropan w stężeniach: 0 (kontrola); 125 ppm; 250 ppm; 500 ppm; 1000 ppm lub 2000 ppm (600 mg/m^3; 1200 mg/m^3; 2400 mg/m^3; 4800 mg/m^3; 9600 mg/m^3), (*Umeda* i in. 2010). Jedna samica z grupy narażonej na najwyższe stężenie padła w 12. tygodniu ekspozycji. Istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała stwierdzono u wszystkich narażonych samców (o 5 ÷ 27%), natomiast u samic (o 5 ÷ 18%) efekt ten obserwowano od stężenia 500 ppm. Istotne statystycznie zmiany parametrów krwi występowały wyłącznie przy wyższych stężeniach (≥500 ppm) i zazwyczaj pojawiały się wcześniej u samców niż u samic. Autorzy uznali, że wyniki te wskazują na niedokrwistość hemolityczną, na co wskazywał zwłaszcza wzrost stężenia bilirubiny całkowitej oraz aktywności γ-glutamylotransferazy (GGT) w surowicy – u samców przy stężeniu 2000 ppm oraz u samic od 1000 ppm, odpowiednio o 25% i 56% w porównaniu z grupą kontrolną. Zmiany histopatologiczne obserwowano w jamie nosowej, śledzionie, szpiku kostnym, wątrobie i nadnerczach.

W doświadczeniu trwającym 13 tygodni myszy B6D2F1/Crlj (SPF), (10 osobników każdej płci w grupie) narażano na 1,2-dichloropropan w stężeniach: 0 (kontrola); 50 ppm; 100 ppm;, 200 ppm; 300 ppm lub 400 ppm (240 mg/m^3; 480 mg/m^3; 960 mg/m^3; 1400 mg/m^3; 1900 mg/m^3), (*Matsumoto* i in. 2013). Śmiertelność obserwowano u samców (2/10 i 6/10 po narażeniu odpowiednio na stężenia 300 ppm i 400 ppm) oraz u samic (1/10 po narażeniu na stężenie 400 ppm). Istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała (o 9%÷ 18%) stwierdzono wyłącznie u samców narażonych na stężenie 200 ppm i wyższe. U wszystkich zwierząt zaobserwowano istotne zwiększenie masy wątroby (bezwzględnej i względnej; o 14% ÷ 66%) od stężenia 300 ppm, natomiast względna masa śledziony była istotnie zwiększona dopiero po narażeniu na stężenie 400 ppm (o 21% ÷ 38%). Przerost żołądka obserwowano u zwierząt obu płci od stężenia 200 ppm. Zmiany histopatologiczne stwierdzono również w jamie nosowej (metaplazja, atrofia i martwica nabłonka węchowego)

oraz w wątrobie (stłuszczenie i nekroza ośrodkowa od stężenia 300 ppm u samców, a także zmiany wakuoliczne i mineralizacja u zwierząt obu płci po narażeniu na najwyższe stężenie). Ponadto obserwowano zmiany w szpiku kostnym i śledzionie od stężenia 300 ppm, występujące u zwierząt obu płci lub wyłącznie u samców. Zmiany parametrów hematologicznych i biochemicznych występowały u zwierząt obu płci, jednak u samców występowały wcześniej, już po narażeniu na najniższe stężenie.

Kolejne badania oceniające toksyczność przewlekłą przedstawiono w tabeli 5. Dwuletnie doświadczenie przeprowadzone na szczurach F344/DuCrj (SPF) wykazało jedynie niewielkie, zależne od poziomu narażenia zmniejszenie masy ciała u samców, natomiast u samic otrzymujących duże stężenie (500 ppm) obserwowano skłonność do rozwoju niedokrwistości (*Umeda* i in. 2010). Zwierzęta (50 osobników każdej płci w grupie) były narażane na 1,2-dichloropropan (5 dni w tygodniu, 6 h dziennie) w nastepujących stężeniach: 0 (kontrola); 80 ppm; 200 ppm lub 500 ppm (380 mg/m^3; 950 mg/m^3; 2400 mg/m^3).

W badaniu rakotwórczości, wykonanym zgodnie z metodyką OECD TG 451, myszom B6D2F1 (50 osobników każdej płci w grupie) podawano 1,2-dichloropropan w stężeniach: 0 (kontrola); 32 ppm; 80 ppm lub 200 ppm (150 mg/m^3; 380 mg/m^3; 950 mg/m^3) przez 2 lata (5 dni w tygodniu, 6 h dziennie), (*Matsumoto* i in. 2013). W ramach oceny parametrów działania nierakotwórczego stwierdzono zwiększenie masy śledziony i nerek u zwierząt narażonych na najwyższe stężenie (200 ppm). Stężenie hemoglobiny było obniżone u samców po narażeniu na średnie stężenie (80 ppm) oraz u samic po narażeniu na najwyższe stężenie (200 ppm), natomiast średnia objętość krwinek była zwiększona wyłącznie u samic po narażeniu na 200 ppm. Nie stwierdzono wpływu narażenia na pozostałe parametry hematologiczne ani biochemiczne. W badaniu tym stężenie 200 ppm uznano za poziom wywołujący działanie rakotwórcze (CEL, ang. *cancer effect level*). Dalszy opis działania zostanie przedstawiony w rozdziale „Działanie rakotwórcze u zwierząt".

Narażenie drogą pokarmową

Szczegółowe dane dotyczące przeprowadzonych eksperymentów przedstawiono w tabelach 4 i 5. Samce szczurów Sprague-Dawley (15 osobników w grupie) otrzymywały 1,2-dichloropropan w oleju kukurydzianym, podawany przez zgłębnik, w dawkach: 0 (kontrola); 100 mg/kg mc./dobę; 250 mg/kg mc./dobę;, 500 mg/kg mc./dobę lub 750 mg/kg mc./dobę przez 13 tygodni (5 dni w tygodniu, 6 h dziennie), (*Bruckner* i in. 1989). Ponad połowa zwierząt, którym podano najwyższą dawkę, padła w ciągu 10 dni, natomiast po podaniu dawki 500 mg/kg mc./dobę padnięcia obserwowano w trakcie 13-tygodniowego okresu narażenia. W grupach otrzymujących dawki 100 mg/kg masy ciała/dobę lub 250 mg/kg masy ciała/dobę nie odnotowano padnięć zwierząt. Autorzy stwierdzili istotne, zależne od dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała we wszystkich grupach narażonych. Po podaniu dwóch najwyższych dawek u zwierząt obserwowano wyraźną depresję ośrodkowego układu nerwowego. Badania histopatologiczne przeprowadzone u zwierząt najbardziej narażonych wykazały zmiany w wątrobie (łagodne zapalenie wątroby), śledzionie (hemosyderoza), nadnerczach (wakuolizacja rdzenia i lipidoza korowa), a także w jądrach i najądrzach. Zwiększenie masy śledziony i wątroby obserwowano również po podaniu dawki 250 mg/kg mc./dobę, natomiast zmian tych nie stwierdzono po zastosowaniu najniższej dawki (100 mg/kg mc./dobę). Nawet po zastosowaniu najniższej dawki nadal obserwowano hemosyderozę oraz przerost śledziony. Objawy niedokrwistości hemolitycznej (obejmujące zwiększenie stężenia bilirubiny, zmniejszenie wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny, hemosyderozę oraz przerost elementów erytropoetycznych śledziony, a także hemosyderozę kanalików nerkowych i wątrobowy z udziałem komórek Kupffera) stwierdzono u wszystkich zwierząt, z różnym nasileniem. Zmiany morfologiczne w śledzionie wykazywały zależność od dawki i miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanie ciężkiego. Zmiany obserwowane po podaniu dawek 100 mg/kg mc./dobę i 250 mg/kg mc./dobę w dużej mierze ustąpiły w ciągu tygodniowego okresu rekonwalescencji po zakończeniu 13-tygodniowej ekspozycji.

Szczurom Fischer 344/N (10 osobników każdej płci na dawkę) podawano doustnie przez zgłębnik 1,2-dichloropropan w oleju kukurydzianym w dawkach: 0 (kontrola); 60 mg/kg mc./dobę; 125 mg/kg mc./dobę; 250 mg/kg mc./dobę; 500 mg/kg mc./dobę lub 1000 mg/kg mc./dobę przez 13 tygodni (5 dni w tygodniu), (NTP 1986).

Tabela 4. Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej 1,2-dichloropropanu (DCP) u zwierząt
Table 4. Results of subchronic toxicity studies on 1,2-dichloropropane (DCP) in animals

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt	Badane stężenie, ppm (mg/m³) /dawka, mg/kg mc./dzień	Czas trwania narażenia	Skutki narażenia	NOAEC, ppm (mg/m³) / NOAEL, mg/kg mc.	LOAEC, ppm (mg/m³) / LOAEL, mg/kg mc.	Inne wartości toksykologiczne	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne							
Szczur Fischer-344, *n* = 10♂, 10♀	0; 15; 50; 150 (0; 70,5; 240; 705)	13 tyg., 5 dni/tydz., 6 h/dobę	stężenie 50 ppm♂/150 ppm♀: 10% spadek mc.; stężenie 15 ppm: przerost nabłonka nosa i dróg oddechowych; stężenie ≥15 ppm; zwyrodnienie błony śluzowej nosa; stężenie ≥50 ppm; zapalenie błony podśluzówkowej u ♂przy 150 ppm; $BMCL_{10}$ = 2,38 ppm; brak innych zmian	–	15 ppm (70,5*)* – układ oddechowy 150 (705) – wpływ na mc. ♂	–	*Nitschke* i in. 1988
Szczur F344/DuCrj, *n* = 10♂, 10♀	0; 125; 250; 500; 1000; 2000 (0; 600; 1200; 2400, 4800; 9500)	13 tyg., 5 dni/tydz., 6 h/dobę	stężenie 500 ppm: niedokrwistość hemolityczna, hemosyderoza w śledzionie, zwiększona hematopoeza w śledzionie i szpiku kostnym; stężenie 1000 ppm: 10% spadek mc.; stężenie ≥125 ppm: przerost nabłonka oddechowego, zanik nabłonka węchowego, zapalenie nabłonka oddechowego przy ≥1,000 ppm; stężenie 2000 ppm: obrzęk hepatocytów, zwiększona masa wątroby u ♀; stężenie 2000 ppm ♀: zmiany tłuszczowe w nadnerczach	–	500 (2400) – hematotoksyczność	–	*Umeda* i in. 2010
Mysz (B6D2F1/Crlj), *n* = 1 0♂, 10♀	0; 50; 100; 200; 300; 400 (0; 240;480; 1440; 1900)	13 tyg., 5 dni/tydz., 6 h/dobę	padnięcia: 2/10 przy 300 ppm oraz 6/10 przy 400 ppm; stężenie 300 ppm: >10% spadek mc. u ♂, metaplazja oddechowa, atrofia, martwica i złuszczanie jamy nosowej, niedokrwistość hemolityczna, zwiększona hematopoeza pozaszpikowa i złogi hemosyderyny w śledzionie oraz przekrwienie szpiku kostnego, zwiększona masa wątroby i obrzęk hepatocytów przy ≥300 ppm; stężenie 400 ppm: przerost żołądka przedniego, zmiany tłuszczowe i wakuolowe oraz nekroza	200 (950)	300 (1440) – padnięcia	–	*Matsumoto* i in. 2013
Mysz (B6C3F1) *n* = 10♂, 10♀	0; 15; 50; 150 (0; 70,5; 240; 705)	13 tyg., 5 dni/tyg., 6 h/dobę	nie obserwowano zmian	150 (705)	–	–	*Nitschke* i in. 1988
Królik (New Zeland), *n* = 5♂	0; 150; 500; 1000 (0; 705;2400; 4800)	13 tyg., 5 dni/tydz., 6 h/dobę	stężenie ≥150 ppm: niedokrwistość; stężenie ≥500 ppm: przerost komórek szpiku kostnego; stężenie 1000 ppm: zwyrodnienie nabłonka węchowego jamy nosowej	–	*150* (705) – hematotoksyczność	–	*Nitschke* i in. 1988

cd. tab. 4 / Table 4 cont.

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt	Badane stężenie, ppm (mg/m³) /dawka, mg/kg mc./dzień	Czas trwania narażenia	Skutki narażenia	NOAEC, ppm (mg/m³) / NOAEL, mg/kg mc.	LOAEC, ppm (mg/m³) / LOAEL, mg/kg mc.	Inne wartości toksykologiczne	Piśmiennictwo
Narażenie drogą pokarmową							
Szczur Sprague-Dawley, *n* = 15♂	0; 100; 250; 500; 750, w oleju przez zgłębnik	13 tyg., 5 d/tydz.	dawka 100: niedokrwistość hemolityczna, w tym podwyższony poziom bilirubiny w surowicy oraz hemosyderoza i przerost elementów erytropoetycznych śledziony dawka 250: niedokrwistość i zwiększenie względnej masy wątroby dawka 500: 50% padnięć, ok. 10% spadek mc., wakuolizacja okołowrotna, zwiększona względna masa nerek, wyraźna depresja OUN (brak wpływu na OUN przy niższych dawkach), zwyrodnienie jąder, zmieniona produkcja plemników dawka 750: stłuszczenie kory nadnerczy, wakuolizacja rdzenia nadnerczy, lipidoza kory nadnerczy	100 – wpływ na mc., hepatotoksyczność		$LOAEL_{ADJ}$ = 71 mg/kg mc./dobę; LD_{50} = 500 (padnięcia) śmiertelność	*Bruckner* i in. 1989
Szczur Fischer-344, *n* = 15♂, 15♀	0; 20; 65; 200, w oleju przez zgłębnik	13 tyg., 5 d/tydz.	dawka 200: 10% spadek mc. u ♂; brak zmian w FOB, sile i aktywności motorycznej, wielkości mózgu lub histologii tkanki nerwowej	250 – reprotoksyczność	200♂ wpływ na mc.		*Johanson, Gorzin*ski 1988
Szczur Fischer-344, *n* = 10♂, 10♀	0; 60; 125; 250; 500; 1000, w oleju przez zgłębnik	13 tyg., 5 d/tydz.	dawka 500: 50% padnięć ♂, >10% spadek mc. ♂ dawka 1000: 100% padnięć ♂ i ♀; przekrwienie i martwica hepatocytów, zmiany tłuszczowe w wątrobie	250♂ 500♀ wpływ na mc.	500♂ 1000♀ padnięcia		NTP 1986
Mysz B6C3F1, *n* = 10♂, 10♀	0; 30; 60; 125; 250; 500, w oleju przez zgłębnik	13 tyg., 5 d/tydz.	dawka 500: nie obserwowano zmian	500			NTP 1986
Chomik (złoty syryjski), *n* = 24♂	0; 62,5; 125, w oleju przez zgłębnik, po 4-krotnym podskórnym podaniu w 1. tyg. 10 mg/kg mc. BOP	15 ÷ 17 tyg., 5 d/tydz.	dawka 62,5: 1 padnięcie dawka 125: zmniejszenie względnej i bezwzględnej mc. pod koniec eksperymentu. Nie stwierdzono wpływu DCP na promocję guzów wątroby, trzustki, nerek ani płucach po indukcji działania kancerogennego przez BOP	125 – wpływ na mc., hepatotoksyczność			*Gi* i in. 2015

Objaśnienia:
♂ – samce. ♀ – samice. mc. – masa ciała.
NOAEC (ang. *no observed adverse effect concentration*) – najwyższe stężenie, przy którym nie obserwowano szkodliwego działania.
NOAEL (ang. *no observed adverse effect level*) – najwyższy poziom dawki, przy którym nie obserwowano szkodliwego działania.
LOAEC (ang. *lowest observed adverse effect concentration*) – najniższe stężenie wywołujące obserwowane szkodliwe działanie.
$LOAEL_{ADJ}$ – najniższy obserwowany poziom działania szkodliwego skorygowany na ciągłą ekspozycję.
$BMCL_{10}$ = dolna granica 95% przedziału ufności dawki wyznaczającej przy założeniu odchylenia standardowego (1 SD) od punktu końcowego
$BMDL_{1SD}$ – dolna granica 95% przedziału ufności dawki wyznaczającej (indeks dolny 1 SD oznacza uwzględnienie w obliczeniach 1 odchylenia standardowe od punktu końcowego).
ALT – aminotransferaza alaninowa. OUN – ośrodkowy układ nerwowy. FOB – bateria obserwacji funkcjonalnych. BOP – *N*-nitrozo-*bis*(2-oksopropylo)amina.

