

ANDRZEJ STAREK

POLICHLOROWANE BIFENYLE – TOKSYKOLOGIA – RYZYKO ZDROWOTNE

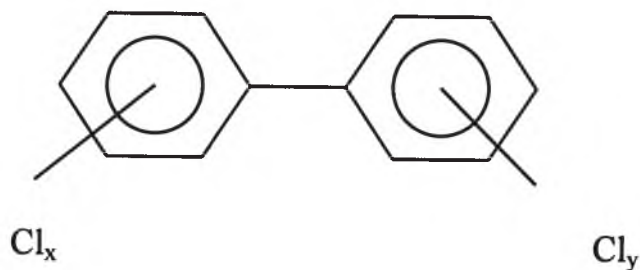
POLYCHLORINATED BIPHENYLS – TOXICOLOGY – HEALTH RISK

Zakład Biochemii Toksykologicznej *Collegium Medicum*
Uniwersytet Jagielloński
30–688 Kraków, ul. Medyczna 9
Kierownik: prof. dr hab. A. Starek

Omówiono toksyczne działanie polichlorowanych bifenyli oraz ryzyko zdrowotne związane z narażeniem na te związki. Ocena narażenia wymaga monitorowania stężeń PCB w żywności, głównie pochodzenia zwierzęcego.

WPROWADZENIE

Polichlorowane bifenyle (PCB) są syntetycznymi cieczami bezbarwnymi, bladeżółtymi lub ciemnobrązowymi o łagodnym zapachu węglowodorów. PCB są mieszaninami izomerów i kongenerów (łac.: *cum* + *genus* = krewny) o różnej liczbie atomów chloru i ich rozmieszczeniu w cząsteczce bifenylu (ryc. 1). Teoretycznie może istnieć 209 pojedynczych PCB. Związki te posiadają różne nazwy handlowe, takie jak: Aroclor (USA), Phenoclor (Francja), Clophen (Niemcy), Kanechlor (Japonia), Fenclor (Włochy), Sanoterm (UK), Sovol (Rosja) i Delor (Czechy). Poszczególni producenci stosują własne systemy identyfikacji tych związków. Na przykład Aroclor jest opisany kodem czterocyfrowym. Pierwsze dwie cyfry wskazują na dwunastowęglowy bifenyl, podczas gdy pozostałe określają procentową zawartość chloru. Zatem Aroclor 1242 jest mieszaniną PCB zawierającą 42% chloru, a Aroclor 1254 zawiera 54% tego pierwiastka.



Ryc. 1. Ogólny wzór PCB

Skład chemiczny Arocloru 1242 będącego mieszaniną kongenerów zawierających 1 – 5 atomów chloru w cząsteczce, wyrażony w procentach wagowych, jest następujący: $C_{12}H_9Cl$ – 1%, $C_{12}H_8Cl_2$ – 13%, $C_{12}H_7Cl_3$ – 45%, $C_{12}H_6Cl_4$ – 31% i $C_{12}H_5Cl_5$ – 10%. Z kolei Aroclor 1254 jest mieszaniną kongenerów zawierających 3 – 7 atomów chloru, a mianowicie $C_{12}H_7Cl_3$ – 1%, $C_{12}H_6Cl_4$ – 15%, $C_{12}H_5Cl_5$ – 53%, $C_{12}H_4Cl_6$ – 26% i $C_{12}H_3Cl_7$ – 4% [59].

PCB produkowano na skale przemysłową od 1929 r. W USA związki te produkowano do 1977 r., a roczna produkcja, która osiągnęła najwyższy poziom w 1970 r., wynosiła 40 tys. ton. W 1974 r. Aroclor 1242 i 1254 stanowiły łącznie około 35% ilości sprzedawanych PCB ogółem [63]. W Polsce, chociaż produkowano dwa własne preparaty techniczne PCB o nazwie Chlorofen i Tarnol, to jednak związki te pochodziły głównie z importu [23].

Dzięki trwałości w wysokich temperaturach, wysokim stałym dielektrycznym oraz odporności na działanie kwasów i zasad PCB znalazły szerokie zastosowanie w transformatorach i dużych kondensatorach, jako wymienniki ciepła i ciecze hydrauliczne (układu zamknięte). Stosowano je również jako oleje smarne, chłodziwa oraz plastyfikatory do farb, tuszów, papieru przebitkowego, klejów, uszczelniaczy i tworzyw sztucznych (układy otwarte). W latach 70-tych ograniczono produkcję, sprzedaż i stosowanie tych związków. W Japonii w 1972 r. produkcja PCB została zakazana. W USA i UK produkcję i sprzedaż ograniczono do niżej chlorowanych PCB z przeznaczeniem do stosowania wyłącznie w układach zamkniętych [18, 59].

