

Hydrazyna

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Hydrazine

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

prof. dr hab. MAREK JAKUBOWSKI

mgr inż. MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

e-mail: dobecka@imp.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	0,013 mg/m ³
NDSCh	0,039 mg/m ³
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Carc. 1.B –	substancje, co do których wiadomo lub istnieje domniemanie, że są rakotwórcze dla człowieka (kategoria 1.B przy założeniu potencjalnego działania rakotwórczego dla ludzi, przy czym podstawą klasyfikacji były wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach)
Skóra –	wchłanianie substancji przez skórę może być podobnie istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
I –	substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 1.10.2014 r.

Słowa kluczowe: hydrazyna, siarczan hydrazyny, wodzian hydrazyny, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: hydrazine, hydrazine sulfate, hydrazine hydrate, occupational exposure, MAC.

¹ Wartości NDS i NDSCh hydrazyny zostały przyjęte dnia 14.01.2015 r. na 77. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i przedłożone ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 93) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

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

Streszczenie

Hydrazyna jest cieczą, stosowaną w różnych gałęziach przemysłu. Jak oszacowano, w Polsce, w 2011 r., w warunkach narażenia na hydrazynę i jej sole zatrudnionych było około 2000 osób.

Związek ten wykazuje silne działanie drażniące oczy, skórę i drogi oddechowe.

Hydrazyna została zaklasyfikowana do kategorii 1.B jako substancja rakotwórcza. Jej działanie rakotwórcze udowodniono na podstawie wyników badań na zwierzętach. Skutkiem narażenia były łagodne i złośliwe nowotwory: jamy nosa, płuc i wątroby. Brak jest jednoznacznych dowodów działania rakotwórczego dla ludzi.

W Polsce obowiązuje dla hydrazyny wartość NDS 0,05 mg/m³ i wartość NDSch 0,1 mg/m³.

W ACGIH zaproponowano wartość TLV 0,013 mg/m³. W SCOEL nie ustalono wartości normatywnych, ponieważ uznano, że właściwym skutkiem oceny toksycznego działania hydrazyny jest działanie rakotwórcze i genotoksyczne, a ocena możliwego działania dla ludzi nie jest możliwa ze względu na istnienie różnic międzygatunkowych w działaniu rakotwórczym związku na górne drogi oddechowe. W Unii

Europejskiej proponuje się wartość wiążącą BOELV 0,013 mg/m³.

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych na zwierzętach wykazano, że narządem krytycznym w wyniku narażenia na hydrazynę jest wątroba. Do ustalenia wartości NDS wykorzystano wyniki badań – przewlekłego narażenia inhalacyjnego chomików syryjskich na hydrazynę. Skutkiem krytycznym było działanie hepatotoksyczne: skrobiawica, hemosyderoza i rozrost przewodów żółciowych. Wartość LOAEL przyjęto na poziomie 0,332 mg/m³.

Wyliczono wartość NDS 0,014 mg/m³ oraz, ze względu na działanie drażniące związku, ustalono wartość NDSch 0,042 mg/m³, wraz z oznakowaniem: Carc. 1.B (substancja rakotwórcza kategorii 1.B), „Skóra” oraz „I” (substancja drażniąca).

Po dyskusji i głosowaniu na 77. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN w dniu 14.01.2015 r. przyjęto stężenie 0,013 mg/m³ za wartość NDS hydrazyny – wartość wiążącą, przyjętą przez ACSH – a wartość 0,039 mg/m³ za wartość NDSch.

Summary

Hydrazine is a liquid used in various industries. In 2011 in Poland, approximately 2000 people were exposed to hydrazine and its salts.

This compound is strongly irritating to the eyes, skin and respiratory system.

Hydrazine has been classified to a carcinogen category 1.B. Carcinogenicity of hydrazine has been proven in animals. The results of exposure were benign and malignant tumors of the nasal cavity, lungs and liver. There is no conclusive evidence of carcinogenicity in humans.

In Poland, TWA of 0.05 mg/m³ and STEL of 0.1 mg/m³ are valid. The ACGIH TLV proposed value of 0.013 mg/m³. The SCOEL did not establish normative values because proper effects to assess toxicity of hydrazine are carcinogenic and genotoxic effects. The assessment of possible effects in humans is not possible because of interspecific differences in the carcinogenic effects on the upper airways. The European Union propose

a binding BOELV value of 0.013 mg/m³.

Animal studies suggest that a liver is a critical organ as a result of exposure to hydrazine. The results of studies of chronic inhalation exposure of Syrian hamsters to hydrazine were used to determine the value of MAC-NDS. The critical effects were hepatotoxic: amyloidosis, hemosiderosis and proliferation of bile ducts. The LOAEL value is 0.332 mg/m³.

Derived limit value is 0.014 mg/m³ and the STEL value is 0.042 mg/m³ because of the irritant effects. Labeling as Carc. 1.B (carcinogenic category 1.B), „Skin” and „I” (irritant) was suggested.