Tabela 5. Wyniki badań toksyczności przewlekłej 1,2-dichloropropanu (DCP) u zwierząt
Table 5. Results of chronic toxicity studies on 1,2-dichloropropane (DCP) in animals

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt	Badane stężenie, ppm (~mg/m^3) / dawka, mg/kg mc./dzień	Czas trwania narażenia	Skutki narażenia	NOAEC, ppm (mg/m^3) / NOAEL, mg/kg mc.	LOAEC, ppm (~mg/m^3) / LOAEL, mg/kg mc	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne						
Szczur F344/DuCrj, *n* = 50♂, 50♀	0; 80; 200; 500 (0; 380;950; 2400)	104 tyg., 5 d/tydz., 6 h/d	stężenie 500 ppm: 8 ÷ 11% spadek mc.; stężenie ≥80 ppm: zanik nabłonka węchowego, zapalenie i metaplazja płaskonabłonkowa nabłonka oddechowego oraz przerost nabłonka przejściowego, przerost płaskonabłonkowy i przerost gruczołów podśluzówkowych przy ≥200 ppm; stężenie 500 ppm: łagodna niedokrwistość u ♀ oraz brodawczaki nosowe	200 (950) – wpływ na mc.	500 (2400) – rakotwórczość	*Umeda* i in. 2010
Mysz B6D2F1/Crlj, *n* = 50♂, 50♀	0; 32; 80; 200 (0; 150; 380;950)	104 tyg., 5 d/tydz., 6 h/d	stężenie ≥80 ppm: zanik nabłonka węchowego, metaplazja nabłonka węchowego i gruczołów podśluzówkowych przy 200 ppm; stężenie 32 ppm ♂: zwiększona masa nerek, zmiany zasadochłonne i mineralizacja kory mózgowej; stężenie 200 ppm: poziom efektu raka - gruczolak lub rak oskrzelików i pęcherzyków płucnych u ♂ i ♀, gruczolaki gruczołu twardego i naczyniak krwionośny / naczyniakomięsak krwionośny śledziony u ♂	32 (150) – układ oddechowy	200 (950) – rakotwórczość	*Matsumoto* i in. 2013 badanie kluczowe
Narażenie drogą pokarmową						
Szczur Fischer-344, *n* = 50♂, 50♀	♂: 0; 62; 125 ♀: 0; 125; 250, w oleju przez zgłębnik	103 tyg., 5 d/tydz.	dawka 125: >10% spadek mc. u ♂; dawka 250: u ♀ nowotwory sutka (przerost gruczołu sutkowego), brak nowotworów u ♂; dawka 250: u ♀ zmniejszenie wskaźnika przeżycia o 42%; hemosyderoza śledziony, nie oceniano parametrów hematologicznych krwi; jasne ogniska komórkowe, martwica komórek wątroby	125 – wpływ na mc., hepatotoksyczność	250 – rakotwórczość	NTP 1986
Mysz B6C3F1, *n* = 50♂, 50♀	0; 125; 250, w oleju przez zgłębnik	103 tyg., 5 d/tydz.	dawka 125: nowotwory wątroby przy dawkach ≥125 i 250 odpowiednio u ♀ i ♂; dawka 250: u ♂ hepatocytomegalia i martwica; u ♀ guzy pęcherzykowe tarczycy		125 – rakotwórczość	NTP 1986

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.
mc. – masa ciała.
NOAEC/L (ang. *no observed adverse effect concentration / level*) – najwyższe stężenie, przy którym nie obserwowano szkodliwego działania.
NOAEL (ang. *no observed adverse effect level*) – najwyższy poziom dawki, przy którym nie obserwowano szkodliwego działania.
LOAEC/L (ang. *lowest observed adverse effect concentration / level*) – najniższe stężenie wywołujące obserwowane szkodliwe działanie.
LOAEL (ang. *lowest observed adverse effect level*) – najniższy poziom dawki wywołujący obserwowane szkodliwe działanie.

Śmiertelność obserwowano po podaniu dawek 500 mg/kg mc./dobę i 1000 mg/kg mc./dobę i wynosiła odpowiednio 5/10 u samców i 10/10 u obu płci. Po narażeniu na najwyższą dawkę obserwowano zmniejszenie masy ciała u samców oraz zmiany w wątrobie. U obu płci obserwowano przekrwienie, natomiast martwicę i zmiany tłuszczowe stwierdzono wyłącznie u samic.

Jedynym zgłoszonym efektem badania przeprowadzonego na myszach B6C3F1 (10 osobników każdej płci na dawkę), trwającego 13 tygodni (5 dni w tygodniu), było nieznaczne obniżenie masy ciała przy zastosowaniu najwyższej dawki (NTP 1986). Zwierzętom podawano doustnie przez zgłębnik 1,2-dichloropropan w oleju kukurydzianym w dawkach: 0 (kontrola); 30 mg/kg mc./dobę; 60 mg/kg mc./dobę; 125 mg/kg mc./dobę; 250 mg/kg mc./dobę lub 500 mg/kg mc./dobę.

W badaniu neurotoksyczności szczury F344 otrzymywały przez zgłębnik 1,2-dichloropropan w dawkach: 0 (kontrola); 20 mg/kg m.c./dobę; 65 mg/kg m.c./dobę lub 200 mg/kg m.c./dobę przez 13 tygodni (5 dni w tygodniu), (*Johnson, Gorzinski* 1988). Nie stwierdzono zmian w wynikach comiesięcznych testów neurologicznych, obejmujących baterię obserwacji funkcjonalnej (FOB), pomiar siły chwytu kończyn tylnych oraz ocenę aktywności ruchowej. Po 13 tygodniach ekspozycji przeprowadzono dokładne badania histopatologiczne układu nerwowego, wątroby, nerek i śledziony u 4 szczurów z każdej grupy. Pozostałe 11 szczurów w grupie obserwowano przez kolejne 9 tygodni, po czym 5 szczurów z grupy poddano podobnym analizom. U samców szczurów zaobserwowano zmniejszenie masy ciała przy najwyższej dawce, nadal widoczne pod koniec okresu rekonwalescencji.

W 103-tygodniowym badaniu na szczurach F344/N (50 osobników każdej płci w każdej grupie dawki), którym podawano 1,2-dichloropropan (o czystości >99%) w oleju kukurydzianym przez zgłębnik, w dawkach: 0 (kontrola); 62 mg/kg mc./dobę; 125 mg/kg mc./dobę lub 250 mg/kg mc./dobę (wyłącznie samicom), 5 dni w tygodniu, odnotowano zmniejszenie masy ciała zwierząt po podaniu najwyższej dawki oraz 100% przeżywalność samic otrzymujących tę dawkę (tab. 5), (NTP 1986).

W 103-tygodniowym badaniu na myszach B6C3F1 (50 osobników każdej płci na dawkę) podawano 1,2-dichloropropan (o czystości >99%) w oleju kukurydzianym przez zgłębnik w dawkach: 0 (kontrola); 125 mg/kg mc./dobę lub 250 mg/kg mc./dobę, 5 dni w tygodniu (NTP 1986). Zwiększoną śmiertelność obserwowano u samic otrzymujących najwyższą dawkę, jednak prawdopodobnie była ona związana z zakażeniami, które stwierdzono u 60% padłych w trakcie badania. Nienowotworowe zmiany w wątrobie występowały ze zwiększoną częstością u samców przy obu poziomach dawek i obejmowały powiększenie wątroby oraz ogniskową martwicę komórek wątroby.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Badania u ludzi

Przedstawiono szereg badań dotyczących punktów końcowych genotoksyczności, przeprowadzonych na próbkach klinicznych pobranych od pracowników drukarni w Japonii, zawodowo narażonych na 1,2-dichloropropan (DCP) oraz inne rozpuszczalniki chloroorganiczne, m.in. dichlorometan, u których rozpoznano raka dróg żółciowych (CCA). W próbkach tkanek pobranych z guzów dróg żółciowych tych pracowników stwierdzono istotnie zwiększoną częstość występowania mutacji somatycznych w porównaniu z próbkami tkanek pochodzącymi z guzów dróg żółciowych pacjentów z grupy kontrolnej, którzy nie byli narażeni na 1,2-dichloropropan. Zaobserwowano również specyficzny wzorzec mutacji raka dróg żółciowych związany z narażeniem na 1,2-dichloropropan u pracowników zawodowo narażonych na ten związek (*Mimaki* i in. 2016; 2020). Unikalna sygnatura mutacyjna obejmowała preferencyjne występowanie zmian w obrębie mutacji trinukleotydowych GpCpY na GpTpY (Y – zasada pirymidynowa), które do tej pory zidentyfikowano jedynie w 13 spośród ponad 23 000 zsekwencjonowanych ludzkich nowotworów, w tym 5 gruczolakorakach dróg żółciowych.

Charakterystyczny profil mutacji, wspólny dla wszystkich badanych przypadków zawodowych, wskazuje na narażenie na wspólny, silnie działający mutagen, a tym samym na udział 1,2-dichloropropanu w procesie mutagenezy w genach potencjalnie zaangażowanych w kancerogenezę raka dróg żółciowych. Profil mutagenny zaobserwowany

w ludzkich próbkach klinicznych został jedynie częściowo potwierdzony w badaniach in vitro z wykorzystaniem szczepu *Salmonella* Typhimurium TA100, natomiast nie został potwierdzony w badaniach na zwierzętach. Mutacje powodujące zmianę aminokwasów w genach typu „mut driver" (tj. genach zawierających mutacje sterujące, które zwiększają przewagę selektywną wzrostu komórek nowotworowych) wykryto zarówno w komórkach przedrakowych, jak i w komórkach inwazyjnych. Spośród tych genów ARID1A, ARID2, MLL2 i SETBP1 były zmutowane z większą częstością w zmianach inwazyjnych niż w zmianach przedrakowych (*Mimaki* i in. 2020). Badania wykazały również, że ekspresja γ-H2AX była istotnie zwiększona w ogniskach nienowotworowych komórek nabłonka dużych przewodów żółciowych, zmianach BilIN (ang. *biliary intraepithelial neoplasia* – śródnabłonkowa neoplazja nabłonka dróg żółciowych), IPNB (ang. *intraducatl papillary neoplasm of the bile duct* – wewnątrzprzewodowy nowotwór brodawkowaty dróg żółciowych) oraz w raku inwazyjnym u pracowników drukarni w porównaniu z grupami kontrolnymi obejmującymi pacjentów z CCA współistniejącym z kamicą wątrobową, BilIn oraz konwencjonalnym IPNB. W badaniach *Sato* i in (2014) oraz *Mimaki* i in. (2020) mutacje w genach KRAS i GNAS stwierdzono wyłącznie w przypadkach związanych z narażeniem zawodowym, co sugeruje, że 1,2-dichloropropan może indukować mutacje somatyczne w tych genach.

Badania na zwierzętach (in vivo)

Dostępne dane z badań na zwierzętach wskazują na brak wyraźnego działania mutagennego 1,2-dichloropropanu in vivo u narażonych gryzoni. Związek nie powodował istotnego zwiększenia, w porównaniu z grupą kontrolną, częstości mutacji genu *Pig-a* w erytrocytach myszy $B6C3F_1$ wielokrotnie narażanych inhalacyjnie na stężenie 600 ppm (~3000 mg/m^3) przez 6 tygodni (*Suzuki* i in. 2014). Częstości mutacji genu *gpt* w wątrobie myszy transgenicznych C57BL/6J narażonych na pojedyncze stężenie 1,2-dichloropropanu wynoszące 300 ppm (~1500 mg/m^3) była o 32% wyższa niż w grupie kontrolnej, jednak wzrost ten nie był istotny statystycznie. Natomiast w grupie jednocześnie narażonej na 1,2-dichloropropan i dichlorometan (stężenie 800 ppm, ~2800 mg/m^3) odnotowano istotny, 2,6-krotny wzrost częstości mutacji w porównaniu z kontrolą (*Suzuki* i in. 2014).

W kolejnych badaniach mutacji transgenicznych u szczurów nie wykazano wpływu 1,2-dichloropropanu podawanego doustnie (per os) na częstość mutacji genu *gpt* ani na występowanie fenotypu *Sp1*$^-$ w wątrobie (*Hirata* i in. 2017). Wcześniejsze badania oceniające dominujące mutacje letalne u szczurów otrzymujących wodę z dodatkiem 1,2-dichloropropanu w dawkach do 162 mg/kg mc./dobę przez 14 tygodni również dały wyniki negatywne (ATSDR 2021). W badaniu recesywnych mutacji letalnych sprzężonych z płcią u *Drosophila melanogaster* narażonych na 1,2-dichloropropan poprzez wstrzyknięcie lub wdychanie przez 2 tygodnie uzyskano wyniki negatywne. Natomiast w teście mutacji somatycznych i rekombinacji (SMART) u *Drosophila melanogaster*, po 48-godzinnym narażeniu inhalacyjnym na stężenia odpowiadające poziomom śmiertelnym (LC_{50}) uzyskano wyniki istotnie dodatnie (ATSDR 2021; *Chroust* i in. 2007).

W doświadczeniach przeprowadzonych przez NTP, oceniających wymianę chromatyd siostrzanych oraz aberracje chromosomowe w szpiku kostnym myszy otrzymujących pojedyncze wstrzyknięcie dootrzewnowe 1,2-dichloropropanu w dawkach do 450 mg/kg mc., uzyskano wyniki ujemne (ECHA 2023). W retikulocytach lub erytrocytach myszy $B6C3F_1$ po narażeniu wziewnym na 1,2-dichloropropan nie wykazano aktywności klastogennej/aneugenicznej. Jednakże w wątrobie myszy narażonych na stężenia ≥100 ppm 1,2-dichloropropanu (480 mg/m^3) stale obserwowano uszkodzenia DNA w postaci pęknięć nici DNA (w tym pęknięć dwuniciowych) oraz indukcję fosforylacji γH2AX (*Suzuki* i in. 2014; *Toyooka* i in. 2017*)*. Obserwowane uszkodzenia prawdopodobnie wynikały z bezpośredniej interakcji z DNA, ponieważ nie odnotowano istotnego zwiększenia poziomu adduktów 8-okso-2'-deoksyguanozyny (8-oxo-dG) w wątrobach myszy i chomików narażonych na 1,2-dichloropropan w dawce 250 mg/kg mc., podawanej przez zgłębnik przez okres do 4 tygodni (*Gi* i in. 2015).

Badania na zwierzętach (in vitro)

Wyniki wczesnych doświadczeń mutagenności przeprowadzonych na szczepach *Salmonella* Typhimurium TA100 i TA1535, zarówno w obecności, jak i przy braku aktywacji metabolicznej, były pozytywne, jednak efekt obserwowano dopiero

po zastosowaniu wysokich dawkach (*De Lorenzo* i in. 1977*; Principe* i in. 1981). W późniejszych badaniach z wykorzystaniem tych samych szczepów uzyskano jedynie słabo dodatnie wyniki w warunkach braku aktywacji metabolicznej (NTP 1986). We wszystkich wymienionych badaniach konsekwentnie uzyskiwano wyniki ujemne dla szczepów TA1537 i TA98, niezależnie od dodatku frakcji S9.

Mutagenność zależną od dawki, niezależną od GSTT1, odnotowano dla *Salmonella* Typhimurium szczepu TA100 oraz ludzkiego szczepu TA100 przy stężeniach w zakresie 600 ÷ 3000 ppm (bez aktywacji metabolicznej, z zastosowaniem systemu zamkniętej płytki), (*Akiba* i in. 2017; *Mimaki* i in. 2016). 1,2-Dichloropropan nie indukował procesów naprawy DNA w bakteryjnych systemach testowych (*von der Hude* i in. 1987; *Yasunaga i* in. 2004).

W organizmach eukariotycznych (innych niż ssaki) 1,2-dichloropropan wykazywał działanie mutagenne w komórkach *Aspergillus nidulans*, powodując 4-krotny wzrost liczby mutantów opornych na 8-azaguaninę w porównaniu z kontrolą rozpuszczalnikową przy najwyższym zastosowanym stężeniu (400 µl/płytkę), ((*Principe* i in. 1981). Natomiast 1,2-dichloropropan nie indukował zdarzeń związanych z segregacją somatyczną, takich jak mitotyczny brak dysfunkcji, mitotyczne skrzyżowanie i haploidyzacja, w tym samym organizmie, gdy był stosowany w stężeniu granicznym 154 mM (*Crebelli* i in. 1984).

W komórkach ssaków 1,2-dichloropropan nie wykazywał żadnej aktywności mutagennej w locus *Hprt* w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO), natomiast indukował mutacje w locus kinazy tymidynowej (*tk*) w komórkach chłoniaka myszy L5178Y w obecności egzogennej aktywacji metabolicznej (*Myhr* i in. 1988; *Myhr, Caspary* 1991). W komórkach CCA pojedyncza ekspozycja na 1,2-dichloropropan nie wywoływała istotnego zwiększenia częstości mutacji (*Toyooka* i in. 2017).

Pomimo ograniczonej aktywności mutagennej 1,2-dichloropropan konsekwentnie wykazywał zdolność do uszkadzania DNA (tj. indukcji γ-H2AX i pęknięć nici DNA) oraz chromosomów (wymiany chromatyd siostrzanych i aberracji) w komórkach ssaków, w tym w ludzkich hepatocytach i cholangiocytach. W tym ostatnim przypadku w komórkach narażonych na 1,2-dichloropropan w stężeniach 1 ÷ 10 mM stwierdzono zależną od dawki i czasu indukcję γ-H2AX w wyniku pęknięć dwuniciowych DNA, prowadzącą do aktywacji szlaku sygnałowego ATM. Odpowiedź na uszkodzenie DNA była w różnym stopniu uwarunkowana zwiększoną aktywnością CYP2E1 i ROS, ponieważ tworzenie γ-H2AX było osłabione zarówno przez swoiste, jak i nieswoiste inhibitory CYP oraz przeciwutleniacz. Uszkodzenie DNA ulegało nasileniu, gdy cholangiocyty hodowano wspólnie z ludzkimi makrofagami, co przypisano sygnalizacji prozapalnej pochodzącej od eksponowanych makrofagów (*Zong* i in. 2019).

Podsumowując, dane dotyczące genotoksyczności nie są w pełni spójne we wszystkich systemach badawczych i u wszystkich gatunków, jednak 1,2-dichloropropan należy uznać za substancję genotoksyczną o bezprogowym mechanizmie działania rakotwórczego. Wniosek ten opiera się głównie na wynikach badań prowadzonych u ludzi, w których zidentyfikowano unikalną sygnaturę mutacyjną w CCA u zawodowo narażonych pracowników, mimo że nie zidentyfikowano specyficznych zmian w DNA.