PCB przenikają do środowiska w wyniku parowania, wycieków, podczas spopielania, usuwania ścieków przemysłowych oraz składowania odpadów. Oszacowano, że w ten sposób przedostawało się do środowiska około 80% rocznej produkcji tych związków [52]. Pary PCB po przejściu do atmosfery są adsorbowane na cząstkach pyłu zawieszonoego. Średnie stężenie tych związków w powietrzu w różnych rejonach Szwecji wynosiło 0,8–0,9 ng/m³, zaś w USA 1–50 ng/m³ [41].

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

PCB przedostają się do wody głównie w miejscach odprowadzania ścieków przemysłowych i komunalnych do rzek, jezior i wód przybrzeżnych. Oczyszczanie ścieków usuwa jedynie PCB zaadsorbowane na cząstkach stałych zawieszonych w wodzie. Frakcja rozpuszczona nie jest usuwana i przechodzi do różnych zbiorników wodnych. Innym źródłem zanieczyszczenia wód, zwłaszcza morskich, są wycieki i nieczystości odprowadzane ze statków. W osadach dennych Morza Bałtyckiego stężenie PCB wynosiło 6–1400 µg/kg. W Szwecji woda z rzek zawierała średnio 0,5 ng/l tych związków w

punkcie wejścia do miejskiej oczyszczalni, a woda wodociągowa 0,33 ng/l. Woda wodociągowa w Kyoto (Japonia) zawierała 10–100 ng/l PCB. Stężenie tych związków w wodzie słodkiej nie powinno przekraczać 0,5 ng/l [41].

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

Stwierdzono, że wszystkie organizmy wodne wchłaniają, kumulują i biomagnifikują PCB. Stopień kumulacji tych związków zależy od ich stężenia w wodzie, czasu narażenia oraz miejsca organizmu w łańcuchu pokarmowym. Na przykład kumulacja Arochloru 1254 u błękitnego kraba i ostrygi była odpowiednio 77 i 135 razy większa niż u orzęsionych pierwotniaków, stanowiących najniższe ogniwo dennego łańcucha pokarmowego w wodzie [41].

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

NARAŻENIE NA PCB

Narażenie na PCB może występować podczas eksploatacji i konserwacji transformatorów, pożarów, wycieków lub rozlania tych preparatów na stanowiskach pracy w przemyśle. Do narażenia może również dochodzić w przypadku składowania odpadów niebezpiecznych, podczas oddychania skażonym powietrzem lub bezpośredniego kontaktu z glebą zanieczyszczoną tymi związkami [68].

W USA w latach 1970–1976 liczba pracowników narażonych na PCB wynosiła około 12 tys. osób rocznie [49], a w latach 1981–1983 zmalała do około 5,9 tys. Pracownicy ci byli narażeni wyłącznie na Arochlor 1242 i Arochlor 1254 [50]. Stężenia Arochloru 1242 w powietrzu środowiska pracy mieściły się na ogół w zakresie 0,1–3,2 mg/m³ [47, 53]. Po zaprzestaniu stosowania PCB w USA, w ciągu 3 lat stężenia niżej chlorowanych kongenerów (tri- i tetrapodstawnych) w surowicy krwi pracowników zatrudnionych przy produkcji kondensatorów spadły o 29–90%, natomiast stężenia wyżej chlorowanych kongenerów pozostawały niezmiennione [68]. Podczas odzyskiwania PCB z transformatorów ekspozycja inhalacyjna na te związki była o rząd wielkości większa niż ekspozycja skórna [29]. U robotników fińskich, zatrudnionych przy spalaniu odpadów niebezpiecznych, m.in. kondensatorów zawierających PCB, stężenie tych związków w surowicy było 3–4 razy wyższe niż w grupie kontrolnej [44].

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

Obok narażenia zawodowego istotne znaczenie posiada narażenie środowiskowe na PCB. Jest ono wynikiem pobierania tych związków z pożywieniem, a zwłaszcza tłuszczami, mięsem, mlekiem i jego przetworami. Ryby i ich przetwory zawierają najwięcej PCB [5, 16]. Wysokie stężenia tych związków w wątrobie dorszy bałtyckich, wynoszące 0,83–16 mg/kg [20], były przyczyną zakazu ich przetwarzania dla celów spożywczych w Polsce. Dopuszczalny poziom PCB w wątrobie ryb wynosi 5 mg/kg. W Polsce średnie pobranie PCB z rybami oszacowano na 16–40 µg/osobę/tydzień, a maksymalne pobranie na 210–260 µg/osobę/tydzień [22]. W Polsce w mleku krowim i maśle średnie stężenia tych związków wynoszą odpowiednio 2 i 40 µg/kg, podczas gdy w Niemczech 31,8 µg/kg tłuszczu mleka [21, 26].

Grupę szczególniego ryzyka stanowią niemowlęta karmione mlekiem matki. W Polsce pobranie PCB z mlekiem matki oszacowano na 2,8 µg/kg/dzień [14], natomiast w innych krajach na 4,4 µg/kg/dzień [67]. W tkance tłuszczowej dorosłych stężenia PCB narastały z wiekiem od 0,413 mg/kg u osób poniżej 25 lat do 0,901 mg/kg u osób powyżej 65 lat [43].