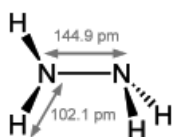
After discussion and voting at the 77th meeting of the Interdepartmental Commission for MAC and MAI (January 14, 2015) exposure limit value TWA of 0.013 mg/m³ and STEL value of 0.039 mg/m³ was accepted. This values are consistent with binding values adopted by the ACSH.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka hydrazyny (EHC 1987; ACGIH 2001):

- nazwa chemiczna hydrazine
- nazwa chemiczna CAS hydrazine
- nazwa chemiczna IUPAC hydrazine
- numer CAS 302-01-02
- numer WE 206-114-9
- numer indeksowy 007-008-00-3
- synonimy i nazwy handlowe diamide, diamine, diamid, diamina
- wzór sumaryczny N_2H_4
- wzór strukturalny H_2N-NH_2



Właściwości fizykochemiczne

Hydrazyna jest bezbarwną, dymiącą i oleistą cieczą o zapachu podobnym do amoniaku, charakterystycznym dla alkilowych pochodnych hydrazyny. Właściwości fizykochemiczne hydrazyny (ACGIH 2001; *Szymańska, Szymczak* 2012; IFA 2014; NTP 2011):

- masa cząsteczkowa 32,05
- temperatura wrzenia 113,5 °C
- temperatura topnienia 1,5 °C
- temperatura zapłonu 37,88 °C
- temperatura samozapłonu 270 °C
- granice wybuchowości 4,7 ÷ 100% obj.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja substancji, które powodują zagrożenie (Dz. Urz. UE 2008 L 353)

Klasa i kategoria zagrożenia	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Flam Liq. 3	H226
Carc. 1.B	H350
Acute Tox. 3*	H331, H311, H301
Skin Corr. 1	H314

- prężność par 19,2 hPa
(w temp. 25 °C)
- gęstość właściwa 1,0036 w
temp. 25 °C;
1,0083 w
temp. 20 °C
- próg zapachu 3 ÷ 5,3 mg/m³
- pKa 7,96
- stała Henry'ego $6,2 \cdot 10^{-2} \cdot \text{Pam}^3/\text{mol}$
- rozpuszczalność w wodzie 1000 g/L
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: w alkoholach metylowym, etylowym, propylowym i butylowym; słabo w węglowodorach i ich halogenowych pochodnych, nie rozpuszcza się w chloroformie i eterze
- współczynniki przeliczeniowe (warunki normalne): 1 mg/m³ = 0,751 ppm; 1 ppm = 1,332 mg/m³.

Zharmonizowaną klasyfikację substancji, które powodują zagrożenie, zgodnie z tabelą 3.1 załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE 2008 L 353), (tzw. Rozporządzenie CLP) zamieszczono w tabeli 1.

cd. tab. 1.

Klasa i kategoria zagrożenia	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Skin Sens. 1	H317
Aquatic Acute 1	H400
Aquatic Chronic 1	H410

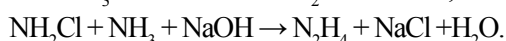
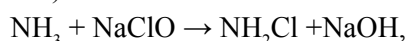
Objaśnienia:

Flam Liq. 3	– substancje ciekłe, łatwopalne, kategoria zagrożenia 3.
H226	– łatwopalna ciecz i pary.
Carc. 1. B	– rakotwórczość, kategoria zagrożenia 1.B (substancja potencjalnie rakotwórcza dla ludzi).
H350	– może powodować raka.
Acute Tox. 3	– toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 3.
H331	– działa toksycznie w następstwie wdychania.
H311	– działa toksycznie w kontakcie ze skórą.
H301	– działa toksycznie po połknięciu.
Skin Corr. 1.B	– działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 1.B.
H314	– powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.
Skin Sens. 1	– działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.
H317	– może powodować reakcję alergiczną skóry.
Aquatic acute 1	– stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, toksyczność przewlekła, kategoria 1.
H400	– działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.
Aquatic chronic 1	– stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, toksyczność przewlekła, kategoria 1.
H410	– działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.
*	– minimum klasyfikacji.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

- materiał do obróbki galwanicznej szkła i tworzyw sztucznych.

Hydrazyna jest otrzymywana w reakcji utleniania amoniaku podchlorynem sodowym poprzez chloraminę (*Szymańska, Szymczak 2012; NTP 2011*):



Hydrazyna jest związkiem o wszechstronnym zastosowaniu w przemyśle. Jest stosowana jako:

- substancja do uzdatniania wody w energetyce ciepłej
- paliwo raketowe po zmieszaniu z nadtlenkiem wodoru
- półprodukt do wytwarzania chemikaliów dla rolnictwa (pestycydów, w tym insektycydów) i barwników włókienniczych
- półprodukt do produkcji leków
- substancja redukująca w laboratoriach
- inhibitor korozji
- materiał wybuchowy
- materiał do tlenowego oczyszczania kotłów

Narażenie zawodowe na hydrazynę ma miejsce w zakładach produkujących lub stosujących hydrazynę. W Polsce hydrazyny się nie produkuje. Jest ona sprowadzana z Japonii i z Niemiec. Znajduje zastosowanie głównie w energetyce ciepłej. W latach 90. na hydrazynę było narażonych w Polsce około 500 osób (*Puchalska 1994*). W 2012 r. w zakładach pracy, w których stężenia hydrazyny wynosiły $> 0,1 \div 0,5$ NDS zatrudnionych było 91 osób, a w zakładach, gdzie stężenia wynosiły $> 0,5 \div 1$ NDS 53 osoby. W 2013 r. w zakładach pracy, w których stężenia wynosiły $> 0,1 \div 0,5$ NDS pracowało 121 osób (*GIS 2014*).

W tabeli 2. przedstawiono zestawienie informacji zgromadzonych w Centralnym Rejestrze Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w zakładach pracy w Polsce w latach 2005-2011, obejmujące dane zgłoszone dla hydrazyny i jej soli (*Centralny Rejestr... 2011*).

Tabela 2.