Działanie rakotwórcze

1,2-Dichloropropan posiada zharmonizowaną klasyfikację zgodną z CLP jako Carc. 1B – substancja mogąca powodować raka (Rozporządzenie… 2008). Natomiast według IARC związek ten został zakwalifikowany do grupy 1 jako „rakotwórczy dla ludzi". Ocena ta wynikała z „wystarczających dowodów pochodzących z badań u ludzi i zwierząt doświadczalnych" (IARC 2016).

Działanie rakotwórcze u ludzi

Zestawienie przypadków raka dróg żółciowych (CCA) u ludzi narażonych na działanie 1,2-dichloropropanu przedstawiono w tabeli 6 (ATSDR 2021; ECHA 2023; IARC 2016). Badania nad rakotwórczością 1,2dichloropropanu zostały zainicjowane w związku z rozpoznaniem 17 przypadków raka dróg żółciowych (zidentyfikowanego histologicznie jako rak dróg żółciowych, CCA) w małym zakładzie druku offsetowego w Osace w Japonii. Następnie, w ramach badań epidemiologicznych i badań higieny pracy, zidentyfikowano siedem dodatkowych przypadków w czterech innych małych drukarniach w Japonii. IARC (2016), na podstawie opisów tych przypadków oraz retrospektywnych badań kohortowych pracowników japońskich firm poligraficznych, dokonała oceny rakotwórczego działania 1,2-dichloropropanu.

W momencie rozpoznania CCA u większości pacjentów stwierdzono zwiększoną aktywność enzymów AST, AlAT, γ-GTP oraz podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy. Zwiększona aktywność γ-GTP u niektórych pacjentów pojawiła się już kilka lat przed rozpoznaniem guza (*Kubo* i in. 2014a). Liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny, wartości hematokrytu, stężenie cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz stężenie glukozy w osoczu na czczo mieściły się w normie (*Kumagai* 2014). Opierając się na przypadkach zachorowań z samej Osaki, szacowane względne ryzyko wystąpienia tego rzadkiego i na ogół śmiertelnego nowotworu było niezwykle wysokie. Większość pracowników tych zakładów była narażona na działanie zarówno 1,2dichloropropanu, jak i dichlorometanu w stężeniach znacznie przekraczających obecne międzynarodowe wartości dopuszczalne. Dodatkowo w środowisku pracy występowały również inne chlorowane rozpuszczalniki (np. 1,1,1-trichloroetan), a także benzyna, nafta i farby drukarskie (IARC 2016).

Grupa robocza IARC oszacowała standaryzowany współczynnik zapadalności (SIR) dla narażenia na 1,2-dichloropropan (SIR = 1053; 95% przedział ufności (CI): 386 ÷ 2291), a także dla łącznego narażenia na 1,2-dichloropropan i DCM (SIR = 1487; 95% CI: 742 ÷ 2660). Na tej podstawie stwierdzono, że "względne ryzyko dla samego 1,2-dichloropropanu było niezwykle wysokie i nie było możliwe określenie, który czynnik był odpowiedzialny za względne ryzyko w grupie narażonej zarówno na 1,2dichloropropan, jak i dichlorometan".

W kolejnych latach, od powstania opracowania IARC (2016) ukazały się dodatkowe publikacje dotyczące narażenia japońskich pracowników poligraficznych. ATSDR (2021), na ich podstawie, wyciągnął wniosek, że „skutki dla wątroby są przypuszczalnym skutkiem zdrowotnym dla ludzi". Biorąc pod uwagę rzadkość występowania CCA w populacji generalnej, ody wiek pracowników w momencie diagnozy, brak innych znanych czynników ryzyka oraz bardzo wysokie ryzyko względne, a także specyficzność i widoczną intensywność ekspozycji, jest bardzo mało prawdopodobne, aby stwierdzenie dużego nadmiaru raka dróg żółciowych wśród pracowników drukarni było wynikiem przypadku. Jest również bardzo mało prawdopodobne, aby ocena ryzyka była spowodowana stronniczością lub błędną interpretacją danych.

W ramach Nordyckiego Badania Raka Zawodowego (NOCCA) w kilku krajach europejskich oceniano również ryzyko wystąpienia CCA (*Vlaanderen* i in. 2013). W porównaniu z populacją generalną mężczyźni zatrudnieni jako „drukarze lub pokrewni pracownicy" w Finlandii, Islandii, Norwegii i Szwecji wykazywali statystycznie istotnie zwiększone ryzyko zachorowania na wewnątrzwątrobowego CCA (SIR = 2,34; 95% CI: 1,45 ÷ 3,57). Ryzyko u kobiet pracujących w tym zawodzie było statystycznie nieistotnie zwiększone (SIR = 1,95; 95% CI: 0,84 ÷ 3,85), (*Vlaanderen* i in. 2013). W populacyjnym badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w dziewięciu krajach europejskich ryzyko pozawątrobowego CCA było znacznie podwyższone wśród zecerów w porównaniu z przedstawicielami innych zawodów (OR = 5,78; 95% CI: 1,43 ÷ 23,29), ale nie wśród ogółu pracowników drukarni (OR = 2,42; 95% CI: 0,81 ÷ 7,24). Narażenie na 1,2-dichloropropan lub inne rozpuszczalniki nie było oceniane w żadnym z tych badań.

Seeherunwong i in. (2022) przeprowadzili badanie przekrojowe obejmujące 200 pacjentów z CCA w szpitalu w północno-wschodniej Tajlandii. Spośród 11 przypadków CCA związanych z pracą sześć osób pracowało jako dekarze, będąc narażonymi na azbest. Pozostałych pięciu pacjentów z CCA było narażonych na 1,2-dichloropropan i dichlorometan, choć wykonywali różne zawody (drukarz, mechanik, pracownik fabryki folii, nauczyciel zawodu i spawacz). Autorzy zauważyli, że średni czas zatrudnienia wynosił 19 lat, a okres utajenia u mężczyzn – 27 lat.

Częstość występowania CCA różni się w zależności od kraju i predyspozycji genetycznych. W Europie częstość występowania waha się od 0,45/100 000 w Szwajcarii do 3,36/100 000 we Włoszech. Wysoki wskaźnik w niektórych krajach azjatyckich wydaje się związany z dużą częstością występowania infekcji motylicą wątrobową. Czynnikami ryzyka zachorowania na CCA są choroby cholestatyczne wątroby, infekcje, zaburzenia zapalne, toksyny, warunki metaboliczne, zaburzenia genetyczne oraz narażenie zawodowe na substancje chemiczne, takie jak azbest, chlorek winylu itp. (ECHA 2023).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Przeprowadzono kilka doświadczeń dotyczących rakotwórczości 1,2-dichloropropanu u myszy

Tabela 6. Zestawienie przypadków raka dróg żółciowych (CCA) u ludzi narażonych na działanie 1,2-dichloropropanu (ATSDR 2021; IARC 2016)
Table 6. Summary of cases of cholangiocarcinoma (CCA) in humans exposed to 1,2-dichloropropane (ATSDR 2021; IARC 2016)

Populacja narażona	Warunki narażenia	Skutki narażenia, liczba przypadków, względne ryzyko	Piśmiennictwo
Osaka, Japonia Retrospektywne badanie kohortowe pracowników drukarni: 51 mężczyzn zatrudnionych jako drukarze i 11 mężczyzn zatrudnionych w sąsiednim pomieszczeniu przygotowawczym; okres zatrudnienia 1991–2006. Czas zatrudnienia: 1 ÷ 17 lat (średnio 10 lat)	szacunkowe narażenie określono na podstawie ilości stosowanych substancji chemicznych w latach 1991–2006, z wykorzystaniem danych eksperymentalnych JNIOSH DCP: drukarnia 190 ÷ 310 ppm; pomieszczenie przygotowawcze 70 ÷ 110 ppm DCM: drukarnia 140 ÷ 360 ppm; pomieszczenie przygotowawcze 50 – 130 ppm	CCA stwierdzono u 11/51 drukarzy (22%) oraz u 0/11 pracowników pomieszczenia przygotowawczego; wszystkie 11 przypadków było narażonych na DCP, a 10/11 na DCM SMR (95% CI): 2900 (1100 ÷ 6400)	*Kumagai* i in. 2013; 2014
Osaka, Japonia Raport dotyczący 17 mężczyzn zatrudnionych w drukarni, u których rozpoznano CCA w latach 1996–2012. Czas zatrudnienia: 6 ÷ 19 lat (średnio 11 lat).	narażenie na DCP, DCM i TCE określono na podstawie historii zatrudnienia; nie oszacowano poziomów narażenia DCP: 1991–2006; DCM: 1991–1996; TCE: 1991–1992	na podstawie danych dotyczących zatrudnienia częstość występowania CCA w latach 1981–2012 wynosiła 17/111 (15%); narażenie stwierdzono w: 17/17 przypadków – DCP; 11/17 – DCM; 8/17 – TCE	*Kubo* i in. 2014a
Osaka, Japonia Retrospektywne badanie kohortowe obemujące 86* mężczyzn i 20 kobiet zatrudnionych w latach 1985–2012. Czas zatrudnienia: 1 ÷ 16 lat * wszyscy drukarze byli zatrudnieni w firmie poligraficznej opisanej przez *Kumagai* i in. (2013; 2014; 2016) oraz *Kubo* i in. (2014a)	narażenie na DCP i DCM określono na podstawie historii zatrudnienia; nie oszacowano poziomów narażenia DCP: 1991–2006; DCM: 1991–1996; brak oszacowania narażenia na TCE stosowany w latach 1985–1992	częstość występowania CCA wynosiła 17/106 (16%); SIR (95% CI) dla CCA wśród pracowników narażonych na DCP: grupa badana SIR (95% CI) wszyscy pracownicy: 1319,9 (658,9 ÷ 2361,7) pracownicy płci męskiej 1163,2 (677,6 ÷ 1862,4) pracownicy narażeni tylko na DCP: 1002,8 (368,0 ÷ 2182,8) pracownicy narażeni na DCP + DCM: 1319,9 (658,9 ÷ 2361,7) * te same przypadki początkowo opisane przez *Kubo* i in. (2014a)	*Sobue* i in. 2015
Osaka i Tokio, Japonia Retrospektywne badanie kohortowe obejmujące 78 mężczyzn i 17 kobiet zatrudnionych w latach 1985–2006. W badanej grupie było 71 drukarzy, 20 pracowników recepcji i 4 pracowników obsługi biurowej. Mediana (zakres) ekspozycji na DCP: 3,3 roku (0,3 ÷ 15,1 roku)	szacunkowe narażenie określono na podstawie prawdopodobnych ilości stosowanych chemikaliów w latach 1985–2006, z wykorzystaniem danych eksperymentalnych JNIOSH DCP: 130 ÷ 210 ppm; 84 ÷ 346 ppm; 51 ÷ 76 ppm (pomieszczenie przygotowawcze); 55 ÷ 130 ppm, zależnie od zakładu i okresu DCM: 65 ÷ 170 ppm oraz 45 ÷ 100 ppm, zależnie od zakładu i okresu. Do 1992 r. w dwóch zakładach w Osace stosowano również TCE; brak danych ilościowych dotyczących narażenia	częstość występowania CCA wynosiła 17/95 (18%); te same przypadki początkowo opisane przez *Kubo* i in. (2014a); wszystkie przypadki dotyczyły mężczyzn SIR (95% CI) dla CCA wśród pracowników narażonych na DCP: grupa badana *n* SPRR (95% CI) wszyscy 95 1171 (682 ÷ 1875) mężczyźni 78 1203 (701 ÷ 1927) narażeni tylko na DCP 62 1019 (374 ÷ 2218) narażeni na DCP+ DCM 33 1275 (636 ÷ 2280) testy trendu wartości RR dla skumulowanych poziomów narażenia (skorygowanych o płeć, wiek, rok kalendarzowy i narażenie na DCM) były statystycznie istotne ($p < 0,001$)	*Kumagai* i in. 2016

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Populacja narażona	Warunki narażenia	Skutki narażenia, liczba przypadków, względne ryzyko	Piśmiennictwo
Wiele miast w Japonii Retrospektywne badanie kohortowe z wykorzystaniem bazy danych Japońskiego Towarzystwa Ubezpieczeń Zdrowotnych, obejmujące 201 937 pracowników zatrudnionych w poligrafii i branżach pokrewnych	nie dokonano szacunków narażenia; chemikalia stosowane w „przemyśle poligraficznym i branżach pokrewnych" niezgłoszone	częstość występowania CCA (na podstawie roszczeń z tytułu ubezpieczenia zdrowotnego) wyniosła 76/201937 (0,04%) pracowników branży poligraficznej i branż pokrewnych; SPRR (95% CI) dla CCA wśród pracowników branży poligraficznej i branż pokrewnych: grupa badana — SPRR (95% CI) wszyscy: 1,28 (0,91÷1,79) mężczyźni: 1,31 (0,91÷1,89) mężczyźni w wieku 30–49 lat: 1,78 (0,63÷5,00)	*Okamoto* i in. (2013)
Osaka, Miyagi, Fukuoka, Hokkaido, Aomori, Saitama, Aichi, Japonia Raport dotyczący 9 przypadków CCA u mężczyzn zatrudnionych jako drukarze, zdiagnozowanych w latach 1988–2011 w 11 drukarniach. Czas zatrudnienia: 3 ÷ 19 lat (średnio 13 lat)	narażenie na DCP, DCM i TCE określono na podstawie historii zatrudnienia; zgłoszono „wysokie" poziomy wszystkich trzech substancji chemicznych, ale nie obliczono żadnych ilościowych szacunków narażenia DCP: narażenie 3 ÷ 16 lat DCM: narażenie 3 ÷ 19 lat TCE (nie podano czasu trwania narażenia) Uwaga: nie we wszystkich przypadkach pracownicy byli narażeni na działanie wszystkich trzech rozpuszczalników	opisy 9 przypadków CCA w 7 drukarniach (częstość występowania raka nie została oszacowana); na podstawie historii zatrudnienia: 7/9 przypadków narażonych na DCP 9/9 przypadków narażonych na DCM 4/9 przypadków narażonych na TCE Uwaga: dwa przypadki bez ekspozycji na DCP były narażone zarówno na DCM, jak i TCE	*Kubo* i in. 2014b
Miyagi, Fukuoka, Hokkaido, Japonia Raport dotyczący 6 przypadków CCA u mężczyzn zatrudnionych jako drukarze, zdiagnozowanych w latach 1998–2013 w 3 drukarniach. Czas zatrudnienia: 10 ÷ 16 lat	poziomy narażenia nie były mierzone; oszacowania oparto na prawdopodobnych ilościach stosowanych chemikaliów DCP: 80 ÷ 170 ppm; 62 ÷ 200 ppm; 110–240 ppm, zależnie od zakładu DCM: <1 ppm; 0 ÷ 180 ppm; 0 ÷ 180 ppm TCE: stosowany w zakładach 1 i 3; brak oszacowań DCFE: stosowany w zakładzie 2; brak oszacowań	opisy 6 przypadków CCA w 3 drukarniach (częstość występowania raka nie została oszacowana); na podstawie historii zatrudnienia: 6/6 przypadków narażonych na DCP 4/6 przypadków narażonych na DCM 4/6 przypadków narażonych na TCE 2/6 przypadków narażonych na DCFE	*Yamada* i in. 2014
Osaka, Aichi, Shizuoka, Saitama, Aomori, Japonia Raport dotyczący 7 przypadków CCA u mężczyzn zatrudnionych jako drukarze, zdiagnozowanych w latach 2002–2011 w 8 drukarniach. Czas zatrudnienia: 4 ÷ 19 lat	poziomy narażenia nie były mierzone; oszacowania oparto na prawdopodobnych ilościach stosowanych chemikaliów DCP: 92 ÷ 100 ppm; 16 ÷ 29 ppm; 7 ÷ 17 ppm; 58 ÷ 210 ppm, zależnie od zakładu DCM: 15 ÷ 18 ppm; 25 ÷ 55 ppm; 68 ÷ 94 ppm; 20 ppm; 31 ÷ 270 ppm; 84 ÷ 90 ppm; 440 ppm; 77 ÷ 110 ppm TCE: stosowany w zakładach 5 ÷ 7; brak oszacowań DCFE: stosowany w zakładzie 5; brak oszacowań	opisy 7 przypadków CCA w 8 drukarniach (częstość występowania raka nie została oszacowana); na podstawie historii zatrudnienia: 4/7 przypadków narażonych na DCP 7/7 przypadków narażonych na DCM 3/7 przypadków narażonych na TCE 1/7 przypadków narażonych na DCFE	*Yamada* i in. 2015a