Główną drogą wchłaniania PCB w warunkach narażenia zawodowego jest układ oddechowy. 80% PCB stwierdzonych w tkance tłuszczowej pracowników zatrudnionych przy produkcji kondensatorów pochodziło z wchłaniania w drogach oddechowych, a pozostałe 20% z wchłaniania przez skórę [68]. Wchłanianie przez skórę odgrywa istotną rolę w kumulacji tych związków w tkance tłuszczowej [56, 68].

W warunkach narażenia środowiskowego poniżej 5% dawki wchłoniętej do organizmu pochodzi z wchłaniania w drogach oddechowych i przez skórę [40]. Pozostałe 95% dawki jest wchłaniane z przewodu pokarmowego. Po podaniu ochotnikom (¹³C) PCB zawierających 54% chloru, w jednorazowej dawce 329 µg *per os*, we krwi pobieranej przez okres 260 dni wykazano głównie obecność penta- i heksachlorobifenylu oraz niewielkie ilości heptachlorobifenylu. Stężenia tych związków spadały bezpośrednio po ich podaniu, a następnie nieznacznie wzrastały przez okres 80 dni. Gwałtowny wzrost stężeń PCB we krwi obserwowano przez ostatnie 40 dni obserwacji [9]. W innym badaniu ilość PCB, głównie penta-i heksachlorobifenylu, wchłonięta z przewodu pokarmowego niemowlęcia karmionego mlekiem matki, stanowiła 96–98% dawki pobranej [46].

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

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

W obrazie ostrego zatrucia PCB dominuje trądzik chlorowy (*chloracne*). Manifestuje się on zaskórnikami i torbielami na skórze twarzy, klatki piersiowej i pleców, przebar-

wieniem skóry oraz utratą włosów na twarzy i klatce piersiowej. Zmiany te są wynikiem hiperplazji i hiperkeratozy komórek naskórka i mieszków włosowych, metaplazji nabłonka gruczołów łojowych, keratynizacji gruczołów *Meibomiana* powiek i gruczołów woskowinowych kanałów usznych [37]. Okres utajenia (latencja) choroby *Yusho* wynosił 20–190 dni (średnio 70 dni), a zmiany skórne u niektórych chorych obserwowano jeszcze po 15 latach.

Z innych objawów ostrego zatrucia PCB należy wymienić powiększenie tarczycy, zapalenie oskrzeli, uszkodzenie wątroby, upośledzenie odporności humoralnej i komórkowej, wzrost podatności na choroby infekcyjne, obwodową neuropatię czuciową oraz zaburzenia miesiączkowania u kobiet. U noworodków, pochodzących od kobiet zatrutych PCB, obserwowano obniżoną masę urodzeniową ciała, przebarwienie skóry i błon śluzowych, obrzęk twarzy, przerost dziąseł, wytrzeszcz oczu oraz upośledzenie procesu mineralizacji kości czaszki [19].

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

Skutki przewlekłego działania toksycznego PCB na ludzi zsumowano w tabeli I.

U 326 pracowników zatrudnionych przy produkcji kondensatorów, narażonych na PCB o stężeniu 0,007–11 mg/m³ przez okres powyżej 5 lat, obserwowano podrażnienie górnych dróg oddechowych i spojówek oczu (48%) oraz kaszel (14%). Ponadto pracownicy ci skarżyli się na ucisk w klatce piersiowej [24].

Wyniki tego badania mają ograniczoną wartość ze względu na brak grupy kontrolnej. W innym badaniu wykazano dodatnią korelację pomiędzy częstością kaszlu w czasie pracy, jak i po jej zakończeniu, a stężeniem PCB we krwi pracowników fabryki kondensatorów. Stężenie PCB w powietrzu środowiska pracy wynosiło 0,003–0,08 mg/m³ (nie podano czasu trwania narażenia) [56].

W grupie 243 pracowników, narażonych na PCB o stężeniu poniżej 11 mg/m³ przez okres ponad 5 lat, obserwowano zmiany spirometryczne pod postacią obniżonej maksymalnej pojemności wydechowej (FVC) u 8% badanych niepalących papierosów. U osób tych wykazano zmiany restrykcyjne dróg oddechowych wyrażone wzrostem stosunku maksymalnej pojemności wydechowej jednosekundowej (FEV₁) do FVC [66].

U narażonych na PCB obserwowano zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. U robotników remontujących transformatory, narażonych głównie na Aroclor 1260 o stężeniu 0,0001–0,012 mg/m³, wykazano statystycznie istotny wzrost chorobowości z powodu utraty łaknienia (20% badanych) w porównaniu z grupą kontrolną (4%) [17]. Również u 18% pracowników zatrudnionych przy produkcji kondensatorów, narażonych na różne Arochlory o stężeniu 0,007–11 mg/m³ przez okres ponad 5 lat, występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, manifestujące się brakiem łaknienia, nudnościami, wymiotami, bólami brzucha i spadkiem masy ciała [24]. Poposiłkowe pieczenie i bóle w okolicy nadbrzusza, nietolerancję tłustych pokarmów i bóle głowy stwierdzono u 50% robotników narażonych na PCB o stężeniu 0,048–0,275 mg/m³, średnio przez okres 12 lat [45].