Dane zgromadzone dla hydrazyny i jej soli w Centralnym Rejestrze Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w latach 2005-2011 (Centralny Rejestr... 2011)

Numer indeksowy	Nazwa substancji	Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet	Liczba osób narażonych razem
007-008-00-3	hydrazyna	2005	13	40	401	309	710
		2006	13	44	475	381	856
		2007	15	50	424	401	825
		2008	14	44	457	368	825
		2009	12	44	624	428	1052
		2010	12	45	520	414	934
		2011	12	55	615	503	1118
007-014-00-6	hydrazyny sole	2005	14	49	179	424	603
		2006	14	56	148	478	626
		2007	15	68	197	468	665
		2008	15	70	185	510	695
		2009	15	71	127	484	611
		2010	15	80	137	500	637
		2011	13	87	173	619	792

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne.

Toksyczność ostra

Zatrucia ostre hydrazyną drogą inhalacyjną występują rzadko ze względu na jej intensywny amoniakalny zapach, stanowiący ostrzeżenie przed niebezpieczeństwem.

Opisano przypadek zatrucia hydrazyną w wyniku krótkiego narażenia inhalacyjnego. Młody mężczyzna był narażony na mieszaninę 70% hydrazyny i 30% wody w wyniku nieszczelności pojemnika w hangarze samolotowym. Narażenie trwało 10 min. 30 min później mężczyzna odczuwał niewielki ból głowy i nudności. 5 h później w badaniach laboratoryjnych wykazano niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (ASP) w surowicy. Najwyższe aktywności ALT i ASP, odpowiednio oko-

ło 230 i 100 U/l, stwierdzono między 4. a 6. dniem po wypadku. Po 28 dniach aktywność enzymów wróciła do normy (Kao i in. 2007). Obserwacja ta jest spójna z innym przypadkiem wpływu hydrazyny na czynność wątroby, gdzie zaburzenia czynności wątroby ustąpiły po 5 tygodniach podawania pirydoksyny (Kirklin i in. 1976).

W przypadku zatrucia hydrazyną drogą pokarmową stwierdzono skutki jej działania na: ośrodkowy układ nerwowy (OUN), układ oddechowy i żołądek. W wyniku połknięcia 20 ÷ 30 ml 6-procentowego wodnego roztworu hydrazyny wystąpiły: wymioty, osłabienie i nieregularny oddech. Skutki działania na OUN obejmowały: senność, ataksję i niepokój. W wyniku leczenia objawy te ustępowały po kilku dniach. Przejściowe objawy zaburzeń rytmu oddychania i pracy serca wydają się również skutkiem działania hydrazyny na

OUN (*Drews* i in. 1960; *Reid* 1965). Opisano przypadek połknięcia łyku hydrazyny przez 24-letniego mężczyznę. Obserwowane objawy kliniczne zatrucia obejmowały: dezorientację, niepokój i śpiączkę. W badaniach laboratoryjnych wykazano uszkodzenie wątroby (*Harati, Niakan* 1986).

Toksyczność przewlekła

Narażenie na hydrazynę często jest przyczyną zmian skórnych. Na podstawie piśmiennictwa Nordycka Grupa Ekspertów stwierdziła, że czysta hydrazyna jest substancją żrącą, rozcieńczone roztwory hydrazyny i jej soli działają drażniąco na skórę i błony śluzowe, a ponadto hydrazyna ma właściwości uczulające (SCOEL 2010).

W zakładzie produkującym siarczan hydrazyny u 5 pracowników stwierdzono objawy alergii kontaktowej na tę substancję, choć tylko 4 z nich miało kontakt z siarczanem hydrazyny w trakcie produkcji lub w laboratorium. Jeden z pracowników został uczulony, gdyż musiał przechodzić przez strefę produkcji (*Brandt* 1960).

Po wprowadzeniu w tym zakładzie nowego płynu do lutowania, zawierającego monochlorek hydrazyny, u 12 kobiet zatrudnionych przy lutowaniu stwierdzono objawy egzemy. U 6 z nich w teście z 1-procentowym siarczanem hydrazyny w wodzie otrzymano odczyn dodatni, natomiast u 30 osób z grupy kontrolnej wynik testu był ujemny (*Frost, Hjorth* 1959). U 35 z 70 pracowników zatrudnionych przy lutowaniu przebieg zmian na skórze twarzy i na nieosłoniętych częściach ramion pojawiły w okresie od 3 tygodni do kilku miesięcy (*Wheeler* i in. 1965). Objawy egzemy stwierdzano także po stosowaniu takich kosmetyków zawierających hydrazynę jak krem do opalania czy środek przeciw grzybiczy paznokci (SCOEL 2010).

Opisano jeden przypadek śmiertelnego zatrucia u pracownika narażonego na hydrazynę

raz w ciągu tygodnia, bez określenia godzin narażenia, przez 6 miesięcy. W wyniku symulacji określono stężenie hydrazyny na poziomie 0,071 mg/m³. Nie uwzględniono jednak możliwego wchłaniania przez skórę. Uzyskana w wyniku symulacji wartość nie może więc stanowić podstawy wnioskowania o zależności między narażeniem i jego skutkami. Po ostatnim narażeniu u pacjenta obserwowano: drżenia, biegunkę i wymioty. W trakcie hospitalizacji obserwowano: zapalenie spojówek, zapalenie jamy ustnej, dychawicę oskrzelową, ból w górnej części brzucha, żółtaczkę, tkliwą uciskowo i wyczuwalną wątrobę oraz czarne stolce. W wynikach badań laboratoryjnych wykazano podwyższone poziomy bilirubiny i kreatyniny we krwi oraz białka i erytrocytów w moczu. Osoba ta zmarła w 21. dniu po ostatnim narażeniu (*Sotaniemi* i in. 1971).