Populacja narażona	Warunki narażenia	Skutki narażenia, liczba przypadków, względne ryzyko	Piśmiennictwo
Fukuoka, Aichi, Tokio, Kioto, Japonia Raport dotyczący 5 przypadków CCA u mężczyzn zatrudnionych jako drukarze oraz 1 przypadku u mężczyzny zatrudnionego przy tworzeniu powłok. Przypadki zdiagnozowano w latach 1993–2013 w 7 drukarniach i 2 lakierniach. Czas zatrudnienia: 9 ÷ 30 lat	poziomy narażenia nie były mierzone; oszacowania oparto na prawdopodobnych ilościach stosowanych chemikaliów drukarnie**:** DCP: 74–170; 200; 230; 130–160; 13–65; 59 ppm DCM: 35–140; 300; 350; 240–470; 20–98; 170–370 ppm TCE: stosowany w zakładach 6 i 7; brak oszacowań DCFE: stosowany w zakładach 1 i 6; brak oszacowań lakiernie **:** DCP: 19 i 5 ppm; DCFE: stosowany w obu zakładach; brak oszacowań	opisy 6 przypadków CCA w 7 drukarniach i 2 lakierniach (częstość występowania raka nie została oszacowana); na podstawie historii zatrudnienia: 6/6 przypadków narażonych na DCP 5/6 przypadków narażonych na DCM 2/6 przypadków narażonych na TCE 3/6 przypadków narażonych na DCFE	*Yamada* i in. 2015b
Finlandia, Islandia, Norwegia, Szwecja, 1961–2005 Badanie obejmujące 74 949 pracowników zatrudnionych jako drukarze lub pracownicy zawodów pokrewnych	poziomy narażenia nie były mierzone, ocenie poddano drukarzy lub pokrewnych pracowników, łącznie 74 949 zatrudnionych	SIR dostosowane do kraju, wieku i okresu; podobne wyniki uzyskano dla kobiet oparte na mniejszych liczbach; liczba stwierdzonych przypadków wewnątrzwątrobowego CCA (n) / względne ryzyko (SIR, 95% CI) wśród pracowników branży poligraficznej i branż pokrewnych: grupa badana n /SIR (95% CI) wszyscy (mężczyźni): 21 /2,34 (1,45 ÷ 3,57) typografowie (mężczyźni): 11 /2,01 (1,00 ÷ 3,60) drukarze (mężczyźni): 6 /3,54 (1,30 ÷ 7,70) litografowie (mężczyźni): 2 /3,91 (0,47÷14,10)	Vlaanderen i in. 2013
Finlandia, Islandia, Norwegia, Szwecja, 1961–2005 Badanie obejmujące 74 949 pracowników	poziomy narażenia nie były mierzone, ocenie poddano drukarzy lub pokrewnych pracowników łącznie 74 949 zatrudnionych	liczba stwierdzonych przypadków pozawątrobowego CCA (n) oraz SIR (95% CI): grupa badana n /SIR (95% CI) wszyscy (mężczyźni): 53 / 1,13 (0,85 ÷ 1,48) typografowie (mężczyźni): 34 / 1,09 (0,75 ÷ 1,52) drukarze (mężczyźni): 9 / 1,37 (0,63 ÷ 2,59) l itografowie (mężczyźni): 0 / 0,00 (0,00 ÷ 1,83)	*Vlaanderen* i in. 2013
Kraje europejskie (9) 1995–1997 Badanie kliniczno-kontrolne obejmujące 153 przypadki CCA i 1421 osób w grupie kontrolnej.	poziomy narażenia nie były mierzone	współczynniki OR dostosowano do kraju, roku urodzenia, innych chorób przewodu pokarmowego oraz wyników wstępnego wywiadu; liczba stwierdzonych przypadków CCA (n) oraz OR (95% CI): grupa badana n /SIR (95% CI) pracownicy poligrafii: 5/2,42 (0,81 ÷ 7,24) zecerzy: 3/ 5,78 (1,43 ÷ 23,30)	*Ahrens* i in. 2014

Objaśnienia:
CCA – rak dróg żółciowych.
DCP – 1,2-dichloropropan.
DCM – dichlorometan.
TCE – 1,1,1-trichloroetan.
DCFE – 1,1-dichloro-1-fluoroetan.
JNIOSH – Japoński Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy.
OR – iloraz szans.
RR – ryzyko względne.
SIR – standaryzowany współczynnik zapadalności.
SMR – standaryzowany współczynnik umieralności.
SPRR – standaryzowany współczynnik rozpowszechnienia.
CI – przedział ufności.

i szczurów, po podaniu *per os* (za pomocą zgłębnika) lub inhalacyjnie (tab. 5). 1,2-Dichloropropan zwiększał częstość występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego i/lub raka wątrobowokomórkowego u samców i samic myszy po podaniu drogą pokarmową, gruczolaka oskrzelików pęcherzyków płucnych i/lub gruczolakoraka u samców i samic myszy narażonych drogą oddechową oraz naczyniakomięsaka śledziony u samców myszy narażonych inhalacyjnie. 1,2-Dichloropropan indukował mięsaka histiocytarnego i gruczolaka gruczołu Hardera u samców myszy narażonych inhalacyjnie. W jednym eksperymencie oceniano potencjalny wpływ 1,2-dichloropropanu na kancerogenność indukowaną przez *N*-nitrozobis(2-oksopropylo)-aminę (BOP) (tab. 4) (*Gi* i in. 2015).

U myszy narażanych inhalacyjnie w 2-letnim doświadczeniu na 1,2-dichloropropan w stężeniach: 0 (kontrola); 32 ppm; 80 ppm lub 200 ppm (150 mg/m^3; 380 mg/m^3; 950 mg/m^3) częstość występowania gruczolaków i raków oskrzelowo-pęcherzykowych była zwiększona już przy najniższym badanym stężeniu. W wątrobie częstość występowania mięsaków histiocytarnych była zwiększona (istotnie statystycznie) u samców myszy przy 80 ppm, ale nie przy 200 ppm. Przy najwyższym stężeniu liczba naczyniakomięsaków krwionośnych również wzrosła, co miało znaczenie statystyczne u samców myszy. Gruczolaki wykryto w gruczole Hardera, a ich liczba wzrastała wraz ze stężeniem (*Matsumoto* i in. 2013).

W kolejnym eksperymencie, po narażeniu inhalacyjnym przez 2 lata (6 h dziennie, 5 dni w tygodniu) na stężenia 1,2-dichloropropanu wynoszące: 0 (kontrola); 80 ppm; 200 ppm lub 500 ppm (380 mg/m^3; 950 mg/m^3; 2400 mg/m^3), częstość występowania brodawczaków w jamie nosowej u samców i samic szczurów F344 była istotnie zwiększona przy najwyższym stężeniu. Przerost, metaplazję i stan zapalny obserwowano tylko w górnych drogach oddechowych. Nie stwierdzono uszkodzeń w żadnym z pozostałych narządów. Trzy przypadki rozwiniętego esthesioneuroepithelioma (neuroblastoma w nabłonku węchowym) były nowym odkryciem i nie były obserwowane w historycznych grupach kontrolnych. Dlatego uznano je za związane z narażeniem na 1,2-dichloropropan (*Umeda* i in. 2010).

W 2-letnim badaniu z udziałem szczurów F344 i myszy B6C3F1, którym podawano 1,2-dichloropropan przez zgłębnik w dawkach 0 ÷ 250 mg/kg mc./dobę, stwierdzono, że częstość występowania gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych była zwiększona u myszy (NTP 1986).

Gi i in. *(2015)* badali potencjalny wpływ 1,2-dichloropropanu na indukowaną przez *N*-nitrozobis(2-oksopropylo)aminę (BOP) cholangikarcynogenezę oraz na promowanie zmian nowotworowych w trzustce, płucach lub nerkach u samców chomików (tab. 4). Narażanym grupom wstrzyknięto podskórnie BOP (10 mg/kg mc) czterokrotnie w ciągu tygodnia, a następnie, po 14 dniach, przez zgłębnik w oleju kukurydzianym podawano 1,2-dichloropropan w dawkach: 0 (kontrola), 62,5 mg/kg mc./dobę lub 125 mg/kg mc./dobę przez 15 lub 17 tygodni. Odnotowano 1 przypadek śmiertelny wśród zwierząt narażonych na 62,5 mg DCP/kg mc./dobę + BOP przez 17 tygodni. Na koniec eksperymentu stwierdzono, że względna i bezwzględna masa ciała była istotnie zmniejszona tylko w grupie o najwyższym narażeniu. Nie stwierdzono istotnych zmian histopatologicznych w wątrobie, trzustce, płucach lub nerkach ani istotnego wpływu na ekspresję CYP2E1, GSTT1 i Ki-67. Autorzy badań doszli do wniosku, że 1,2-dichloropropan nie ma wpływu na wywołane przez BOP zmiany przednowotworowe lub nowotworowe w żadnej z badanych tkanek (*Gi* i in. 2015).

Podsumowując przedstawione badania, można stwierdzić, że 1,2-dichloropropan indukował nowotwory głównie w jamie nosowej szczurów i w płucach myszy po ekspozycji drogą oddechową oraz guzy w wątrobie myszy po podaniu przez zgłębnik. W związku z tym stwierdzono, że substancja ta ma działanie rakotwórcze. Rak dróg żółciowych obserwowany u ludzi zawodowo narażonych na 1,2-dichloropropan nie rozwijał się jednak u gryzoni ani po narażeniu inhalacyjnym, ani po podaniu drogą pokarmową.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Ludzie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat wpływu 1,2-dichloropropanu na płodność ani jego wpływu na toksyczność rozwojową u ludzi.

Zwierzęta

W badaniu dwupokoleniowym samcom i samicom szczurów Sprague-Dawley z pokoleń F0 i F1

Tabela 7. Wpływ 1,2-dichloropropanu (DCP) na płodność i rozrodczość u zwierząt
Table 7. Effects of 1,2-dichloropropane (DCP) on fertility and reproductive function in animals

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawka, mg/kg mc./dobę	Czas trwania	Skutki narażenia	NOAEL, mg/kg mc	LOAEL, mg/kg mc	Piśmiennictwo
Królik New Zeland, ♀, *n* = 7	0; 25; 100; 250 w oleju przez zgłębnik	13 dni (7. ÷ 19. dzień ciąży)	dawka 25 mg/kg mc./dobę : niedokrwistość u matek; $BMDL_{1SD}$ = 30 mg/kg mc./dobę; dawka 250 mg/kg mc./dobę: padnięcia 2/7 zwierząt; całkowita resorpcja miotu (2/5)	–	250 – reprotoksyczność	*Berdasco* i in. 1988
Królik New Zeland, ♀, *n* = 18	0; 15; 50; 150 w oleju przez zgłębnik	13 dni (7. ÷ 19. dzień ciąży)	dawka 150 mg/kg mc./dobę: zmniejszony przyrost mc. związany z anoreksją oraz niedokrwistość u matek; $BMDL_{1SD}$ = 30 mg/kg/dobę; brak zmian w liczbie ciałek żółtych, płodów, implantacji lub resorpcji; opóźnione kostnienie czaszki	50 – wpływ na mc., działanie hematologiczne i toksyczność rozwojowa	150 – wpływ na mc., działanie hematologiczne i toksyczność rozwojowa	*Kirk* i in. 1995
Szczur Sprague- Dawley, ♀, *n* = 10	0; 50; 125; 250; 500 w oleju przez zgłębnik	10 dni (6. ÷ 15. dzień ciąży)	dawka 250 mg/kg mc./dobę: przemijająca depresja OUN; dawka 500 mg/kg mc./dobę: 13% zmniejszenie mc. matek i utrzymująca się depresja OUN; brak zmian w liczbie ciałek żółtych, płodów, implantacji lub resorpcji	125 – neurotoksyczność	500 – neurotoksyczność	*Kirk* i in. 1989
Szczur Sprague- Dawley *n* = 30♀	0; 10; 30; 125 w oleju przez zgłębnik	10 dni (6. ÷ 15. dzień ciąży)	dawka 125 mg/kg mc./dobę: >10% zmniejszenie przyrostu mc. matek, depresja OUN u matki; brak zmian w liczbie ciałek żółtych, płodów, implantacji lub resorpcji; opóźnione kostnienie czaszki	30 – wpływ na mc.	125 – reprotoksyczność, neurotoksyczność i toksyczność rozwojowa	*Kirk* i in. 1995
Szczur Sprague- Dawley, ♂, ♀, *n* = 30/30	♂: 0; 27; 96; 182 ♀: 0; 41; 137; 274 w wodzie do picia	13. ÷ 21. tyg., 2.generacja	dawka 182 mg/kg mc./dobę: zmniejszenie mc. u dorosłych zwierząt pokolenia F0 i F1; ziarnistość cytoplazmy wątrobowokomórkowej u dorosłych ♂ i ♀ pokoleń F0 i F1 szczególnie nasilona przy najwyższych dawkach; dawka 274 mg/kg mc./dobę ♀: niedokrwistość u matek F0, zmniejszona przeżywalność noworodków F1, zmniejszona masa młodych F1 podczas laktacji	96 – wpływ na mc., hepatotoksyczność	274 – toksyczność rozwojowa	*Kirk* i in. 1990

Objaśnienia:
♂ – samce.
♀ – samice.
mc. – masa ciała.
OUN – ośrodkowy układ nerwowy.
F0 – rodzicielskie.
F1– pierwsze pokolenie potomne.
NOAEL (ang. *no observed adverse effect level*) – najwyższy poziom bez obserwowanego działania szkodliwego.
LOAEL (ang. *lowest observed adverse effect level*) – najniższy obserwowany poziom działania szkodliwego.
$BMDL_{1SD}$ – dolna granica 95% przedziału ufności dawki wyznaczającej przy założeniu odchylenia standardowego (1 SD) od punktu końcowego.

podawano 1,2-dichloropropan w wodzie pitnej w sposób ciągły, w stężeniach: 0,024%, 0,10% lub 0,24%. Zwierzęta F0 były narażone przez 10 tygodni przed kryciem, w okresie krycia, który nie trwał dłużej niż 3 tygodnie, oraz podczas odchowu odych. Zwierzęta z pokolenia F1 były traktowane w ten sam sposób. Samce z pokolenia F0 były łączone przez 2 tygodnie z nienarażonymi samicami w celu przeprowadzenia dominującego testu letalnego; 1,2-dichloropropanu nie podawano im w wodzie pitnej w 15. i 16. tygodniu badania. Nie zaobserwowano wpływu substancji na parametry rozrodu (płodność i parametry miotu). W badaniu histopatologicznym u zwierząt F0 i F1 nie stwierdzono zmian w badanych narządach (wątroba we wszystkich grupach stężeń oraz dodatkowo narządy rozrodcze, nerki i szpik kostny w grupie o wysokim stężeniu), poza zwiększoną ziarnistością wątrobowokomórkową we wszystkich grupach stężeń. NOAEL dla toksyczności rodzicielskiej indukowanej przez narażenie na 1,2-dichloropropan w wodzie pitnej wynosił około 25 mg/kg mc./dobę, dla toksyczności okołoporodowej – 100 mg/kg mc./dobę, a dla wpływu na parametry rozrodcze – 190 mg/kg mc./dobę (*Greim* 1998).

W innym eksperymencie samice szczurów F344 były narażone inhalacyjnie na stężenie 1,2-dichloropropanu wynoszące: 0 (kontrola), 50 ppm; 100 ppm lub 200 ppm (240 mg/m^3; 480 mg/m^3; 960 mg/m^3) przez 8 h dziennie przez 20 dni. Cykl rujowy był wydłużony przy niskim i wysokim stężeniu, a spontaniczna owulacja została zahamowana (*Sekiguchi* i in. 2002).

Samce szczurów Sprague-Dawley były narażone przez zgłębnik na działanie 1,2-dichloropropanu w oleju kukurydzianym w dawkach: 0 (kontrola), 100 mg/kg mc./dobę, 250 mg/kg mc./dobę, 500 mg/kg mc./dobę lub 750 mg/kg mc./dobę przez 10 kolejnych dni lub 13 tygodni (5 dni w tygodniu) (tab. 4). Badania histopatologiczne zwierząt narażonych na dwie najwyższe dawki wykazały zmiany w jądrach (zwyrodnienie, zmniejszenie produkcji plemników) i w najądrzach (zwiększona liczba zdegenerowanych spermatogonii) w ciągu 10 dni i 13 tygodni, odpowiednio dla wysokiej i średniej dawki (*Bruckner* i in. 1989).

W badaniu teratogenności grupom 30 samic szczurów Sprague-Dawley podawano 1,2-dichloropropan przez zgłębnik w dawkach: 0 (kontrola), 10 mg/kg mc./dobę, 30 mg/kg mc./dobę lub 125 mg/kg mc./dobę od 6. do 15. dnia ciąży (tab. 7). W grupie otrzymującej najwyższą dawkę obserwowano toksyczność matczyną w postaci uspokojenia, zmniejszonego spożycia paszy i, w efekcie, zmniejszonego przyrostu masy ciała. Skutkowało to opóźnionym dojrzewaniem szkieletu płodu (opóźnionym kostnieniem czaszki). Nie obserwowano żadnych efektów teratogennych. W tym badaniu wartość NOAEL dla toksyczności matczynej i rozwojowej wynosiła 30 mg/kg mc./dobę. (*Greim* 1998; *Kirk* i in. 1995).

W innym badaniu teratogenności ciężarnym albinotycznym królikom New Zealand (18 matek w grupie dawkowania) podawano 1,2-dichloropropan w dawkach: 0 (kontrola), 15 mg/kg mc./dobę, 50 lub 150 mg/kg mc./dobę przez zgłębnik od 7. do 19. dnia ciąży (tab. 7). U matek w grupie otrzymującej najwyższą dawkę obserwowano jadłowstręt, opóźniony przyrost masy ciała i niedokrwistość, które prowadziły do niewielkiego działania toksycznego na płód w postaci opóźnionego kostnienia szkieletu. Nie zaobserwowano działania teratogennego. Wartość NOAEL dla toksyczności matczynej i rozwojowej wynosiła 50 mg/kg mc./dobę (*Greim* 1998; Kirk i in. 1995).