W warunkach narażenia zawodowego na PCB obserwowano słabo zaznaczone zmiany hematologiczne we krwi obwodowej. Zmiany te wyrażały się spadkiem liczby

Tabela I.

neutrocytów oraz nieznacznym wzrostem liczby limfocytów i eozynocytów w stosunku do wartości referencyjnych [42].

Brak jest zgody co do hepatotoksycznego działania PCB u ludzi. Bezobjawowe powiększenie wątroby obserwowano u 14 spośród 80 pracowników zatrudnionych przy produkcji sprzętu elektrycznego i przy pracach remontowych, narażonych na te związki w zakresie stężeń 0,048–0,275 mg/m³ przez średni okres 12 lat [45]. W surowicy krwi wykazano podwyższone aktywności enzymów wskaźnikowych, a zwłaszcza gammaglutamylotranspeptydazy, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej, korelujące ze stężeniem PCB [11, 24, 56]. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy stężeniem triglicerydów lub cholesterolu całkowitego a poziomem PCB w surowicy [11, 42]. Narażenie zawodowe na Aroclory wyraźnie skracało czas biologicznego półtrwania ($t_{1/2}$) antypiryny wskazując na stymulację mikrosomalnych procesów metabolicznych w wątrobie [1]. U robotników narażonych na PCB w zakresie stężeń 0,048–0,275 mg/m³ przez 12 lub 17 lat obserwowano wyraźną porfiryurię [13, 56].

Przewlekłe narażenie na Aroclory prowadziło do powstania trądzika chlorowego, zaczerwienienia i pogrubienia skóry z uczuciem pieczenia [24, 53]. Badania okulistyczne, przeprowadzone w grupie 181 pracowników fabryki kondensatorów, wykazały obrzęk górnej powieki, przekrwienie i zaczerwienienie spojówek oraz powiększenie gruczołów *Meibomiana* u 13 % badanych. Pracownicy ci byli narażeni na Aroclory o stężeniu 0,007–11 mg/m³ przez okres 5–23 lat [25].

Częste bóle głowy, trudności w zasypianiu i problemy z pamięcią zgłaszali pracownicy narażeni na Aroclory 1242 i 1260 o stężeniu 0,0001–0,012 mg/m³, przy czym zgłoszenia te były częstsze niż w grupie kontrolnej [17]. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy stężeniem niżej chlorowanych PCB w surowicy i częstością występowania mrowienia w kończynach górnych u pracowników narażonych głównie na Aroclor 1242, 1254 i 1260 [56]. Obserwacje te wskazują na neurotoksyczne działanie PCB.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE I RAKOTWÓRCZE NA ZWIERZĘTA

Ostre działanie toksyczne PCB na zwierzęta doświadczalne jest stosunkowo słabo zaznaczone. Zgodnie z kryteriami ostrej toksyczności związki te można zaliczyć do substancji szkodliwych [57].

Toksyczne działanie PCB w warunkach narażenia powtarzanego, zwłaszcza w przypadku pobierania tych związków z pożywieniem, ma charakter wieloukładowy (tabela II). U szczurów eksponowanych inhalacyjnie na Aroclor 1254 o stężeniu 1,5 mg/m³ przez 7 miesięcy obserwowano zwyrodnienie tłuszczowe hepatocytów i degenerację komórek nabłonka kanalików nerkowych [60].

Szczury pobierające Aroclor 1242 lub 1254 z paszą, w dawkach 5–100 mg/kg/dzień przez okres 0,75–11 miesięcy, wykazywały porfirię wątrobową z podwyższoną aktywnością syntazy kwasu δ -aminolewulinowego [27], podwyższone aktywności enzymów mikrosomalnych, a zwłaszcza etoksyreozorufiny (EROD) zależnej od CYP1A1, wzrost względnej masy wątroby, stłuszczenie, ogniskową martwicę i hiperplazję hepatocytów [39], zwyrodnienie tłuszczowe i martwicę komórek nabłonkowych kanalików nerkowych

Tabela II.

[8] oraz zaburzenia endokrynne wyrażone spadkiem stężenia hormonów tarczycy (T_4) i kory nadnerczy w surowicy [10, 28].

U małą pobierających Aroclor 1243 lub 1254 z pożywieniem w dawkach 0,005-0,2 mg/kg/dzień przez okres 2–37 miesięcy dochodziło do immunosupresji [61], niedokrwistości hemolitycznej [4], powiększenia wątroby, stłuszczenia i martwicy hepatocytów, hipertrofii i hiperplazji błony śluzowej żołądka, torbieli śluzowych, owrzodzeń i krwawień w żołądku oraz zmian skórnych pod postacią obrzęku twarzy, zwłaszcza w obrębie oczodołów, trądzika chlorowego, zapalenia mieszków włosowych i łysienia [6]. Również u świń karmionych dietą zawierającą Aroclor 1242 lub 1254, pobierających te związki w dawce 9,2 mg/kg/dzień przez 3 miesiące, obserwowano nadżerki i ogniska martwicy w błonie śluzowej żołądka [31].