Siarczan hydrazyny był badany jako lek przeciwnowotworowy u ludzi. Leczą nim pacjentów z różnymi rodzajami rozsianych nowotworów, którzy nie reagowali na inne metody terapii przeciwnowotworowej. Pacjentom podawano siarczan hydrazyny w kapsułkach (od 1 do 3 kapsułek dziennie) w dawkach 360 mg/dzień i 120 mg/dzień przez 30 dni, w ciągu cyklu leczenia trwającego 60 dni (30 dni podawania leku, a następnie 30 dni bez leczenia). Obliczona dawka hydrazyny w przeliczeniu na dzień cyklu i na kilogram masy ciała wynosiła 2,57 mg/kg mc./dzień i 0,86 mg/kg mc./dzień przy założeniu masy ciała równej 70 kg (odpowiednio 360 mg/dzień/70 kg · 30 dni leczenia/60 dni cyklu oraz 120 mg/dzień/70 kg · 30 dni leczenia/60 dni cyklu). Spośród 225 pacjentów leczonych wysokimi dawkami leku u 22 wystąpiły nudności i wymioty, u 13 zawroty głowy a u 4 zapalenie wielonerwowe. Objawy te ustępowały po zmniejszeniu dawki do 120 mg/kg mc./dzień. Autorzy sugerują, że dawka 120 mg/kg mc./dzień (0,86 mg/kg mc./dzień) może stanowić wartość NOAEL (*Gershanovich* i in. 1981).

Podobne postępowanie stosowano w leczeniu

grupy pacjentów liczącej 740 osób. Całkowita dawka hydrazyny w 30 ÷ 40-dniowym cyklu leczenia wyniosła 5,4 ÷ 8,1 g. Pacjenci byli poddawani 2 ÷ 20 cyklom leczenia z 2 ÷ 6-tygodniowymi przerwami. Nudności i wymioty

wystąpiły u 5,6% pacjentów i, jak w przypadku opisywanego wcześniej badania (*Gershanovich* i in. 1981), objawy te ustąpiły po zmniejszeniu dawki do 120 mg/dzień (1,76 mg/kg mc./dzień cyklu), (*Filov* i in. 1995).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości LD₅₀ i LC₅₀ hydrazyny u różnych gatunków zwierząt, podanej w różny sposób, zamieszczono w tabeli 3. Objawy stwierdzane u zwierząt narażonych na letalne stężenia hydrazyny w powietrzu obejmowały: zaburzenia oddychania, drgawki kloniczno-toniczne,

kaszel i łzawienie, zaburzenia przewodnictwa nerwowego oraz obniżenie ciśnienia krwi. Po podaniu hydrazyny do przewodu pokarmowego występowały wymioty w następstwie podrażnienia błony śluzowej żołądka. W badaniach histopatologicznych stwierdzano stłuszczenia wątroby i nerek.

Tabela 3.

Mediana dawki i stężenia (LD₅₀ i LC₅₀) hydrazyny u różnych gatunków zwierząt, podanej w różny sposób (Merck Index 1983; EHC 1987; NTP 1991)

Droga podania	Gatunek	LD ₅₀
Dożołądkowa	szczur	60 mg/kg mc.
		90 mg/kg mc.
		80 ÷ 100 mg/kg mc.
		129 mg/kg mc.
		100 ÷ 200 mg/kg mc.
mysz	59 mg/kg mc.	
	80 mg/kg mc.	
	83 mg/kg mc.	
królik	55 mg/kg mc.	
	40 mg/kg mc.	
świnka morska	40 mg/kg mc.	
	40 mg/kg mc.	
Dootrzewnowa	szczur	59 mg/kg mc.
		64 mg/kg mc.
		74 mg/kg mc.
mysz	62 mg/kg mc.	
	156 mg/kg mc.	
	400 mg/kg mc.	
Dożylna	szczur	55 mg/kg mc.
		57 mg/kg mc.
	mysz	57 mg/kg mc.
		20 mg/kg mc.
	pies	20 mg/kg mc.
25 mg/kg mc.		

cd. tab. 3.

Droga podania	Gatunek	LD ₅₀
Domięśniowa	szczur	53 500 mg/kg mc.
	królik	38 500 mg/kg mc.
	pies	16 500 mg/kg mc.
Dermalna	królik	91 mg/kg mc. 225 ÷ 290 mg/kg mc.
	świnka morska	190 mg/kg mc.
Inhalacyjna	szczur	4,2 mg/l (1 h)
		130 mg/m ³ (2 h)
		750 mg/m ³ (4 h)
	mysz	570 ppm (4 h)
		890 ÷ 1000 ppm (4 h)
		320 mg/m ³ (4 h) 330 mg/m ³ (4 h) 1.000 mg/m ³ (2 h) 252 ppm (4 h)

Podjęto próbę określenia zależności dawka-skutek po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu roztworu wodzianu hydrazyny w wodzie. Grupom szczurów liczącym po 5 zwierząt podawano dawki wodzianu hydrazyny 10 ÷ 60 mg/kg mc. i prowadzono obserwację przez 24 h. Wodzian hydrazyny powodował zależny od dawki wzrost stężenia triglicerydów w wątrobie, wzrost masy wątroby, a także zmniejszenie poziomów glutationu w wątrobie. Dawka progowa dla toksycznego działania wodzianu hydrazyny wynosi około 10 mg/kg mc., a optymalny skutek działania był widoczny po podaniu dawki 40 mg/kg mc. Skutki działania hydrazyny na masę wątroby i poziom glutationu były wykrywalne w ciągu 30 min od podania, a wzrost poziomu triglicerydów obserwowano po 40 min od podania. Po upływie 24 h od podania wodzianu hydrazyny w dawce 60 mg/kg mc. poziom zredukowanego glutationu wynosił około 50% wartości w grupie kontrolnej a poziom triglicerydów był 7 razy większy niż w grupie kontrolnej (Timbrell i in. 1982).