Podsumowując, w badaniach toksyczności nie zaobserwowano wpływu 1,2-dichloropropanu na funkcje seksualne i płodność w badaniu przeprowadzonym na dwóch pokoleniach szczurów. Wpływ na ode przypisywano mniejszemu poborowi wody i paszy przez matki. W badaniach rozwojowych nie stwierdzono istotnego szkodliwego wpływu na rozrodczość u szczurów i królików. W doświadczeniach tych za przyczynę zmniejszonego kostnienia czaszki stwierdzonego u odych uznano toksyczność matczyną. Obserwowanych zmian w jądrach i najądrzach szczurów narażonych drogą pokarmową na 1,2-dichloropropan nie odnotowano w innych badaniach toksyczności przewlekłej ani rakotwórczości. Istnieją ograniczone dowody wskazujące, że 1,2-dichloropropan zakłóca płodność zwierząt poprzez zmianę produkcji lub jakości nasienia oraz wydłużenie cykli rujowych.

TOKSYKOKINETYKA

Głównymi drogami narażenia na 1,2-dichloropropan w miejscu pracy są drogi oddechowe i skóra. Ogólnoustrojowe skutki toksyczne obserwowane

u ludzi po spożyciu wskazują, że 1,2-dichloropropan może być również wchłaniany z przewodu pokarmowego (ATSDR 2021; IARC 2016).

Wchłanianie, rozmieszczanie

W dostępnej literaturze nie znaleziono badań dotyczących szybkości i miejsca wchłaniania 1,2-dichloropropanu u ludzi. Natomiast badania na zwierzętach wskazują, że 1,2-dichloropropan jest szybko wchłaniany i rozprowadzany w organizmie po narażeniu inhalacyjnym (*Take* i in. 2014; *Timchalk* i in. 1991). W kilku badaniach oceniano toksykokinetykę 1,2-dichloropropanu u zwierząt narażonych na tę substancję *per os*, stwierdzając, że jest ona również łatwo wchłaniana z przewodu pokarmowego.

W badaniu inhalacyjnym *Take* i in. (2014) zmierzono zmiany stężeń 1,2-dichloropropanu w czasie u samców szczurów F344 / DuCrlCrlj w tkankach, krwi, wątrobie, nerkach, płucach i tłuszczu brzusznym. Biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) w grupach narażonych na stężenia 80 ppm i 500 ppm (380 mg/m^3 i 2400 mg/m^3) wynosił odpowiednio 182 i 168 min we krwi, 39 i 61 min w płucach, 57 i 125 min w wątrobie, 59 i 127 minut w nerkach oraz 154 i 186 min w tłuszczu brzusznym, gdzie również wystąpiła akumulacja. W grupie narażonej na niższe stężenie maksymalne stężenie 1,2-dichloropropanu w płucach, wątrobie i nerkach osiągnięto po 1 h i pozostało ono stałe do końca okresu ekspozycji (6 h). W tkance tłuszczowej w jamie brzusznej stężenie 1,2-dichloropropanu wzrastało w sposób zależny od czasu przez cały okres ekspozycji i było wyższe niż w pozostałych tkankach. Autorzy stwierdzili, że wysokie stężenie 1,2-dichloropropanu w tłuszczu w jamie brzusznej wynika z jego wysokiej rozpuszczalności w lipidach. Po ekspozycji na wyższe stężenie stan stacjonarny nie został osiągnięty w żadnej tkance. Autorzy byli w stanie zmierzyć stężenie 1,2-dichloropropanu we krwi do 18 h po zakończeniu ekspozycji w obu grupach, natomiast w pozostałych kompartmentach tylko w grupie o najwyższym stężeniu 1,2-dichloropropanu (*Hartwig* 2022; *Take* i in. 2014).

W kolejnym doświadczeniu *Take* i in. (2017) śledzili podobne zmiany, tym razem narażając szczury przez zgłębnik. We wszystkich narządach lub tkankach stężenie 1,2-dichloropropanu osiągało maksymalną wartość (C_{max}) po 60 min od ekspozycji, a następnie powoli spadało. W grupie otrzymującej niższą dawkę, wynoszącą 62 mg/kg mc./dobę, 1,2-dichloropropan był nadal wykrywalny w wątrobie, nerkach i płucach po 9 h, a w tkance tłuszczowej w jamie brzusznej – do 24 h po podaniu, podczas gdy w grupie otrzymującej dawkę 125 mg/kg mc. 1,2-dichloropropan był wykrywalny we wszystkich badanych tkankach po 24 h. W każdym punkcie czasowym stężenie 1,2-dichloropropanu w tłuszczu w jamie brzusznej było większe niż w innych narządach lub tkankach, zgodnie z lipofilowym charakterem substancji. Wartości $t_{1/2}$ wynosiły w grupach otrzymujących dawki 62 mg/kg mc. i 125 mg/kg mc. odpowiednio: 193 i 315 min we krwi, 144 i 187 min w wątrobie, 144 i 193 min w nerkach, 114 i 165 min w płucach oraz 257 i 330 min w tkance tłuszczowej w jamie brzusznej. Po 2 dniach we krwi i wszystkich innych badanych tkankach w grupie otrzymującej wysoką dawkę stwierdzono niewielką ilość 1,2-dichloropropanu, co sugeruje, że związek pozostaje w tkankach przez dłuższy czas po podaniu (*Hartwig* 2022; *Take* i in. 2017). Dane wskazujące na dłuższe okresy półtrwania przy wyższych dawkach w porównaniu z niższymi dawkami sugerują, że dochodzi na nasycenia poszczególnych kompartmentów.

W eksperymencie wykonanym na szczurach F344 (n = 4/grupę/płeć) podawano *per os* pojedynczą dawkę 1 mg/kg mc. lub 100 mg/kg mc. 1,2-dichloropropanu znakowanego radioizotopem, a następnie 1 mg/kg mc. substancji nieznakowanej radioaktywnie przez 7 dni, po czym w 8. dniu podawano końcową dawkę 1 mg/kg mc. związku znakowanego radioizotopem (*Timchalk* i in. 1991). W ciągu 24 h od podania średnio 74 ÷ 95% dawki [^{14}C]-DCP było wydalane z moczem lub wydychanym powietrzem. Znacznik izotopowy był nadal wykrywany w organizmie 48 h po podaniu *per os*. Jego obecność w tkankach szczurów była podobna po narażeniu inhalacyjnym i drogą pokarmową, z wyjątkiem płuc, gdzie po ekspozycji *per os* odnotowano niski poziom znacznika.

Samcom szczurów Wistar (5 osobników/dawkę) podawano drogą pokarmową 55 mg/kg mc. lub 110 mg/kg mc. 1,2-dichloropropanu. Maksymalne stężenie 1,2-dichloropropanu we krwi osiągano po 30 min, a biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosił odpowiednio 3,1 h i 5,0 h w obu grupach (*Di Nucci* i in. 1988). Po podaniu związku w dawce 120 mg/kg mc. lub 440 mg/kg mc. maksymalne

stężenie we krwi osiągano później, po 1 ÷ 2 h, a biologiczne okresy półtrwania wynosiły odpowiednio 4,3 h i 13,6 h (*Hartwig* 2022).

Na wchłanianie 1,2-dichloropropanu przez skórę u ludzi wskazuje przypadek mężczyzny, który przypadkowo oblał się mieszaniną zawierającą 30 ÷ 40% tego związku i 33 ÷ 38% toluenu (*Fiaccadori* i in. 2003). Narażenie trwające około 5 h oraz obserwowana w tym przypadku toksyczność ogólnoustrojowa mogą być przypisane, przynajmniej częściowo, wchłanianiu przez skórę. Stała przepuszczalności ludzkiej skóry wynosząca 0,01 cm/h i współczynnik przepuszczalności wynoszący 0,206 cm/h zostały obliczone przez EPA (2016). Ponadto *Fiserova-Bergerova* i in. (1990) oszacowali, na podstawie przewidywanej szybkości penetracji skóry wynikającej z właściwości fizycznych 1,2-dichloropropanu, że substancja ta ma znaczny potencjał wchłaniania przez skórę (ATSDR 2021). Brak jest danych dotyczących wchłaniania 1,2-dichloropropanu przez skórę u zwierząt, jednak obserwowane skutki ogólnoustrojowe, w tym padnięcia po podaniu tego związku przez skórę, wskazują na możliwość takiego działania (*Smyth* i in. 1969).

Metabolizm i wydalanie

1,2-Dichloropropan, podobnie jak wiele chlorowcowanych alkanów, jest metabolizowany najpierw w wyniku dehalogenacji oksydacyjnej z udziałem CYP2E1, a następnie w wyniku koniugacji z GSH za pośrednictwem GST lub w odwrotnej kolejności, głównie w wątrobie, co umozliwia wydalanie metabolitów z żółcią (*Gonzalez, Gelboin* 1994; IARC 2016). Proponowany szlak metaboliczny, oparty na badaniach na szczurach, przedstawiono na rycinie 2. *Bartels i Timchalk* (1990) wykazali, że szlak z udziałem CYP2E1 i GST *(S*-transferazy glutationowej) jest głównym szlakiem metabolicznym. W kolejnych badaniach pojedynczą dawkę 500 mg/kg mc. 1,2-dichloropropanu w oliwie z oliwek podawano drogą pokarmową myszom 57BL/6J i FVB/NJcJ (liczba nieokreślona) oraz szczurom SD (n = 9), po 4 h w żółci zidentyfikowano dziewięć metabolitów, natomiast nie wykryto związku macierzystego (*Toyoda* i in. 2016).

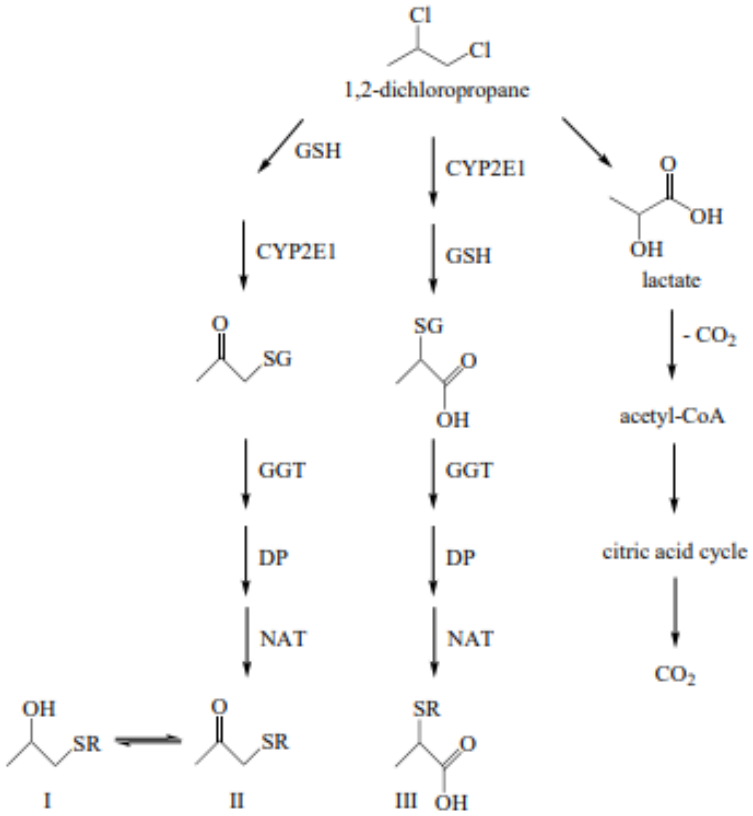
Samcom szczurów Wistar (5 osobników/dawkę) podawano drogą pokarmową 55 mg/kg mc. lub 110 mg/kg mc. 1,2-dichloropropanu. Związek był wydalany głównie z moczem (>50%) w postaci koniugatu z glutationem. Po podaniu 1,2-dichloropropanu znakowanego radioizotopem stwierdzono, że przez płuca substancja była wydalana głównie w postaci niezmienionej (około 20%) lub jako CO_2 (około 20%), a dodatkowe 5 ÷ 8% znacznika izotopowego stwierdzono w kale (*Di Nucci* i in. 1988; *Greim* 1998).

W badaniu na szczurach, którym podawano inhalacyjnie (w klatkach typu „head-only") 1,2-dichloropropan znakowany izotopowo przez 6 h w stężeniach 5 ppm; 50 ppm i 100 ppm (24 mg/kg mc.; 238 mg/kg mc.i 476 mg/kg mc.), znacznik izotopowy był wydalany głównie z moczem (37 ÷ 65%) (*Timchalk* i in. 1991). Z wydychanym powietrzem wydalone zostało 18 ÷ 40% początkowej dawki. Tkanki, reszty ciał, kał i płyn do płukania klatek zawierały odpowiednio mniej niż 11,0%; 9,7% i 3,8% dawki.

Głównym metabolitem zidentyfikowanym w moczu szczurów Sprague-Dawley i F344, którym podawano drogą pokarmową 100 mg 1,2-dichloropropanu, była *N*-acetylo-*S*-(2-hydroksypropylo)-*L*-cysteina (2-HPMA), stanowiąca odpowiednio 30% i 10,2% dawki u szczurów Sprague-Dawley i F344. U szczurów F344 scharakteryzowano także dwa inne metabolity w moczu: *N*-acetylo-*S*-(2-oksopropylo)-*L*-cysteinę (AOPC, 14,5%) i *N*-acetylo-*S*-(1-karboksetylo)-*L*-cysteinę (ACEC, 1,8%). Metabolity pierwotne są produktami utleniania z udziałem CYP i koniugacji z GSH (szlaki II i III na rycinie 2). *N*-Acetylo-*S*-(2-hydroksypropylo)-*L*-cysteina, końcowy metabolit opisany w szlaku I, powstaje prawdopodobnie w wyniku redukcji *N*-acetylo-*S*-(2-oksopropylo)-*L*-cysteiny ze szlaku II (IARC 2016; *Hartwig* 2022).

Wyniki badań in vitro

Guengerich i in (1991) badali metabolizm 1,2-dichloropropanu in vitro z wykorzystaniem ludzkiego CYP2E1 i GHS, stwierdzając szybkość konwersji do AOPC na poziomie 1,1 nmol/min/nmol CYP2E1. Szybkość konwersji zmniejszała się po dodaniu do systemu inhibitorów CYP2E1. Metabolizm ,2-dichloropropanu badano również w systemie reakcji in vitro zawierającym homogenat wątroby myszy typu dzikiego oraz myszy z niedoborem CYP2E1. Szybkość konwersji wynosiła odpowiednio 21,86 i 0,22 nmol/min/mg białka w homogenatach obu szczepów, co sugeruje, że pierwszy etap metabolizmu ,2-dichloropropanu w wątrobie myszy jest niemal całkowicie katalizowany przez



Rycina 2. Proponowany szlak metaboliczny 1,2-dichloropropanu (DCP) (wg *Hartwig* 2022)
Objaśnienia: R – *N*-acetylocysteina; I – *N*-acetylo-*S*-(2-hydroksypropylo)-*L*-cysteina; II – *N*-acetylo-*S*-(2-oksoypropylo)-*L*-cysteina; III – *N*-acetylo-*S*-(1-karboksyetylo)-*L*-cysteina; CYP2E1 – cytochrom P450-2E1; DP – dipeptydaza; GGT – γ-glutamylotransferaza; GSH – zredukowany glutation; NAT – *N*-acetylotransferaza
Figure 2. Proposed metabolic pathway of 1,2-dichloropropane (DCP) (according to Hartwig 2022)
Abbreviations: R – *N*-acetylcysteine; I – *N*-acetyl-*S*-(2-hydroxypropyl)-*L*-cysteine; II – *N*-acetyl-*S*-(2-oxopropyl)-*L*-cysteine; III – *N*-acetyl-*S*-(1-carboxyethyl)-*L*-cysteine; CYP2E1 – cytochrome P450 2E1; DP – dipeptidase; GGT – γ-glutamyltransferase; GSH – reduced glutathione; NAT – *N*-acetyltransferase.