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

Rakotwórcze działanie PCB na zwierzęta doświadczalne było przedmiotem wielu badań. W badaniu przeprowadzonym przez National Cancer Institute (NCI) w USA [51] szczury F344 obojga płci otrzymywały Aroclor 1254 z paszą w dawkach 1,25, 2,5 lub 5,0 mg/kg/dzień przez okres 104–105 tygodni. U zwierząt otrzymujących średnią i najwyższą dawkę ksenobiotyku stwierdzono występowanie raków wątrobowokomórkowych i gruczolaków z następującą częstością: samce – 1/24 (4,2%) i 3/24 (12,5%); samice 1/22 (4,5%) i 2/24 (8,3%). W porównaniu z kontrolą, gdzie nie stwierdzono nowotworów, częstości te nie różniły się znamienne. Ponowne badanie [65], przeprowadzone w taki sam sposób, wykazało że częstość występowania obu typów nowotworów łącznie w kolejnych grupach zwierząt począwszy od grupy kontrolnej, była następująca: 0/24 (0%), 1/24 (4,2%), 2/24 (8,3%) i 7/24 (29,2%). Częstość występowania nowotworów w grupie zwierząt otrzymujących Aroclor 1254 w najwyższej dawce była znamienne wyższa niż w grupie kontrolnej. Ponadto w badaniu tym obserwowano gruczolakoraki w żołądku, jelicie czczym i jelicie ślepym, których częstość występowania nie była znamienna statystycznie. Dokładna analiza uzyskanych danych wykazała zależny od dawki wzrost częstości występowania metaplazji błony śluzowej żołądka oraz gruczolakoraków żołądka, których częstość była większa w stosunku do historycznej kontroli [48]. Wykazano również statystycznie istotny trend występowania chłoniaków i białaczek łącznie u szczurów samców związanej z rosnącą dawką Arocloru 1254 [51].

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

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

PCB zawierające powyżej 50% chloru, pobierane z diety, działają jako promotory kancerogenezy. Aroclor 1254 pobierany w dawce 5mg/kg/dzień przez 18 tygodni promował rozwój raka wątrobowokomórkowego u samców szczura *Sprague-Dawley* po uprzedniej inicjacji N-nitrozodietiloaminą podawaną w wodzie do picia w dawce 5mg/kg/dzień przez okres 5 tygodni. Aktywność tę obserwowano zarówno w przypadku Arocloru handlowego jak i oczyszczonego z PCDF [54].

Samce szczura F344 karmione paszą zawierającą Kenechlor 500 (25 lub 50 mg/kg/dzień przez 8 tygodni), u których proces nowotworowy zaindukowano N-2-fluorenyloacetamidem podawanym w paszy (10 mg/kg/dzień przez 2 tygodnie), wykazywały zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby [58].

Istnieją również dane wskazujące na kokancerogenne i antykancerogenne działanie PCB [35, 36].

RYZYKO ZDROWOTNE ZWIĄZANE Z NARAŻENIEM NA PCB

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

W grupie 2100 osób (544 mężczyzn i 1556 kobiet) zatrudnionych przy produkcji kondensatorów, przez co najmniej tydzień w latach 1946–1978, stwierdzono zwiększoną umieralność na raka. Stężenia Arocloru 1254 w powietrzu w roku 1954 i 1977 wynosiły odpowiednio 5,2–6,8 mg/m³ i 0,3–9,2 mg/m³. U mężczyzn umieralność ogólna (ze wszystkich przyczyn) nie różniła się od oczekiwanej, podczas gdy u kobiet była znacznie podwyższona. Umieralność na raka ogółem oraz na raka przewodu pokarmowego, w tym wątroby i trzustki, u mężczyzn była wyższa od umieralności oczekiwanej. Natomiast u kobiet wykazano zwiększoną umieralność na nowotwory układu krwiotwórczego [54]. Ograniczeniem tego badania była stosunkowo mała liczba przypadków, krótki okres narażenia oraz brak trendu czasowego obserwowanych negatywnych zjawisk zdrowotnych.

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

Analiza umieralności w grupie 3643 pracowników (2785 mężczyzn i 858 kobiet), zatrudnionych przy produkcji kondensatorów średnio przez 4,1 lat, narażonych na Aroclor 1242 i 1216 o stężeniu 0,016–0,076 mg/m³, wykazała mniejszą od oczekiwanej umieralność ogółem oraz statystycznie wyższą umieralność na czerniaka złośliwego (8 przypadków obserwowanych i 2 przypadki oczekiwane). Średni okres latencji wynosił 19,2 lat [55]. W badaniu tym nie wykazano zależności typu dawka-odpowiedź.