Toksyczność podprzewlekle i przewlekle

Narażenie drogą pokarmową i dootrzewnowo

Grupom szczurów Sprague Dawley liczącym po 25 zwierząt podawano hydrazynę w postaci wolnej zasady dootrzewnowo w dawkach odpowiednio 10 lub 20 mg/kg mc. 5 razy w tygodniu przez 5 tygodni. Grupa kontrolna liczyła 15 zwierząt. Liczba zwierząt, które padły, wzrosła po dawce 20 mg/kg mc.; 10 z 25 szczurów padło po 8 ÷ 21 podaniach. Masa ciała zwierząt uległa zmniejszeniu zależnie od dawki i wynosiła odpowiednio 4,4 i 25,7% masy początkowej po 10 dniach podawania dawek hydrazyny odpowiednio 10 lub 20 mg/kg mc. W grupie, która otrzymywała większą dawkę hydrazyny, obserwowano osłabienie i senność, a u 2 szczurów wystąpiły drgawki. W wynikach badań patologicznych ujawniono obrzęk płuc i niewielkie stłuszczenie wątroby u 7 szczurów. W obu grupach maksymalne obniżenie hematokrytu wystąpiło po 13 podaniach (Patrick, Back 1965).

W tym samym badaniu podawano hydrazynę 12 małpom Rhesus dootrzewnowo 5 razy w tygodniu. 6 małpom podawano dawkę

hydrazyny 5 mg/kg mc. przez 4 tygodnie; 2 z nich otrzymały następnie 8 dawek po 10 mg/kg mc. i kolejno 4 ÷ 5 dawek po 20 mg/kg mc. Grupie 6 małą podano dawkę hydrazyny 20 mg/kg mc. 4 do 5 razy. Grupa kontrolna liczyła 10 małą. Żadna z małą nie padła, ale u wszystkich wystąpiło zmniejszenie masy ciała. U zwierząt, którym podano dawkę hydrazyny 20 mg/kg mc. obserwowano: osłabienie, senność i wymioty. U jednej małą wystąpiły drgawki. Po podaniu dawki hydrazyny 20 mg/kg mc. stwierdzono zmiany stłuszczeniowe w: wątrobie, sercu, mięśniach i w kanalikach proksymalnych nerki. Hematokryt i stężenie hemoglobiny uległy zmniejszeniu po mniejszej dawce hydrazyny (tylko po tej dawce badano te parametry), (*Patrick, Back 1965*).

Samcom złotego chomika syryjskiego (grupom 25 ÷ 43 zwierząt) podawano siarczan hydrazyny w wodzie o stężeniach: 0; 170; 340 lub 510 mg/l przez 21 miesięcy. Dawki przeliczone na wolną aminę wyniosły: 0; 4,2; 6,7 lub 9,8 mg/kg mc./dzień. W każdej grupie 3 zwierzęta były zabijane po: 6, 12, 14, 16, 18, 20 i 21 miesiącach. Skrócenie czasu przeżycia wystąpiło we wszystkich badanych grupach w porównaniu z grupą kontrolną. Czas przeżycia po 21 miesiącach narażenia wyniósł około: 70, 40 i < 10% w grupach, które otrzymywały dawki hydrazyny odpowiednio: 4,2; 6,7 lub 9,8 mg/kg mc./dzień. W badaniach histopatologicznych wykazano takie zmiany w wątrobie jak: makrocytoza, wtręty wewnątrzkomórkowe i rozrost przewodów żółciowych, po 14 miesiącach podawania zwierzętom dawki hydrazyny 9,8 mg/kg mc./dzień i po 16 miesiącach podawania dawki 6,7 mg/kg mc./dzień. Brak było zależności dawka-odpowiedź. Skutki działania hydrazyny na wątrobę obserwowano u chomików po narażeniu na największe dawki 6,7 lub 9,8 mg/kg mc./dzień. Jednakże najmniejsza dawka (4,2 mg/kg mc./dzień) powodowała widoczne kliniczne skutki działania toksycznego hydrazyny (*frank effect level*, FEL) w postaci zwiększenia liczby zwierząt, które padły, we

wszystkich badanych grupach. Na podstawie wyników tego badania nie określono wartości NOAEL (*Fitzgerald, Shank 1996*).

Przeprowadzono badania wpływu hydrazyny na myszy (50 w każdej grupie), którym przez 2 lata podawano związek w wodzie. Stężenia hydrazyny w postaci hydratu w wodzie wynosiły: 0; 20; 10 lub 50 mg/l. Obliczone dawki hydratu hydrazyny przy stężeniu w wodzie 2 mg/l wyniosły 0,47 mg/kg mc./dzień dla samców oraz 0,48 mg/kg mc./dzień dla samic, a przy stężeniu 10 mg/l 2,4 mg/kg mc./dzień dla samców i samic. Przy stężeniu 50 mg/l obliczone dzienne dawki wyniosły 5 mg/kg mc./dzień dla samców i 6 mg/kg mc./dzień dla samic. Badano łącznie 52 zmiany mikroskopowe i histopatologiczne. U samic i samców otrzymujących największą dawkę wystąpiły widoczne kliniczne objawy działania toksycznego hydrazyny (zmierzwiłone futro, zmniejszona witalność, zmniejszenie masy ciała). Nie obserwowano tego typu objawów w grupach o mniejszym narażeniu. W badaniach histopatologicznych nie wykazano zmian związanych z narażeniem. Autorzy zaproponowali wartości LOAEL 5 mg/kg mc./dzień oraz wartość NOAEL 2,4 mg/kg mc./dzień na podstawie klinicznych objawów działania toksycznego związku (*Steinhoff i in. 1990*).