CYP2E1. Wyniki te korelowały z wolniejszą eliminacją zwiazku z krwi myszy z niedoborem CYP2E1 po pojedynczym dożylnym podaniu 300 mg/kg mc. 1,2-dichloropropanu, chociaż różnica w porównaniu z myszami typu dzikiego nie była statystycznie istotna (*Hartwig* 2022).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mimo że dokładny mechanizm działania 1,2-dichloropropanu nie jest obecnie w pełni poznany, a dane dotyczące genotoksyczności nie są jednolite we wszystkich systemach badawczych i gatunkach, należy uznać 1,2-dichloropropan za genotoksyczny, bezprogowy czynnik rakotwórczy. Wniosek ten opiera się w szczególności na danych z badań przeprowadzonych u ludzi, w przypadku których zidentyfikowano mutacje sygnaturowe u narażonych pracowników, mimo że nie zidentyfikowano konkretnych zmian w DNA. Ponadto istnieją dowody na dodatkowe efekty wzmacniające uszkodzenia DNA. Chociaż 1,2-dichloropropan nie jest silnym mutagenem, w pewnych warunkach może powodować uszkodzenie DNA i chromosomów (tab. 7). Badanie zmian patologicznych u 16 drukarzy z CCA, związanych z ekspozycją na 1,2-dichloropropan i/lub dichlorometan, wykazało progresję od przewlekłego uszkodzenia dróg żółciowych z uszkodzeniem DNA w dużych drogach żółciowych, poprzez zmiany prekursorowe (śródnabłonkowa neoplazja dróg żółciowych [BiIIN] i/lub wewnątrzprzewodowy brodawkowaty nowotwór dróg żółciowych [IPNB]), do inwazyjnego raka (*Kinoshita* i in. 2016). W szczególności analiza immunohistochemiczna chirurgicznie wyciętych próbek

guzów CCA związanych z ekspozycją na DCP i/lub DCM wykazała zwiększoną liczbę pęknięć podwójnej nici DNA w zmianach prekursorowych (BiIIN i/lub IPNB) w porównaniu z przypadkami CCA związanymi z innymi przyczynami (np. kamicą wątrobową) (Sato i in. 2014). *Sato* i in. (2014) zasugerowali, że bezpośrednie uszkodzenie DNA jest spowodowane przez reaktywne metabolity sprzężone z glutationem, co przyczynia się do patogenezy CCA u ludzi zawodowo narażonych na 1,2-dichloropropan (i/lub dichlorometan), ponieważ badania dróg żółciowych, węzłów żółciowych i tkanki pęcherzyka żółciowego u ludzi wskazują na ekspresję GSTT1-1 oraz niską lub brak ekspresji CYP2E1. Ostatnie badania sugerują wzajemną komunikację między cholangiocytami a makrofagami po ekspozycji na DCP. Reakcje zapalne poprzez sygnalizację TNF-α, IL-1β i IL-6, a także nadekspresja AID i produkcji ROS mogą prowadzić do nasilenia uszkodzeń DNA oraz proliferacji cholangiocytów, ale także makrofagów. Nagromadzenie tych ostatnich w miejscu urazu po ekspozycji na 1,2-dichloropropan może modulować reakcje zapalne, potencjalnie tworząc środowisko immunologiczne sprzyjające karcynogenezie dróg żółciowych (ECHA 2023).

Podobne wzorce ekspresji zaobserwowano również u szczurów i myszy (*Sato* i in. 2014), a wydalanie z żółcią metabolitów 1,2-dichloropropanu sprzężonych z glutationem obserwowano u gryzoni po podaniu drogą pokarmową (*Toyoda* i in. 2016). Dodatkowe badania na transgenicznych szczepach myszy wskazują, że metabolity są wydalane do żółci za pośrednictwem transportera błonowego ABCC2 (*Toyoda* i in. 2016).

Wyniki badań wskazują, że GSH bierze udział w metabolizmie, natomiast transferaza GSTT1 odgrywa jedynie podrzędną rolę w powstawaniu potencjalnie rakotwórczych metabolitów 1,2-dichloropropanu. Ponieważ GSTT1 wykryto w komórkach nabłonka dróg żółciowych gryzoni w dwóch doświadczeniach (*Sato* i in. 2014; *Zhang* i in. 2015) oraz w tkance ludzkiej w badaniach *Sato* i in. (2014) oraz *Sherratt* i in. (2002), a GSTT1 nie wydaje się być znacząco zaangażowany w metabolizm 1,2-dichloropropanu, nie jest możliwe wyjaśnienie braku guzów dróg żółciowych u gryzoni różnicami w poziomie ekspresji lub aktywności GSTT1.

Ze względu na potencjalną rolę wyczerpania glutationu w toksycznym działaniu 1,2-dichloropropanu osoby z genetycznym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PDH) mogą być bardziej podatne na jego działanie toksyczne, szczególnie na wystąpienie niedokrwistości hemolitycznej.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

1,2-Dichloropropan często był dostępny w postaci mieszanin z innymi chloroorganicznymi rozpuszczalnikami. W rozdziale „Działanie toksyczne na ludzi" opisano wiele przypadków zatruć u ludzi stosujących rozpuszczalnik „Trielina", zawierający różne ilości trichloroetanu i 1,2-dichloropropanu (*Chiappino, Secchi* 1968; *Di Nucci* i in. 1988*; Perbellini* i in. 1985). W handlu dostępna była również techniczna mieszanina dichloropropenów i dichloropropanu (w skrócie MIX D/D, nr CAS 8003-19-8) (IPCS 1993). MIX D/D zazwyczaj zawierał nie mniej niż 50% 1,3-dichloropropenu (stosunek izomerów cis- i trans- wynosił około 1:1), a pozostałymi składnikami były 1,2-dichloropropan i związki pokrewne oraz epichlorohydryna (~1%) jako stabilizator. Preparat był szeroko stosowany jako nematocyd glebowy przed sadzeniem. Od 2003 r. Unia Europejska, a także wielu krajów na świecie, zakazały stosowania 1,2-dichloropropanu jako pestycydu, stąd obecnie nie występuje już narażenie na takie mieszaniny.

Badania ostrej toksyczność MIX D/D prowadzone na zwierzętach wskazywały na umiarkowaną do wysokiej toksyczność. Wartość LD_{50} wahała się od 132 mg/kg mc. do 2100 mg/kg mc. (w zależności od gatunku zwierzęcia), zaś LC_{50} po narażeniu inhalacyjnym u szczurów wyniosła 4540 mg/m^3. Ostra ekspozycja powodowała objawy związane z depresją ośrodkowego układu nerwowego, MIX D/D działał również silnie drażniąco na oczy i skórę, natomiast wykazywał umiarkowane działanie uczulające. U ludzi zgłoszono jeden przypadek ostrego, śmiertelnego zatrucia po przypadkowym spożyciu MIX D/D oraz kilka przypadków kontaktowego zapalenia i uczulenia skóry. Wydaje się jednak, że substancją odpowiedzialną za wyżej wymienione skutki był przede wszystkim 1,3-dichloropropen (IPCS 1993).

Na podstawie badań epidemiologicznych przeprowadzonych wśród japońskich drukarzy, u których doszło do rozwoju raka dróg żółciowych (CCA), można podejrzewać, że między 1,2-dichloropropanem a innymi chlorowanymi rozpuszczalnikami (np. dichlorometanem) może dojść do interakcji (*Kubo* i in. 2014a; 2014b; *Kumagai* i in.

2013; 2014; 2016; *Sobue* i in. 2015; *Yamada* i in. 2014; 2015a; 2015b). Dostępne dane są jednak niewystarczające do określenia, czy takie oddziaływanie występuje i/lub jaki ma charakter. U zwierząt łączną toksyczność 1,2-dichloropropanu oceniano w połączeniu z wieloma różnymi związkami, jednak w wielu przypadkach brakuje odpowiedniego projektu badania i/lub raportowania, aby niezależnie ocenić uzyskane wyniki. *Pozzani* i in. (1959) ustalili, że 1,2-dichloropropan wykazuje addytywne działanie toksyczne, gdy jest podawany drogą pokarmową lub wziewną szczurom w połączeniu z 1,1,2-trichloroetanem oraz gdy jest podawany w połączeniu zarówno z 1,2-dichloroetanem, jak i tetrachloroetylenem (oceniono LD50). *Drew* i in. (1978) stwierdzili, że wdychanie 1,2-dichloropropanu w połączeniu z trichloropropanem przez szczury nie powodowało efektu toksycznego większego niż addytywny w odniesieniu do zmian enzymatycznych w surowicy i wątrobie (podwyższone aktywności aminotransferaz AlAT, AspAT i karbamylu ornityny). *Sidorenko* i in. (1976; 1979) ustalili, że wdychanie 1,2-dichloropropanu wykazuje działanie addytywne u szczurów i myszy, gdy jest podawany w połączeniu z 1,2,3-trichloropropanem i tetrachloroetylenem, w odniesieniu do toksycznego wpływu na płuca, wątrobę i układ nerwowy. W kilku doświadczeniach oceniano potencjalne niepożądane skutki narażenia drogą wziewną, pokarmową lub dermalną na mieszaniny dichloropropanów i dichloropropenów (np. fumigant glebowy D-D), jednak badania te nie miały na celu oceny potencjalnych interakcji między składnikami chemicznymi (*Linnett* i in. 1988; *Parker* i in. 1982; Shell Oil Co. 1982; 1984).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Informacje na temat skutków narażenia ludzi na działanie 1,2-dichloropropanu (DCP) zamieszczono w rozdziale „Działanie toksyczne na ludzi", w którym opisano toksyczność ostrą i podostrą, a także działanie drażniące i uczulające.

Informacje dotyczące zależności skutków toksycznych od poziomu narażenia w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zamieszczono w rozdziale „Działanie toksyczne na zwierzęta". Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach 3, 4 i 5.

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

Na skutek działań Komisji Europejskiej i jej Komitetu Doradczego ds. Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy (ACSH) Komitet ds. Oceny Ryzyka (RAC, ang. *Committee for Risk Assessment*) opracował dokumentację dotyczącą ustalenia wartości dopuszczalnych narażenia w miejscu pracy dla 1,2-dichloropropanu (ECHA 2023). Wynika to z dążenia do ustalenia wartości dopuszczalnych dla bezprogowych czynników rakotwórczych, do których należy 1,2-dichloropropanu. W 2025 r. przewidziane są zmiany w dyrektywie CMRD (dyrektywa w sprawie czynników rakotwórczych (C), mutagenów (M) i substancji reprotoksycznych (R)), związane z określeniem minimalnych wymagań dotyczących ochrony pracowników przed ryzykiem dla ich zdrowia i bezpieczeństwa, które wynika lub może wynikać z narażenia na czynniki rakotwórcze, mutageny lub substancje reprotoksyczne, między innymi dla 1,2-dichloropropanu (Dyrektywa 2022). Raport ECHA stał się podstawą do weryfikacji wartości NDS dla 1,2-dichloropropanu obowiązującej w Polsce.

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (2018) w Polsce obowiązuje wartość NDS dla 1,2-dichloropropanu wynosząca 50 mg/m^3. Wartość ta została oparta na wynikach badań toksyczności podprzewlekłej u zwierząt narażanych drogą inhalacyjną, w których za skutek krytyczny przyjęto statystycznie znamienne zmniejszenie masy ciała, a w następstwie dalszego działania substancji – zmiany degeneracyjne nabłonka węchowego i stany zapalne krtani (*Gromadzińska, Wąsowicz* 2008). Normatywy higieniczne w środowisku pracy obowiązują także w wielu innych krajach i wynoszą od 4,6 mg/m^3 (w Japonii) do 350 mg/m^3 (w Austrii, Chinach, Danii, Francji, Szwajcarii i USA). W niewielu państwach obowiązują dodatkowo krótkoterminowe wartości normatywów, ale i w tym przypadku widoczne są duże rozbieżności (92 ÷ 1750 mg/m^3) (tab. 8) (GESTIS ILV 2024).

Tabela 8. Normatywy higieniczne w wybranych państwach dla 1,2-dichloropropanu (DCP) (GESTIS ILV 2024)
Table 8. Occupational exposure limits for 1,2-dichloropropane in selected countries (DCP) (GESTIS-ILV 2024)

Państwo	Wartość NDS		Wartość NDSCh	
	ppm	mg/mł	ppm	mg/mł
Australia	75	347	110*	508*
Austria [a)]	75	350	375**	1750**
Belgia	10	47		
Chińska Republika Ludowa		350		500
Dania	75	350	150	700
Finlandia	10	46	20*	92*
Francja	75	350		
Hiszpania	10	47		
Irlandia	10	46		
Japonia (JSOH)	1	4,6		
Japonia (MHLW)	1			
Kanada - Ontario	10			
Kanada - Québec	10	46		
Korea Południowa	75		110*	
Norway	40	185		
Nowa Zelandia	5	23		
Polska		50		
Rumunia	22	100	44*	200*
Singapur	75	347	110	508
Szwajcaria	75	350		
USA – OSHA	75	350		
Węgry		50		100*

Objaśnienia:
[a)] – wartość TRK, przyjęta w oparciu o możliwości techniczne.
* – średnia wartość z 15 min.
** – średnia wartość z 30 min.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Działanie rakotwórcze 1,2-dichloropropanu zostało wykazane na podstawie badań przeprowadzonych w grupie pracowników zatrudnionych w japońskich drukarniach, w których stosowano 1,2-dichloropropan (*Kubo* i in. 2014a; 2014b; *Kumagai* i in. 2013; 2014; 2016; *Sobue* i in. 2015; *Yamada* i in. 2014; 2015a; 2015b). W grupie pracujących tam osób zgłaszano zwiększoną częstość występowania nowotworów dróg żółciowych. Nie są jednak dostępne wiarygodne dane dotyczące narażenia ludzi, a jedynie retrospektywnie oszacowano stężenia, na jakie pracownicy mogli być narażeni. Na podstawie istniejących danych nie jest zatem możliwe określenie zależności między narażeniem a ryzykiem zachorowania na raka dróg żółciowych u ludzi. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy należy założyć genotoksyczny, bezprogowy sposób działania substancji.

Badania rakotwórczości prowadzone na zwierzętach nie potwierdziły występowania nowotworów, które pojawiły się u ludzi. Jednak kilka badań wskazywało na działanie nowotworowe 1,2dichloropropanu także u zwierząt. W związku z powyższym szacowanie ryzyka wykonane przez RAC (ECHA 2023) oparto na 2-letnich badaniach inhalacyjnych prowadzonych na myszach, w których wykazano działanie rakotwórcze (powstawanie gruczolaków/raków oskrzelowo-pęcherzykowych) przy niskich dawkach (*Matsumoto* i in. 2013).

Szacowanie ryzyka gruczolaków/raków oskrzelowo-pęcherzykowych przez Komitet ds. Oceny Ryzyka (RAC) w 2023 r.

RAC w 2023 r. oszacował ryzyko wystąpienia gruczolaków/raków oskrzelowo-pęcherzykowych na podstawie badania *Matsumoto* i in. (2013). Odnotowano częstość występowania raka u zwierząt w grupie narażonej na stężenie 1,2-dichloropropanu

wynoszące 32 ppm (152,4 mg/m^3) na poziomie 18/50, w porównaniu z 9/50 w grupie kontrolnej. Jednak zależność dawka–odpowiedź nie nadawała się do modelowania dawki wzorcowej (BDM). Dlatego do identyfikacji punktu wyjścia dla gruczolaka/raka oskrzelowo-pęcherzykowego przy LOAEC = 32 ppm zastosowano T25, obliczone jako:

$$T25 = C \cdot \frac{REF}{GC - GK} \cdot \frac{1 - GK}{1} =$$

$$32\ \text{ppm} \cdot \frac{0{,}25}{18/50 - 9/50} \cdot \frac{1 - 9/50}{1} =$$

$$36{,}5\ \text{ppm}\ (171{,}5\ \text{mg/m}^3)$$

gdzie:

- T25 – przewlekła dawka, która spowoduje powstanie guzów u 25% zwierząt w określonym miejscu tkanki, po korekcie o spontaniczne występowanie, w standardowym czasie życia tego gatunku,
- *C* – LOAEC dla gruczolaków/raków oskrzelowo-pęcherzykowych = 32 ppm,
- *REF* – referencyjna częstość występowania = 0,25,
- *GC* – częstość występowania nowotworów w grupie narażonej na 32 ppm =18/50,
- *GK* – częstość występowania nowotworów w grupie kontrolnej (GK) =9/50.

Wartość T25 dostosowano tak, aby odpowiadała warunkom narażenia pracowników (40 lat, 48 tyg./rok, 8 h/dzień oraz poprawka na objętość inhalacyjną dla pracowników wykonujących lekką aktywność fizyczną). Skalowanie allometryczne nie jest wymagane w przypadku ekspozycji inhalacyjnej.

$$T25\,(\text{pracownik}) =$$

$$171{,}5\,\text{mg/m}^3 \cdot \frac{75}{40\,\text{lat}} \cdot \frac{52}{48\,\text{tyg.}} \cdot \frac{6\text{h}}{8\,\text{h}} \cdot \frac{6{,}7\,\text{m}^3}{10\,\text{m}^3} =$$

$$175\ \text{mg/m}^3$$

Dodatkowe ryzyko zachorowania na raka w ciągu całego życia obliczono zgodnie z podejściem linearnym (ekstrapolacja od wysokiej do niskiej dawki).

Stężenie 1,2-dichloropropanu odpowiadające ryzyku $1 \cdot 10^{-5}$ wynosi:

$$\frac{175\ \text{mg/m}^3}{2500} = 0{,}007\ \text{mg/m}^3\,(0{,}0015\,\text{ppm})$$

Niepewność

Narażenie pracowników na 1,2-dichloropropan jest związane z rzadkim typem raka dróg żółciowych (CCA). Ponieważ brak jest informacji na temat poziomów narażenia, dane te nie mogą być wykorzystane do ustalenia NDS ani do wyprowadzenia zależności narażenie–ryzyko (ERR, ang. *exposure--risk relationship*). Guzy dróg żółciowych nie były zgłaszane w przewlekłych badaniach inhalacyjnych na zwierzętach ani w badaniach z zastosowaniem drogi pokarmowej.

RAC uważa, że może istnieć znaczny poziom niepewności co do ryzyka zachorowania na raka u ludzi w ramach ERR, które obliczono na podstawie wyników dotyczących gruczolaka/raka płuc u szczurów, pochodzących z jednego badania. W szczególności ryzyko zachorowania na raka u ludzi może być niedoszacowane, ponieważ narządy docelowe są różne, a CCA nie znajduje odzwierciedlenia w doświadczeniach na zwierzętach.

Kolejna niepewność dotyczy jednoczesnego narażenia na dichlorometan i inne rozpuszczalniki w wielu, choć nie we wszystkich, przypadkach CCA. Niemniej jednak niektóre ze zgłoszonych przypadków były związane wyłącznie z ekspozycją na 1,2-dichloropropan .