Ostatnie badania przeprowadzone w kohorcie pracowników fabryki transformatorów w Kanadzie, zatrudnionych w narażeniu na PCB między 1947 i 1975 r., wykazały brak zwiększonej umieralności na raka ogółem oraz podwyższoną umieralność na raka trzustki [64].

Grupa Robocza Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznała, że istnieje ograniczony dowód na rakotwórcze działanie PCB (42% Cl i 54% Cl) u ludzi oraz wystarczający dowód na rakotwórcze działanie u zwierząt doświadczalnych, u których związki te indukują raka wątroby, tkanki limfatycznej i przewodu pokarmowego. Brak jest uzupełniającego dowodu rakotwórczości u zwierząt ponieważ związki te nie działają genotoksycznie. Łączna ocena rakotwórczości wg IARC: mieszaniny prawdopodobnie rakotwórcze dla ludzi – grupa 2A [33, 34]. NIOSH w USA uznał te związki za potencjalne kancerogeny zawodowe [2, 3], natomiast w Niemczech przyjęto, że są to substancje które z uzasadnionych powodów można uznać za podejrzane o działanie rakotwórcze – grupa B [15]. W Polsce związki te zaliczono do grupy substancji prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (Dz. U. Nr 121, poz. 571, 1996 r.).

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

WNIOSKI

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

A. Starek

POLYCHLORINATED BIPHENYLS – TOXICOLOGY – HEALTH RISK

Summary

Polychlorinated biphenyls (PCBs) were or are manufactured as commercial products. The chemical stability and lipophilicity of these compounds, and their resistance to degradation

results in their persistence in the environment and bioaccumulation in animal organisms by entering of various food chains. Food, especially of animal origin, is regarded as a major source of these chemicals for man. Acute toxicity of PCB is low. However, when absorbed in low doses over longer time periods they can cause changes leading in chloracne and other hypo- and hyperplastic responses, endocrine disorders, hepatotoxicity and porphyria, reproductive toxicity and carcinogenesis. Infants fed with breast milk are at greatest risk. The health risk assessment for environmental exposure to PCB was also discussed.

PIŚMIENNICTWO

1. *Alvares A.P., Fischbein A., Anderson K.E.*: Alterations in drug metabolism in workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977, 22, 140–146.
2. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Chlorodiphenyl-42% chlorine. TLVs and other Occupational Exposure Values. ACGIH, Cincinnati OH 1998.
3. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Chlorodiphenyl-54% chlorine. TLVs and other Occupational Exposure Values. ACGIH, Cincinnati OH 1998.
4. *Arnold D.L., Bryce F., Karpinski K.*: Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. Part 1B. Prebreeding phase: clinical and analytical laboratory findings. *Food Chem. Toxicol.* 1993, 31, 811–824.
5. *Barron M.G., Yurk J.J., Crothers D.B.*: Assessment of potential cancer risk from consumption of PCB bioaccumulated in fish and shellfish. *Environ. Health Persp.* 1994, 102, 562–567.
6. *Becker G.M., McNulty W.P., Bell M.*: Polychlorinated biphenyls – induced morphologic changes in the gastric mucosa of the rhesus monkey. *Clin. Med. Invest.* 1979, 40, 373.
7. *Brown D.P., Jones M.*: Mortality and industrial hygiene study of workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Arch. Environ. Health* 1981, 36, 120–129.
8. *Bruckner J.V., Khanna K.L., Cornish H.H.*: Biological responses of the rats to polychlorinated biphenyls. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1973, 24, 434–448.
9. *Buhler F., Schmid P., Schlotter C.H.*: Kinetics of PCB elimination in man. *Chemosphere* 1988, 17, 1717–1726.
10. *Byrne J.J., Carbone J.P., Pepe M.G.*: Suppression of serum adrenal cortex hormones by chronic low-dose polychlorobiphenyl or polybromobiphenyl treatments. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1988, 17, 47–53.
11. *Chase K.H., Wong O., Thomas D.*: Clinical and metabolic abnormalities associated with occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCB). *J. Occup. Med.*, 1982, 24, 109–114.
12. *Cogliano V.J.*: Assessing the cancer risk from environmental PCB. *Environ. Health Perspect.* 1998, 106, 317–323.
13. *Colombi A., Maroni M., Ferioli A.*: Increase in urinary porphyrin excretion in workers exposed to polychlorinated biphenyls. *J. Appl. Toxicol.* 1982, 2, 117–121.
14. *Czaja K.*: Ocena narażenia dzieci na polichlorowane węglowodory aromatyczne pobierane z mlekiem matki. Rozprawa doktorska, Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 1995.
15. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft: Gesundheitschadliche Arbeitsstoffe. Toxicologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1972–1987.
16. *Dewailly E., Ryan J. J., Laliberte C., Bruneau S., Weber J. P., Gingas S., Carrier G.*: Exposure of remote maritime populations to coplanar PCB. *Environ. Health Perspect.*, Suppl. 1, 1994, 102, 205–209.
17. *Emmett E. A., Maroni M., Schmith J. M.*: Studies of transformer repair workers exposed to PCB. I. Study design, PCB concentrations, questionnaire, and clinical examination results. *Am. J. Ind. Med.* 1988, 13, 415–427.