Podawano chomikom siarczan hydrazyny w wodzie pitnej przez 2 lata. Stężenia siarczanu hydrazyny w wodzie wynosiły: 170, 340 lub 510 mg/l. Obliczone średnie dawki hydrazyny (wolnej aminy) wynosiły odpowiednio: 4,6; 8,3; lub 10,3 mg kg/dzień. Zwierzęta w grupie kontrolnej otrzymywały wodę destylowaną. Masa ciała zwierząt uległa zmniejszeniu, w porównaniu z masą zwierząt w grupie kontrolnej, tylko w ciągu pierwszych tygodni eksperymentu. Okres przeżycia zwierząt ulegał skróceniu w trakcie badania. Brak było istotnych uszkodzeń wątroby u zwierząt zabitych po 12 miesiącach ekspozycji. Po 18 miesiącach stwierdzono jednak rozległą, zależną od dawki, martwicę, przerost i guzowaty rozrost wątroby. Po 2 latach

stwierdzono rozległe zwyrodnienie tkanki wątrobowej (Bosan i in. 1987).

Narażenie drogą inhalacyjną

Poddano 6-miesięcznemu narażeniu inhalacyjnemu na hydrazynę w postaci wolnej zasady samce szczura Sprague-Dawley (50 zwierząt w grupie), samice myszy ICR (40 zwierząt w grupie), samce psa Beagle (8 zwierząt w grupie) i samice małpy Rhesus (4 zwierzęta w grupie).

Zwierzęta poddawano narażeniu na hydrazynę o stężeniach: 0; 0,26 lub 1,3 mg/m³ w sposób ciągły przez 6 miesięcy lub o stężeniach: 0; 1,3 lub 6,5 mg/m³ przez 6 h dziennie, 5 razy w tygodniu. Wykonywano pomiary 23 wskaźników z zakresu hematologii i chemii klinicznej.

Okres przeżycia szczurów narażanych nie uległ skróceniu. Na podstawie wyników badań nie stwierdzono zmian z zakresu chemii klinicznej i hematologii czy masy narządów ani istotnych zmian histopatologicznych u szczurów narażanych na związek o stężeniach 0,26 lub 1,3 mg/m³. Przewlekłe zapalenie płuc wystąpiło u 19 z 30 szczurów narażanych na związek o stężeniu 6,5 mg/m³, jednak nie wykluczono możliwości wystąpienia zakażenia bakteryjnego. Kliniczne objawy działania toksycznego hydrazyny u myszy obejmowały śpiączkę oraz zmierzwione, zażółcone futro. Na podstawie wyników przeprowadzonych po zakończeniu 6-miesięcznego narażenia badań patologicznych narażanych myszy stwierdzono zmiany stłuszczeniowe wątroby od umiarkowanych do poważnych. Takie, niewielkie do umiarkowanych, zmiany hematologiczne, jak: zmniejszenie: hematokrytu, stężenia hemoglobiny i liczby krwinek czerwonych oraz stłuszczenie wątroby stwierdzono u psów narażanych na hydrazynę o stężeniach 1,3 mg/m³ w sposób ciągły lub 1,16 mg/m³ przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu (stężenie 1,16 mg/m³ wynika z przeliczenia wartości 6,5 mg/m³ na ekspozycję ciągłą),

(Haun, Kinkehead 1973).

Przeprowadzono badania działania toksycznego i rakotwórczego hydrazyny w postaci wolnej aminy. Narażenie było prowadzone drogą inhalacyjną, a model narażenia odpowiadał narażeniu w środowisku pracy.

Badaniu poddano samce i samice szczura Fisher 344, samice myszy C57BL/6, samce złotego chomika syryjskiego oraz 6-miesięczne samce i samice psów rasy Beagle. Wszystkie gryzonie na początku badania były w wieku 7 tygodni.

Szczury były narażane na hydrazynę o stężeniach 0,066 ÷ 6,66 mg/m³ a chomiki na związek o stężeniach 0,332 ÷ 6,66 mg/m³. Badanie prowadzono przez rok (6 h dziennie, 5 dni w tygodniu). Obserwacja po zakończeniu eksperymentu wynosiła 12 miesięcy dla chomików, 15 miesięcy dla myszy i 18 miesięcy dla szczurów. Psy obserwowano przez 38 miesięcy po zakończeniu narażenia.

U samców i samic szczura główne skutki działania obejmowały zmiany w górnych drogach oddechowych w wyniku narażenia na hydrazynę o stężeniu 6,6 mg/m³ (tabela 4.). Głównym skutkiem działania hydrazyny u chomików (tabela 5.) była skrobiawica stwierdzana w wątrobie, nerkach, tarczycy i nadnerczach. Skrobiawica występowała z dużą częstością u zwierząt grupie kontrolnej, lecz w grupach narażonych odsetek zwierząt ze skrobiawicą był istotnie większy, co świadczy o zależności dawka-odpowiedź. Zwiększona była także w sposób istotny częstość występowania hemosyderozy i rozrostu przewodów żółciowych, co również świadczy o zależności dawka-odpowiedź. U myszy nie odnotowano toksycznych skutków działania hydrazyny (Vernot i in. 1985).