Zależność pomiędzy narażeniem na 1,2-dichloropropan a ryzykiem wystąpienia dodatkowych przypadków CCA, przy uwzględnieniu wyżej wymienionych niepewności i założeniu narażenia przez 8 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 40 lat życia zawodowego, przedstawiono w tabeli 9.

1,2-Dichloropropan jest uważany za bezprogowy czynnik rakotwórczy. W związku z tym nie można określić dopuszczalnej wartości narażenia zawodowego ze względu na stan zdrowia. Zamiast tego ustalono zależność ekspozycja–ryzyko, jak opisano powyżej i przedstawiono w tabeli 9.

Aby dodatkowe ryzyko wystąpienia nowotworu dróg żółciowych mieściło się zakresie ryzyka akceptowalnego, tj. w przedziale $4 \cdot 10^{-4} \div 10^{-3}$, przy uwzględnieniu wyżej wspominanych wątpliwości dotyczących rodzaju nowotworu, mechanizmu jego powstawania itp., wartość dopuszczalna powinna mieścić się w zakresie 0,28 ÷ 2,8 mg/m^3.

Stanowisko Komisji Europejskiej

Dyrekcja Generalna Komisji Europejskiej ds. Zatrudnienia, Spraw Społecznych i Włączenia Społecznego zleciła konsorcjum składającemu się z analityków ryzyka i polityki (RPA), Viegand

Tabela 9. Zależność między narażeniem na 1,2-dichloropropan (DCP) a ryzykiem wystąpienia nowotworu (gruczolaka oskrzelowo-pęcherzykowego/ raka) (ECHA 2023)
Table 9. Relationship between 1,2-dichloropropane (DCP) exposure and the risk of developing cancer (bronchioloalveolar adenoma/carcinoma) (ECHA 2023)

Nadmierne ryzyko zachorowania na raka w ciągu całego życia (przypadki na 100 000 narażonych)	Stężenie DCP w powietrzu	
	mg/m³	ppm
1	0,007	0,0015
4	0,028	0,0059
40	0,28	0,059
400	2,8	0,59
4000	28	5,9

Tabela 10. Ocena skutków ustanowienia dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego
Table 10. Assessment of the effects of establishing occupational exposure limits

Wariant strategiczny	Wartość, mg/m³
1 – najniższa krajowa (~mediana krajowa); jest to najniższa wartość dopuszczalna OEL obserwowana wśród państw członkowskich. Mediana wartości dopuszczalnej OEL zaobserwowana wśród państw członkowskich jest podobnej wielkości i wynosi 50 mg/m³	46
2 – poziom średniozaawnsowany	28
3 – poziom nadmiernego ryzyka, wynoszącego 4:1 000	2,8
4 – poziom nadmiernego ryzyka, wynoszącego 4:10 000	0,28
5 – poziom nadmiernego ryzyka, wynoszącego 4:100 000	0,028

Maagøe, FoBiG Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe oraz NOVA, ocenę skutków ustanowienia dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego (OEL) dla 1,2-dichloropropanu (tab. 10). Celem badania było wsparcie ewentualnej zmiany dyrektywy 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed narażeniem na działanie czynników rakotwórczych, mutagenów lub substancji reprotoksycznych podczas pracy (dyrektywa w sprawie czynników rakotwórczych, mutagenów lub substancji reprotoksycznych, CMRD).

Wyliczenie wartości NDS

Przyjmując inne podejście do wyliczenia wartości NDS, uwzględniajace nienowotworowe skutki działania 1,2dichloropropanu, można je oprzeć na 13-tygodniowym doświadczeniu na szczurach narażanych inhalacyjnie 6 h/dzień, 5 dni/tydzień (*Nitschke* i in. 1988). W badaniu tym obserwowano przerost nabłonka nosa i dróg oddechowych przy stężeniu 15 ppm (70,5 mg/m³) 1,2dichloropropanu. Wyliczona na tej podstawie wartość NDS będzie wynosiła:

$$\mathrm{NDS} = \frac{\mathrm{LOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{70{,}5\,\mathrm{mg/m^3}}{2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2} =$$
$$4{,}41\,\mathrm{mg/m^3} \approx\sim 4{,}4\,\mathrm{mg/m^3}$$

Do wyznaczenia wartości NDS przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$ współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,
- $B = 1$ współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi (badanie na szczurach, droga inhalacyjna),
- $C = 2$ przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (okres 13 tyg.),
- $D = 2$ do wyliczenia wartości NDS przyjęto wartość LOAEC zamiast NOAEC,
- $E = 2$ współczynnik modyfikacyjny (substancje rakotwórcza, Carc. 1B).

Wyliczona wartość NDS odpowiadałaby nadmiernemu ryzyku zachorowania na raka wynoszącemu około 630 przypadków na 100 000 narażonych pracowników (zgodnie z tab. 9). Taki nadmiar przypadków wystąpienia nowotworów nie mieści się w zakresie ryzyka akceptowalnego. Jednak ze względu na niepewności wskazane przez RAC, a ponadto inny metabolizm i często współistniejące zakażenia pasożytnicze wśród osób pochodzenia azjatyckiego, wydaje się, że w populacji europejskiej ryzyko wystąpienia nowotworów zostało przeszacowane. Proponuje się zatem przyjąć wartość NDS dla 1,2-dichloropropanu na poziomie 4,4 mg/m³.

Ze względu na potencjalnie znaczący wkład w ogólne narażenie poprzez wchłanianie przez skórę należy oznakować substancję symbolem „skóra". Ze względu na klasyfikację substancji jako potencjalnie rakotwórczej dla człowieka, potwierdzoną w badaniach przeprowadzonych u ludzi (*Kubo* i in. 2014a; 2014b; *Kumagai* i in. 2013; 2014; 2016; *Sobue* i in. 2015; *Yamada* i in. 2014; 2015a; 2015b), wskazujących na zwiększoną częstość występowania raka dróg żółciowych, należy oznakować substancję jako Carc. 1B.

Pomimo wskazań, że w przypadku ostrych zatruć 1,2-dichloropropan może działać umiarkowanie drażniąco, proponowana wartość NDS jest na tyle niska, aby zapobiec również potencjalnemu narażeniu chwilowemu. Dlatego też nie proponuje się ustalenia dla tej substancji najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

Wyliczenie wartości DSB

Jak opisano w rozdziale „Metabolizm, wydalanie", głównym metabolitem 1,2-dichloropropanu zidentyfikowanym w moczu szczurów jest *N*-acetylo-*S*--(2-hydroksypropylo)-*L*-cysteina (2-HPMA). Jednak 2-HPMA nie jest specyficznym markerem ekspozycji na 1,2-dichloropropan, ponieważ jest również metabolitem kilku innych związków, takich jak 1,2-epoksypropan (tlenek propylenu), propylen i inne fluorowcopochodne propanu.

W pracach *Kawai* i in. (*2015*) oraz Park i in. (2020) wykazano, że u pracowników narażonych na 1,2-dichloropropan oznaczanie niezmienionej formy tej substancji w moczu bardzo dobrze odzwierciedla poziomy narażenia w powietrzu. Jednak najniższa średnia geometryczna stężenia w powietrzu, na jakie byli narażeni pracownicy, wyniosła 2,3 ppm (11 mg/m^3), a odpowiadająca jej średnia geometryczna stężenia w moczu – 33,1 µg/l (*Park* i in. 2020). Wartości stężeń w powietrzu przekraczają zatem wartość proponowanego NDS (4,4 mg/m3). Nie ma danych ilościowych wskazujących, jakie stężenie niezmienionej formy w moczu odpowiadałoby takiemu stężeniu 1,2dichloropropanu w powietrzu.

W związku z przytoczonymi danymi nie proponuje się ustalenia dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

PIŚMIENNICTWO

Ahrens W., Merletti F., Mirabelli D. (2014). Biliary tract cancer in male printers and typesetters in the European rare cancer case-control study. Occup. Environ. Med. 71(8), 591–592. DOI: 10.1136/oemed-2014-102322.

Akiba N., Shiizaki K., Matsushima Y. i in. (2017). Influence of GSH S-transferase on the mutagenicity induced by dichloromethane and 1,2-dichloropropane. Mutagenesis. 32(4), 455–462. DOI: 10.1093/mutage/gex014.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2021). Toxicological profile for 1,2-dichloropropane. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

Bartels M.J., Timchalk C. (1990). 1,2-Dichloropropane: investigation of the mechanism of mercapturic acid formation in the rat. *Xenobiotica* 20(10), 1035–1042. DOI: 10.3109/00498259009046824. PMID: 2082593.

Baruffini A., Cirla A.M., Pisati G. i in. (1989). Allergic contact dermatitis from 1,2-dichloropropane. Contact Dermatitis 20(5), 379–380. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1989.tb03178.x. PMID: 2527719.

Berdasco N.M., Johnson K.A., Hanley T.R. (1988). Propylene dichloride: oral teratology probe study in New Zealand white rabbits with cover letter dated 100188. Dow Chemical Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D. OTS0516583. 86-890000004. (cyt. za ATSDR 2021).

Bruckner J.V., MacKenzie W.F., Ramanathan R. i in. (1989). Oral toxicity of 1,2-dichloropropane: acute, short-term, and long-term studies in rats. Fundam. Appl. Toxicol. 12(4), 713–730. DOI: 10.1016/0272-0590(89)90003-1. PMID: 2744274.

Chiappino G., Secchi G.C. (1968). Descrizione di un caso di intossicazione acuta da ingestione accidentale di 1,2-dicloropropano venduto come trielina. Med. Lav. 59(5), 334–341. Italian. PMID: 5680815.

Chroust K., Pavlová M., Prokop Z. i in. (2007). Quantitative structure-activity relationships for toxicity and genotoxicity of halogenated aliphatic compounds: wing spot test of Drosophila melanogaster. Chemosphere. 67(1):152–159. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2006.09.020. Epub 2006 Nov 17. PMID: 17113125.

Conner E.H., Dubois A.B., Comroe J.H. Jr. (1962). Acute chemical injury of the airway and lungs. Experience with six cases. Anesthesiology 23:538–547. DOI: 10.1097/00000542-196207000-00013. PMID: 13880889.

Crebelli R. i in. (1984). Induction of somatic segregation by halogenated aliphatic hydrocarbons in Aspergillus nidulans. Mutat. Res. 138(1), 33–38. DOI: 10.1016/0165-1218(84)90082-X. PMID: 6387478.

De Lorenzo F. i in. (1977). Mutagenicity of pesticides containing 1,3-dichloropropene. Cancer Res. 37(6):1915–1917. PMID: 322862.

Di Nucci A. i in. (1988). 1,2-Dichloropropane-induced liver toxicity: clinical data and preliminary studies in rats. Arch. Toxicol. 12:370–374.

Dow Chemical Co. (1968). Hepatotoxic potency of propylene dichloride vapors relative to their narcotic and lethal potencies in mice. Dow Chemical Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D. OTS206134. 878210624. (cyt. za ATSDR 2021).

Drew R.T., Patel J.M., Lin F.N. (1978). Changes in serum enzymes in rats after inhalation of organic solvents singly and in combination. Toxicol. Appl. Pharmacol. 45(3), 809–819. DOI: 10.1016/0041-008X(78)90172-2.

Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2022/431 z dnia 9 marca 2022 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy. PE/89/2021/REV/2. Dz. Urz. L 88 z 16.3.2022, s. 1–14.

ECHA (2023). Annex 1 for evaluation of limit values for 1,2-dichloropropane at the workplace. Prepared by the European Chemicals Agency 16 March 2023. https://echa.europa.eu/documents/10162/932155c2-b8a3-f111-7f0a-71d14c17b590#:~:text=%EE%80%80Annex%201.%20for%20evaluation [dostęp: 17.06.2025].

ECHA (2024). European Chemicals Agency. 1,2-dichloropropane: Substance Infocard/Registration dossier/ Brief Profile. https://echa.europa.eu/pl/substance-information/-/substanceinfo/100.001.048 [dostęp: 17.06.2025].

EPA (2016). Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for 1,2-Dichloropropane (CASRN 78-87-5). U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development. https://assessments.epa.gov/risk/document/&deid=340015 [dostęp: 30.06.2025].

Exxon (1981a). Acute oral toxicity study in rats. Exxon Chemical Americas. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D. OTS0206271. 878211458 (cyt. za: ATSDR 2021).

Exxon (1981b). Acute dermal toxicity study in rabbits with cover letter. Exxon Chemical Americas. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D. OTS0206271. 878211458. (cyt. za: ATSDR 2021).

Fan A.M., Alexeeff G.V. (1999). Public Health Goal for 1,2-Dichloropropane in Drinking Water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency.

Fiaccadori E. i in. (2003). Acute renal and hepatic failure due to accidental percutaneous absorption of 1,2-dichloropropane contained in a commercial paint fixative. Nephrol. Dial. Transplant. 18(1), 219–220. DOI: 10.1093/ndt/18.1.219. PMID: 12480995.

Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O. (1990). Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. Am. J. Ind. Med. 17(5), 617–635. DOI: 10.1002/ajim.4700170507. PMID: 2337085.

GESTIS (2024). Substance Database. https://gestis-database.dguv.de/data?name=013500 [dostęp: 27.05.2025].

GESTIS ILV (2024). https://ilv.ifa.dguv.de/limitvalues/19758 [dostęp: 27.05.2025].

Ghittori S. i in. (1987). The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 48(9), 786–790. DOI: 10.1080/15298668791385570.

Gi M., Fujioka M., Yamano S. i in. (2015). Determination of hepatotoxicity and its underlying metabolic basis of 1,2-dichloropropane in male Syrian hamsters and B6C3F1 mice. Toxicol. Sci. 145(1), 196–208. DOI: 10.1093/toxsci/kfv045. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25711234; PMCID: PMC4833043.

GIS (2024). Zestawienie zbiorcze danych dotyczących ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne w latach 2022–2023. Główny Inspektorat Sanitarny (dane niepublikowane).

Gonzalez F.J., Gelboin H.V. (1994). Role of human cytochromes P450 in the metabolic activation of chemical carcinogens and toxins. Drug Metab. Rev. 26(1–2), 165–183. DOI: 10.3109/03602539409029789.

Gorzinski S.J., Johnson K.A. (1989). Neurotoxicologic examination of Fischer 344 rats exposed to 1,2-dichloropropane (DCP) via gavage for 2 weeks. Dow Chemical Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D. OTS0517725. 86-890000125 (cyt. za ATSDR 2021).

Greim H. (red.) (1998). 1,2-Dichloropropane. MAK Value Documentation, 1993. [W:] Occupational Toxicants. Volume 9. Weinheim: Wiley-VCH. 21–39. DOI: 10.1002/3527600418.mb7887e0009.

Gromadzińska J., Wąsowicz W. (2008). 1,2-Dichloropropan. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. PiMOŚ. 2(56), 49–71.

Grzywa Z., Rudzki E. (1981). Dermatitis from dichloropropane. Contact Dermatitis. 7(3), 151–152.

Guengerich F.P., Kim D.-H., Iwasaki M. (1991). Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. Chem. Res. Toxicol. 4(2), 168–179. DOI: 10.1021/tx00020a008.

Hartwig A., MAK Commission (2022). 1,2-Dichloropropane. MAK Value Documentation, supplement – Translation of the German version from 2021. MAK Collect. Occup. Health Saf. 7(4), Doc073. DOI: 10.34865/mb7887e7_4ad.

Hirata T. i in. (2017). Lack of in vivo mutagenicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane in the livers of gpt delta rats administered singly or in combination. J. Appl. Toxicol. 37, 683–691.

IARC (2016). Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture: Perfluorooctanoic Acid, Tetrafluoroethylene, Dichloromethane, 1,2-Dichloropropane, and 1,3-Propane Sultone. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer. Vol. 110, 141–175.

Imberti R., Calabrese S.R, Emilio G. i in. (1987). Intossicazione acuta da solventi: idrocarburi alifatici clorurati [Acute poisoning with solvents: chlorinated aliphatic hydrocarbons]. Minerva Anestesiol. 53(6), 399–403. Italian. PMID: 3444546.

Imberti R, Mapelli A., Colombo P. i in. (1990). 1,2-Dichloropropane (DCP) toxicity is correlated with DCP-induced glutathione (GSH) depletion and is modulated by factors affecting intracellular GSH. Arch. Toxicol. 64(6), 459–465. DOI: 10.1007/BF01977627. PMID: 1980407.

IMP (2024). Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym. Instytut Medycyny Pracy w Łodzi (dane niepublikowane).

IPCS (1993). 1,3-Dichloropropene, 1,2-Dichloropropane and Mixtures. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 146. WHO, Geneva.

Jin M., Hong Y., Lee H. i in. (2019). 1,2-Dichloropropane (1,2-DCP)-induced angiogenesis in dermatitis. Toxicol. Res. 35(4), 361–369. DOI: 10.5487/tr.2019.35.4.361.

Johnson K.A., Gorzinski S.J. (1988). Letter from Dow Chemical Company to US EPA regarding submission of final study reports for 1,2-dichloropropane with attachments. Dow Chemical Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 4. OTS0527733. 40-8867156. (cyt. za ATSDR 2021).

Kawai T., Mitsuyoshi K., Ikeda M. (2015). Promising biological monitoring for occupational 1,2-dichloropropane exposure by urinalysis for unmetabolized solvent. J. Occup. Health. 57(2),197–199. DOI: 10.1539/joh.14-0234-OA. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25735626.