18. Environmental Health, PCB, PCDDs and PCDFs in breast milk: Assessment of health risks. WHO Copenhagen, 1988, 29.
19. Environmental Protection Agency. Drinking water criteria document for polychlorinated biphenyls (PCB). U.S. EPA, Cincinnati, OH, USA, 1990.
20. *Falandysz J.*: Wyniki oznaczeń poziomu pozostałości polichlorowanych dwufenyli w częściach jadalnych ryb z południowego Bałtyku i w przetworach rybnych. Roczn. PZH 1986, 37, 8–16.
21. *Falandysz J.*: Oszacowanie wielkości spożycia polichlorowanych dwufenyli w Polsce. Roczn. PZH 1988, 39, 366–373.
22. *Falandysz J.*: Oszacowanie spożycia polichlorowanych dwufenyli w rybach w Polsce. Roczn. PZH 1988, 39, 450–453.
23. *Falandysz J.*: Polichlorowane bifenyle (PCB) w środowisku: chemia, analiza, toksyczność, stężenia i ocena ryzyka. Fundacja Rozwoju Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1999.
24. *Fischbein A., Wolff M. S., Lillis R.*: Clinical findings among PCB-exposed capacitor manufacturing workers. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1979, 320, 703–715.
25. *Fischbein A., Rizzo J.N., Solomon S.J.*: Oculodermatological findings in workers with occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCB). Br. J. Ind. Med. 1985, 42, 426–430.
26. *Furst P., Furst C., Wilmers K.*: Survey of dairy products for PCDDs, PCB and HCB. Chemosphere 1992, 25, 1039–1048.
27. *Goldstein J.A., Hickman P., Jue D.L.*: Experimental hepatic porphyrin induced by polychlorinated biphenyls. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1974, 27, 437–448.
28. *Gray L.E., Jr., Ostby J., Marshall R.*: Reproductive and thyroid effects of low-level polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposure. Fundam. Appl. Toxicol. 1993, 20, 288–294.
29. *Griffith F.D.*: Industrial hygiene forum. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1989, 50, 171–172.
30. *Gustavson P., Hogstedt C., Rappe C.*: Short-term mortality and cancer incidence in capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls. Am. J. Ind. Med. 1986, 10, 341–344.
31. *Hansen L.G., Wilson D.W., Byerly C.S.*: Effects on growing swine and sheep of two polychlorinated biphenyls. Am. J. Vet. Res. 1976, 37, 1021–1024.
32. *Hayabuchi H., Yoshimura T., Kuratsune M.*: Consumption of toxic rice oil by “Yusho” patients and its relation to the clinical response and latent period. Food Cosmet. Toxicol. 1979, 17, 455–461.
33. IARC: Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 18. Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. Lyon, 1978.
34. IARC: Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Suppl. 7. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1–42. Lyon, 1987.
35. *Ito N., Nagasaki H., Arai M.*: Histopatologic studies on liver tumorigenesis in mice by technical polychlorinated biphenyls and its promoting effect on liver tumors induced by benzene hexachloride. J. Natl. Cancer Inst. 1973, 51, 1637–1646.
36. *Ito N., Nagasaki H., Makiura S.*: Histopatologic studies on liver tumorigenesis in rats treated with polychlorinated biphenyls. Gann. 1974, 66, 545–549 (cyt. za 59).
37. *Kimbrough R.D.*: The toxicity of polychlorinated polycyclic compounds and related chemicals. CRC Crit. Rev. Toxicol. 1974, 2, 445–498.
38. *Kimbrough R.D., Linder R.E.*: Induction of adenofibrosis and hepatomas in the liver of Balb/cJ mice by polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254). J. Natl. Cancer Inst. 1974, 53, 547–552.
39. *Kimbrough R.D., Linder R.E., Gaines T.B.*: Morphological changes in livers of rats fed polychlorinated biphenyls. Arch. Environ. Health 1972, 25, 354–364.
40. *Koopman-Esseboom C., Huisman M., Weisglas-Kuperus N., Boersma E.R., de Ridder M.A.J., von der Paauw C.G., Tunstra L.G.M.Th., Sauer P.J.J.*: Dioxin and PCB levels in blood and human milk in relation to living areas in the Netherlands. Chemosphere 1994, 29, 2327–2338.