Tabela 4.
Częstość występowania skutków toksycznego działania hydrazyny u samic i samców szczura (w procentach)
w zależności od stężenia hydrazyny w powietrzu (Vernot i in. 1985)

Skutki działania	Grupa kontrolna	0,066 mg/m ³	0,332 mg/m ³	1,332 mg/m ³	6,66 mg/m ³
Jama nosowa:					
- metaplasja komórek płaskonabłonkowych					
• samce	24/146 (16)	19/06 (20)	24/94 (26)	25/97 (26)	47/99 (47) ^a
• samice	28/145 (19)	18/97 (19)	23/98 (23)	24/94 (26)	28/95 (25)
- rozrost nabłonka					
• samce	4/146 (3)	9/96 (9)	3/94 (3)	4/97 (4)	21/99 (21) ^a
• samice	3/145 (2)	2/97 (2)	4/98 (4)	5/94 (5)	9/59 (9) ^b
Krtka:					
- metaplasja komórek płaskonabłonkowych					
• samce	2/141 (1)	2/95 (2)	2/91 (2)	3/91 (3)	18/92 (20) ^a
• samice	6/138 (4)	2/91 (2)	2/91 (2)	4/91 (4)	14/91 (15) ^a
- zapalenie					
• samce	14/141 (9)	42/95 (44)	7/91 (8)	14/91 (15)	72/92 (78) ^a
• samice	22/138 (16)	11/91 (12)	4/91 (4)	10/91 (11)	48/91 (52) ^a
Tchawica:					
- metaplasja komórek płaskonabłonkowych					
• samce	0/145 (0)	0/145 (0)	0/98 (0)	0/95 (0)	10/97 (10) ^a
• samice	0/147 (0)	0/147 (0)	0/97 (0)	0/95 (0)	6/9 (6) ^a
- zapalenie					
• samce	5/145 (3)	5/145 (3)	2/98 (2)	2/95 (2)	52/97 (54) ^a
• samice	0/147 (0)	0/147 (0)	1/97 (1)	4/95 (4) ^b	29/98 (30) ^a
Węzły chłonne:					
- rozrost					
• samce	4/149 (3)	5/99 (5)	3/99 (3)	5/98 (5)	5/99 (5)
• samice	3/147 (2)	2/97 (2)	4/100 (4)	3/97 (3)	11/98 (11)
Wątroba:					
- ogniskowe zmiany komórkowe					
• samce	58/149 (39)	39/99 (39)	40/99 (40)	41/99 (41)	42/99 (42)
• samice	57/147 (39)	42/97 (43)	36/100 (36)	58/97 (60) ^a	64/9
Zapalenie śluzówki macicy	8/147 (5)	5/97 (5)	0/100 (0)	6/97 (6)	21/98 (21) ^a
Zapalenie jajowodu	0/147 (0)	0/97 (0)	0/100 (0)	1/97 (1)	20/98 (20) ^a
Zanik jajników	15/147 (10)	13/97 (13)	3/100 (0)	15/97 (15)	22/98 (22) ^b

Objaśnienia:

^a $p < 0,01$ w stosunku do grupy kontrolnej.

^b $p < 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej.

Tabela 5.

Częstość występowania skutków działania toksycznego hydrazyny (w procentach) u samców chomika syryjskiego narażanych drogą inhalacyjną w zależności od stężenia hydrazyny (Vernot i in. 1985)

Narząd, skutek działania	Grupa kontrolna	0,332 mg/m ³	1,332 mg/m ³	6,66 mg/m ³
Wątroba:				
- skrobiawica	42/180 (23)	67/100 (42) ^a	68/148 (46) ^a	79/159 (50) ^a
- hemosyderoza	42/180 (23)	63/160 (39) ^a	77/148 (52) ^a	94/159 (59) ^a
- rozrost przewodów żółciowych	14/180 (8)	31/160 (19) ^a	28/148 (19) ^b	44/159 (28) ^a
- torbiel przewodu żółciowego	45/180 (25)	45/160 (28)	42/148 (28)	55/159 (35) ^b
Śledziona:				
- skrobiawica	39/160 (24)	39/129 (30)	57/130 (44) ^a	60/138 (44) ^a
Węzły chłonne:				
- zapalenie węzłów chłonnych	6/167 (4)	13/143 (9) ^b	17/140 (12) ^a	16/146 (11) ^a
Nerki:				
- skrobiawica śródmiąższowa	15/179 (8)	19/164 (12)	21/145 (15)	28/160 (18) ^a
- skrobiawica kłębuszkowa	39/179 (22)	53/164 (32) ^b	67/145 (46) ^a	77/160 (48) ^a
- mineralizacja	55/179 (31)	78/164 (48) ^a	51/145 (35)	82/160 (51) ^a
Tarczycza:				
- skrobiawica	9/155 (6)	20/117 (17) ^a	11/127 (9)	22/137 (16) ^a
Nadnercza:				
- skrobiawica	38/177 (22)	49/155 (32) ^b	52/141 (37) ^a	76/153 (50) ^a
- zwyrodnienie	25/177 (14)	29/155 (19)	26/141 (18)	34/153 (22) ^b
Jądra:				
- zanik starczy	33/185 (18)	41/160 (26)	40/149 (27) ^b	55/159 (35) ^a
- asparmatogeneza	27/185 (15)	20/160 (13)	18/149 (12)	36/159 (23) ^b
- hyposparmatogeneza	33/185 (18)	35/160 (22)	38/149 (26)	41/159 (26)

Objaśnienia:

^a $p \leq 0,01$ w stosunku do grupy kontrolnej.

^b $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Hydrazyna działa mutagennie i genotoksycznie, co potwierdzono na podstawie wyników licznych testów przeprowadzonych na bakteriach i komórkach zwierząt w warunkach in vitro i in vivo.