Kennedy G.L. Jr, Graepel G.J. (1991). Acute toxicity in the rat following either oral or inhalation exposure. Toxicol. Lett. 56(3), 317–326. DOI: 10.1016/0378-4274(91)90160-8. PMID: 2035177.

Kinoshita M., Kubo S., Nakanuma Y. i in. (2016). Pathological spectrum of bile duct lesions from chronic bile duct injury to invasive cholangiocarcinoma corresponding to bile duct imaging findings of occupational cholangiocarcinoma. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 23, 92–101. DOI: 10.1002/jhbp.305.

Kirk H.D., Berdasco N.M., Breslin W.J. i in. (1995). Developmental toxicity of 1,2-dichloropropane (PDC) in rats and rabbits following oral gavage. Fundam. Appl. Toxicol. 28(1), 18–26. DOI: 10.1006/faat.1995.1141. PMID: 8566479.

Kirk H.D., Hanley T.R., Bond D.M. i in. (1990). Propylene dichloride: Two-generation reproduction study in Sprague-Dawley rats (final) with cover letter. Dow Chemical Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 4. OTS0527738. 40-9067215 (cyt. za ATSDR 2021).

Kirk H.D., Hanley T.R.J., Johnson K.A. i in. (1989). Propylene dichloride: Oral teratology study in Sprague Dawley rats with cover letter. Dow Chemical Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 4. OTS0527712. 40-8967191 (cyt. za ATSDR 2021).

Kubo S. i in. (2014a). Characteristics of printing company workers newly diagnosed with occupational cholangiocarcinoma. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 21(11), 809–817. DOI: 10.1002/jhbp.137. Epub 2014 Aug 3. PMID: 25088751.

Kubo S. i in. (2014b). Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 21(7), 479–488. DOI: 10.1002/jhbp.86. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24420816.

Kubo S., Matsuzaki K., Seki T. i in. (2015). Severe acute hepatitis in a printing company worker: a case study. J. Occup. Health. 57(1), 87–90. DOI: 10.1539/joh.14-0122-CS. Epub 2014 Nov 19. PMID: 25410269.

Kumagai S. (2014). Two offset printing workers with cholangiocarcinoma. J. Occup. Health. 56(2), 164–168. DOI: 10.1539/joh.13-0262-CS. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24553624.

Kumagai S., Kurumatani N., Arimoto A., Ichihara G. (2013). Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. Occup. Environ. Med. 70(7), 508–510. DOI: 10.1136/oemed-2012-101246. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23493378.

Kumagai S. i in. (2016). Relationship between cumulative exposure to 1,2-dichloropropane and incidence risk of cholangiocarcinoma among offset printing workers. Occup. Environ. Med. 73(8), 545–552. DOI: 10.1136/oemed-2015-103427. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27371662.

Kwak K.M. i in. (2018). Acute toxic encephalopathy induced by occupational exposure to 1,2-dichloropropane. Ind. Health. 56(6), 561–565. DOI: 10.2486/indhealth.2018-0118. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29973469; PMCID: PMC6258745.

Larcan A., Lambert H., Laprevote M.C. (1977). Acute poisoning induced by dichloropropane. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.). 41(Suppl. 2), 330. PMID: 302583.

Linnett S.L. i in. (1988). Effects of subchronic inhalation of D-D (1,3-dichloropropene/1,2-dichloropropane) on reproduction in male and female rats. Fundam. Appl. Toxicol. 10(2), 214–223. DOI: 10.1016/0272-0590(88)90305-3. PMID: 3356308.

Lucantoni C., Grottoli S., Gaetti R. (1992). 1,2-Dichloropropane is a renal and liver toxicant. Toxicol. Appl. Pharmacol. 117:133. DOI: 10.1016/0041-008X(92)90228-K.

Matsumoto M., Umeda Y., Take M. i in. (2013). Subchronic toxicity and carcinogenicity studies of 1,2-dichloropropa-

ne inhalation to mice. Inhal. Toxicol. 25(8), 435–443. DOI: 10.3109/08958378.2013.800618. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23808637.

Matsumoto T., Okura Y., Okawa Y. i in. (1982). Acute toxicity testing of some chlorinated lower hydrocarbons: dichloromethane, 1,2-dichloropropane and 1,3-dichloropropane. Jpn. J. Toxicol. Environ. Health (Eisei Kagaku). 28:e31.

Mimaki S., Totsuka, Y., Suzuki, Y. i in. (2016). Hypermutation and unique mutational signatures of occupational cholangiocarcinoma in printing workers exposed to haloalkanes. Carcinogenesis. 37(8):817–826. DOI: 10.1093/carcin/bgw066. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27267998; PMCID: PMC4967217.

Mimaki S., Totsuka, Y., Suzuki, Y. i in. (2020). Multifocal origin of occupational cholangiocarcinoma revealed by comparison of multilesion mutational profiles. Carcinogenesis. 41(3):368–376. DOI: 10.1093/carcin/bgz120. PMID: 31228243.

Myhr B.C., Caspary W.J. (1991). Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells: results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program. Environ. Mol. Mutagen. 18(1), 51–83. DOI: 10.1002/em.2850180109. PMID: 1864269.

Nitschke K.D., Johnson K.A., Wackerle D.L. i in. (1988). Final report on propylene dichloride 13-week inhalation toxicity study with rats, mice and rabbits with cover letter dated 032888. Dow Chemical Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section FYI. OTS0000399-1. FYI-OTS-0488-0399. (cyt. za: ATSDR 2021).

Nitschke K.D., Johnson K.A. (1983). Propylene dichloride: One day and two week inhalation toxicity in rats, mice, and rabbits. Midland, MI: Dow Chemical Company. (cyt. za: ATSDR 2021).

NTP (1986). Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. TR-263. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr263.pdf.

OECD (2003). 1,2-Dichloropropane. SIDS Initial Assessment Report from SIAM 17. Arona, Italy, 11–15 November 2003.

Okamoto E., Kikuchi K., Endo G. (2013). Prevalence of bile duct cancer among printing industry workers in comparison with other industries. J. Occup. Health. 55(6), 511–515. DOI: 10.1539/joh.13-0067-BR. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24025857.

Park C.S. Kim H.-S., Ahn Y.-S. i in. ((2020). Validation of urinary 1,2-dichloropropane concentration as a biological exposure index for workers exposed to 1,2-dichloropropane. Ann. Occup. Environ. Med. 32:e24. DOI: 10.35371/aoem.2020.32.e24. PMID: 32802340; PMCID: PMC7406666.

Parker C.M., Coate W.B., Voelker R.W. (1982). Subchronic inhalation toxicity of 1,3-dichloropropene/1,2-dichloropropane (D-D) in mice and rats. J. Toxicol. Environ. Health. 9(5–6), 899–910. DOI: 10.1080/15287398209530212.

Perbellini L., Zedde A., Schiavon R. i in. (1985). Sindrome da coagulazione intravasale disseminata (DIC) da 1,2-dicloropropano (trielina commerciale). Descrizione di 2 casi [Disseminated intravascular coagulation (DIC) caused by 1,2-dichloropropane (commercial trielin). Description of 2 cases]. Med. Lav. 76(5), 412–417. Italian. PMID: 4088123.

Pozzani U.C., Weil C.S., Carpenter C.P. (1959). The toxicological basis of threshold limit values: 5. The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 20, 364–369. DOI: 10.1080/00028895909343733. PMID: 14434607.

Pozzi C., Marai P., Ponti R. i in. (1985). Toxicity in man due to stain removers containing 1,2-dichloropropane. Br. J. Ind. Med. 42(11), 770–772. DOI: 10.1136/oem.42.11.770. PMID: 4063220; PMCID: PMC1007575.

Principe P., Dogliotti E., Bignami M. i in. (1981). Mutagenicity of chemicals of industrial and agricultural relevance in Salmonella, Streptomyces and Aspergillus. J. Sci. Food Agric. 32(8), 826–832. DOI: 10.1002/jsfa.2740320812.

PubChem (2024). 1,2-Dichloropropane. Compound Summary. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6564.

Rossberg M., Lendle W., Pfleiderer G. i in. (2006). Chlorinated Hydrocarbons. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz.Urz. L 353 z 31.12.2008, s. 1–1389, ze zm.

Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2018, poz. 1286, z późn. zm.

Rubin D.F. (1988) Occupational health implications of a toxic spill of propylene dichloride. West. J. Med. 148(1), 78–9. PMID: 18750370; PMCID: PMC1026024.

Sato Y., Kubo S., Takemura S. i in. (2014). Different carcinogenic process in cholangiocarcinoma cases epidemically developing among workers of a printing company in Japan. Int J Clin Exp Pathol. 7(8), 4745–54. PMID: 25197345; PMCID: PMC4152035.

Seeherunwong A., Chaiear N., Khuntikeo N. i in. (2022). The Proportion of Occupationally Related Cholangiocarcinoma: A Tertiary Hospital Study in Northeastern Thailand. Cancers (Basel). 14(10), 2386. DOI: 10.3390/cancers14102386. PMID: 35625989; PMCID: PMC9139931.

Sekiguchi S., Suda M., Zhai Y.L. i in. (2002). Effects of 1-bromopropane, 2-bromopropane, and 1,2-dichloropropane on the estrous cycle and ovulation in F344 rats. Toxicol Lett. 126(1), 41–9. DOI: 10.1016/S0378-4274(01)00429-5. PMID: 11738269.

Shell Oil Co. (1982). Toxicology of fine chemicals. The acute oral and percutaneous toxicity, skin and eye irritancy and skin sensitizing potential of 1,2-dichloropropane (light-ends). Shell

Oil Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCATS, Section 8D. OTS0205965. 878212009. (cyt. za: ATSDR 2021).

Shell Oil Co. (1984). 1,2-Dichloropropane: An assessment of ready biodegradability with cover letter dated 103086. Shell Oil Company. Submitted to U.S. EPA under TSCA Section 8D. OTS0513371. 86870000025. (cyt. za: ATSDR 2021).

Sherratt P.J., Williams S., Foster J. i in. (2002). Direct comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. Toxicol Appl Pharmacol. 179(2), 89–97. DOI: 10.1006/taap.2002.9348.

Sidorenko G.I., Tsulaya V.R., Bonashevskaya T.I. i in. (1979). Study of the combined action of a group of chlorine derivatives of hydrocarbons entering the organism by inhalation. Environ Health Perspect. 30, 13–18. DOI: 10.1289/ehp.793013.

Sidorenko G.I., Tsulaya V.R., Korenevskaya E.I. i in. (1976). Methodological approaches to the study of the combined effect of atmospheric pollutants as illustrated by chlorinated hydrocarbons. Environ Health Perspect. 13, 111–116. DOI: 10.1289/ehp.7613111.

Smyth H.F. Jr., Carpenter C.P., Weil C.S. i in. (1969). Range-finding toxicity data: List VII. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 30(5), 470–6. DOI: 10.1080/00028896909343157. PMID: 5823428.

Sobue T., Utada M., Makiuchi T. i in. (2015). Risk of bile duct cancer among printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. J. Occup. Health. 57, 230–6. DOI: 10.1539/joh.14-0116-OA.

Suzuki T., Yanagiba Y., Suda M. i in. (2014). Assessment of the Genotoxicity of 1,2-Dichloropropane and Dichloromethane after Individual and Co-exposure by Inhalation in Mice. J. Occup. Health. 56, 205–214. DOI: 10.1539/joh.13-0236-OA.

Take M., Matsumoto M., Takeuchi T. i in. (2014). Inhalation exposure to 1,2-dichloropropane: Distribution of blood and tissue concentrations of 1,2-dichloropropane in rats during and after exposure. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 49(12), 1341–8. doi: 10.1080/10934529.2014.928193. PMID: 25072765.

Take M., Takeuchi T., Hirai S. i in. (2017). Distribution of 1,2-dichloropropane in blood and other tissues of rats after oral administration. J. Toxicol. Sci. 42, 121–128. DOI: 10.2131/jts.42.121.

Timchalk C., Dryzga M.D., Smith F.A. i in. (1991). Disposition and metabolism of [14C]1,2-dichloropropane following oral and inhalation exposure in Fischer 344 rats. Toxicol. 68(3), 291–306. DOI: 10.1016/0300-483X(91)90076-D. PMID: 1897000.

Toyoda Y., Takada T., Suzuki H. (2016). Halogenated hydrocarbon solvent-related cholangiocarcinoma risk: biliary excretion of glutathione conjugates of 1,2-dichloropropane evidenced by untargeted metabolomics analysis. Sci. Rep. 6, 24586. DOI: 10.1038/srep24586.

Toyooka T., Yanagiba Y., Suda M. i in. (2017). 1,2-Dichloropropane generates phosphorylated histone H2AX via cytochrome P450 2E1-mediated metabolism. Toxicol. Lett. 272, 60–67. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.03.009. Epub 2017 Mar 12. PMID: 28300663.

Umeda Y., Matsumoto M., Aiso S. i in. (2010). Inhalation carcinogenicity and toxicity of 1,2-dichloropropane in rats. Inhal. Toxicol. 22(13), 1116–26. DOI: 10.3109/08958378.2010.526973. PMID: 21070183.

Vitali M., Ensabella F., Stella D. i in. (2006). Exposure to organic solvents among handicraft car painters: A pilot study in Italy. Ind. Health. 44(2), 310–7. DOI: 10.2486/indhealth.44.310. PMID: 16716010.

Vlaanderen J., Straif K., Martinsen J.I. i in. (2013). Cholangiocarcinoma among workers in the printing industry: using the NOCCA database to elucidate the generalisability of a cluster report from Japan. Occup. Environ. Med. 70(12), 828–30. DOI: 10.1136/oemed-2013-101500. Epub 2013 Aug 28. PMID: 24142991.

von der Hude W., Scheutwinkel M., Gramlich U. i in. (1987). Genotoxicity of three-carbon compounds evaluated in the SCE test in vitro. Environ. Mutagen. 9(4), 401–10. DOI: 10.1002/em.2860090406. PMID: 3582297.

Wang H., Chen J., Suda M. i in. (2019). Acute inhalation co-exposure to 1,2-dichloropropane and dichloromethane cause liver damage by inhibiting mitochondrial respiration and defense ability in mice. J. Appl. Toxicol. 39(2), 260–270. DOI: 10.1002/jat.3715. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30240022.

Woolhiser M., Anderson P. (2003). 1,2-dichloropropane (propylene dichloride): Local lymph node assay in BALB/C mice. Unpublished report for The Dow Chemical Company, Midland, MI. (cyt. za: OECD 2003).

Yamada K., Kumagai S., Endo G. (2015a). Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma (second report). J. Occup. Health. 57(3), 245–52. DOI: 10.1539/joh.14-0239-OA. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25739405.

Yamada K., Kumagai S., Kubo S. i in. (2015b). Chemical exposure levels in printing and coating workers with cholangiocarcinoma (third report). J. Occup. Health. 57(6), 565–71. DOI: 10.1539/joh.15-0170-OA. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26447094; PMCID: PMC6706177.

Yamada K., Kumagai S., Nagoya T. (2014). Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma. J. Occup. Health 56(5), 332–8. DOI: 10.1539/joh.14-0073-OA. Epub 2014 Jul 25. PMID: 25069896.

Yasunaga K., Kiyonari A., Oikawa T. i in. (2004). Evaluation of the Salmonella umu test with 83 NTP chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 44(4), 329–45. DOI: 10.1002/em.20053. PMID: 15476194.

Zhang L., Zong C., Ichihara S. i in. (2015). A trial to find appropriate animal models of dichloropropane-induced cholan-

giocarcinoma based on the hepatic distribution of glutathione S-transferases. J. Occup. Health. 57(6), 548–54. DOI: 10.1539/joh.15-0085-OA. Epub 2015 Sep 29. PMID: 26423826; PMCID: PMC6706214.

Zhang X., Zong C., Zhang L. i in. (2018). Exposure of mice to 1,2-dichloropropane induces CYP450 dependent proliferation and apoptosis of cholangiocytes. Toxicol. Sci. 162(2), 559–569. DOI: 10.1093/toxsci/kfx272.

Zong C., Kimura Y., Kinoshita K. i in. (2019). Exposure to 1,2-Dichloropropane Upregulates the Expression of Activation-Induced Cytidine Deaminase (AID) in Human Cholangiocytes Co-Cultured with Macrophages. Toxicol. Sci. 168(1), 137–148. DOI: 10.1093/toxsci/kfy280. PMID: 30452740.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA 1,2-DICHLOROPROPAN

dr n. med. Marcin Rybacki
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze szczególnym zwróceniem uwagi na wątrobę, skórę, śluzówki dróg oddechowych.
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP, bilirubina całkowita we krwi, morfologia.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze szczególnym zwróceniem uwagi na wątrobę, skórę, śluzówki dróg oddechowych.
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP, bilirubina całkowita we krwi , morfologia.
Częstotliwość badań okresowych: co 2 lata.

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

Narządy (układy) krytyczne

Narządem (układem) krytycznym podczas pracy w narażeniu na 1,2-dichloropropan jest wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na 1,2-dichloropropan są choroby przebiegające ze znacznym upośledzeniem funkcji wątroby.

U w a g a
Wymienione przeciwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.
W narażeniu na 1,2-dichloropropan nie wolno zatrudniać pracowników odocianych, kobiet w ciąży i karmiących piersią, ponieważ jest substancją mogącą powodować raka (Carc. 1B).