41. Kryteria zdrowotne środowiska. 2. Polichlorowane bifenyle i terfenyle. PZWL Warszawa 1985.
42. *Lawton R.W., Ross M.R., Feingold J.*: Effects of PCB exposure on biochemical and hematological findings in capacitor workers. *Environ. Health Perspect.* 1985, 60, 165–184.
43. *Ludwicki J.K., Góralczyk K.*: Organochlorine pesticides and PCB in human adipose tissues in Poland. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1994, 52, 400–403.
44. *Luotama M., Patterson D.G., Jr, Needham L.L.*: Concentrations of PCB congeners in sera from workers with past and present exposure. *Chemosphere* 1993, 27, 171–177.
45. *Maroni M., Columbi A., Arbosti G.*: Occupational exposure to polychlorinated biphenyls in electrical workers. II. Health effects. *Br. J. Ind. Med.* 1981, 38, 55–60.
46. *McLachlan M.S.*: Digestive tract absorption of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls nursing infant. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1993, 123, 68–72.
47. *Meigs J.W., Abom J.J., Kortin B.L.*: Cloracne from an unusual exposure to Aroclor. *J. Am. Med. Assoc.* 1954, 154, 1417–1418.
48. *Morgan R.W., Ward J.M., Hartman P.E.*: Aroclor 1254 – induced intestinal metaplasia and adenocarcinoma in the glandular stomach of F344 rats. *Cancer Res.* 1981, 41, 5052–5059.
49. National Institute for Occupational Safety and Health. Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCB). NIOSH publ. 77–225. Rockville Md., U.S. Department of Health, Education and Warfare, Public Health Service, Centers for Disease Control, NIOSH 1977 (cyt. za 59).
50. National Institute for Occupational Safety and Health. National occupational exposure survey as of 08/29/89, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, NIOSH 1989, 134, 142, 184 (cyt. za 59).
51. NCI, Bioassay of Aroclor 1254 for possible carcinogenicity. NCI-GC-TR-38, Bethesda, MD: National Cancer Institute, NTIS PB 279624, 1978 (cyt. za 59).
52. *Nisbet I.C.T., Sarofim A.F.*: Rates and routes of transport of PCB in the environment. *Environ. Health Perspect.* 1972, 1, 21–38.
53. *Ouw H.K., Simpson G.R., Siyali D.S.*: Use and health effects of Aroclor 1242, a polychlorinated biphenyl in an electrical industry. *Arch. Environ. Health* 1976, 31, 189–194.
54. *Preston B.D., Van Miller J.P., Moore R.W.*: Promoting effects of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) and polychlorinated dibenzofuran-free Aroclor 1254 on diethylnitrosamino-induced tumorigenesis in the rat. *J. Natl. Cancer Inst.* 1981, 66, 509–515.
55. *Sinks T., Steele G., Smith A.B.*: Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyl. *Am. J. Epidemiol.* 1992, 136, 389–398.
56. *Smith A.B., Schloemer J., Lowry L.K.*: Metabolic and health consequences of occupational exposure to polychlorinated biphenyls. *Br. J. Ind. Med.* 1982, 39, 361–369.
57. *Starek A.*: Toksykologia związków chloroorganicznych w zarysie. *Roczn. PZH* 1996, 47, 1–12.
58. *Tatematsu M., Nakanishi K., Murasaki G.*: Enhancing effect of inducers of liver microsomal enzymes on induction of hyperplastic liver nodules by N-2-fluorenylacetylamide in rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 1979, 63, 1411–1416.
59. Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls. U.S. Department of Health and Human Services. February 20, 1996.
60. *Treon J.F., Cleveland F.P., Cappel J.W.*: The toxicity of the vapours of Aroclor 1242 and Aroclor 1254. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1956, 17, 204–213.
61. *Tryphonas H., Hayward S., O'Grady L.*: Immunotoxicity studies of PCB (Aroclor 1254) in the adult rhesus (*Macaca mulatta*) monkey – preliminary report. *Int. J. Immunopharmacol.* 1989, 11, 199–206.
62. *Tryphonas L., Arnold D.L., Zawidzka Z.*: A pilot study in adult rhesus monkeys (*M. mulatta*) treated with Aroclor 1254 for two years. *Toxicol. Pathol.* 1986, 14, 1–10.
63. U.S. Environmental Protection Agency. Industrial use and environmental distribution of PCB. NTISPB 252–01 (cyt. za 59).

64. *Yassi A., Tate R., Fish D.*: Cancer mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant. *Am. J. Ind. Med.* 1994, 25, 425–437.
65. *Ward J.M.*: Proliferative lesions of the glandular stomach and liver in F344 rats fed diets containing Aroclor 1254. *Environ. Health Perspect.* 1985, 60, 89–95.
66. *Warshaw R., Fischbein A., Tornton J.*: Decrease in vital capacity in PCB-exposed workers in a capacitor manufacturing facility. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1979, 320, 277–283.
67. WHO. The quantity and quality of breast milk. WHO, Geneva, 1985, 31–35.
68. *Wolff M.S.*: Occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCB). *Environ. Health Persp.* 1985, 60, 133–138.
69. *Wolff M.S., Fischbein A., Selikoff I.J.*: Changes in PCB serum concentrations among capacitor manufacturing workers. *Environ. Res.* 1992, 59, 202–216.

Otrzymano: 2001.02.08