Działanie mutagenne hydrazyny wykazano po podaniu zarówno wolnej aminy, jak i takich związków jak: siarczan, wodzian czy chlorowodorek. Hydrazyna powodowała mutacje powrotne u bakterii *Salmonella Typhimurium* (Kimball 1977; Anderson, Styles 1978; Mc Mahon i in. 1979; Tosk i in. 1979; Parodi

i in. 1981; Rogan i in. 1982) i *Escherichia Coli* (Mc Mahon i in. 1979; Von Wright, Tikkanen 1980). W części przypadków aktywacja mikrosomalna była niezbędna do osiągnięcia pozytywnych wyników (Gupta, Goldstein 1981; Perry, Thomson 1981). W większości przypadków skutek uzyskiwano zarówno z aktywacją, jak i bez aktywacji mikrosomalnej, przy czym w jednych przypadkach skutek był silniejszy z aktywacją, a w innych bez aktywacji (EHC 1987).

Hydrazyna powodowała pęknięcia pojedynczych nici DNA w hepatocytach szczura w badaniach w warunkach in vitro (Sin i in. 1983)

oraz w wątrobie i płucach myszy po dootrzewnym podaniu wodzianu hydrazyny (*Parodi i in.* 1981). Wymiana chromatyd siostrzanych miała miejsce w wyniku działania hydrazyny w warunkach *in vitro* na komórki V-79 chomika chińskiego (*Speit i in.* 1980), komórki jajnika chomika chińskiego (*Mac Rae, Stich* 1979) i komórki płuc chomika chińskiego (*Baker i in.* 1983).

Nie stwierdzono nieplanowej syntezy DNA w komórkach rozrodczych myszy po 16 dniach od 5-dniowego narażenia na dawki dichlorowodoru hydrazyny do 120 mg/kg mc./dzień (*Sotomayer i in.* 1982). Aberracje chromosomowe wystąpiły w komórkach szpiku szczurów ($4,12 \pm 0,65$ versus $2,48 \pm 0,46$ w grupie kontrolnej) u zwierząt narażanych drogą inhalacyjną na hydrazynę o stężeniu 0,85 mg/m³ przez 4 miesiące (5 h/dzień, 5 dni w tygodniu), (*Duamin i in.* 1984).

Hydrazyna jest uznawana za pośredni czynnik genotoksyczny. Podanie hydrazyny gryzoniom powodowało tworzenie N7-metyloguaniny i O6-metyloguaniny w DNA wątroby. Możliwy mechanizm metylacji obejmuje reakcję hydrazyny z endogennym formaldehydem, co w rezultacie prowadzi do powstania hydrazonego formaldehydu, który może być metabolizowany do silnego czynnika metylującego, diazometanu (*Becker i in.* 1981; *Bosan, Shank* 1983; *Bosan i in.* 1986).

Van Delft i in. (1997) zbadali proces metylacji DNA. Indukcję N7- i O6-metyloguaniny badano w wątrobie szczura 16 h po podaniu różnych dawek hydrazyny. Stwierdzono zależną od dawki indukcję metylacji N7-guaniny u szczurów. Podanie do przewodu pokarmowego 0,1 ÷ 10 mg hydrazyny/kg mc. powodowało wzrost o 1,1 ÷ 1,3 do 39 ÷ 45 N7-metyloguaniny na 106 nukleotydów. Po podaniu hydrazyny w mniejszych dawkach obserwowano stały poziom produktów metylacji w grupie kontrolnej. W badanej grupie nie stwierdzono zwiększenia poziomu O6-metyloguaniny po podaniu hydrazyny w dawkach poniżej 0,2 mg/kg. Po po-

daniu hydrazyny w dawkach 0,29 ÷ 10 mg/kg obserwowano wzrost ilości O6-metyloguaniny z 0,29 do 134/109 nukleotydów.

Wydaje się, że działanie genotoksyczne hydrazyny, oparte na mechanizmie pośrednim, może się charakteryzować występowaniem progu działania przy niskim poziomie narażenia, gdy indukowana przez hydrazynę metylacja DNA jest nieistotna w porównaniu do podstawowego poziomu metylacji w ustroju (SCOEL 2010).

Bosan i Shank (1983) zaproponowali mechanizm pośredniej metylacji DNA wywołanej narażeniem na hydrazynę. Reakcja hydrazyny z formaldehydem pochodzenia endogennego prowadzi do powstania hydrazonego formaldehydu, który może być metabolizowany do silnie metylującego czynnika – diazometanu.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

Na podstawie wyników badania epidemiologicznego przeprowadzonego w grupie (n = 427) osób zawodowo narażonych na nieokreślone stężenia hydrazyny w powietrzu nie uzyskano dowodów działania rakotwórczego (*Wald i in.* 1984). Okres obserwacji był jednak krótki.

Kolejna obserwacja tej grupy mężczyzn, zatrudnionych w zakładzie produkującym hydrazynę przynajmniej przez 6 miesięcy w latach 1945-1971, była prowadzona do 1992 r. (*Morris i in.* 1995). Obserwacją objęto 95% uczestników. Na podstawie danych o przebiegu zatrudnienia 78 pracowników zakwalifikowano do grupy o największym narażeniu ($1,3 \div 13$ mg/m³), a pozostałych 375 do grupy o umiarkowanym lub małym narażeniu ($< 1,3$ mg/m³). W całej badanej grupie nie stwierdzono zwiększenia umieralności z wszystkich przyczyn (86 przypadków zgonów; SMR 0,8) lub z powodu nowotworów: płuca (8 zgonów; SMR 0,7), przewodu pokarmowego (9 zgonów; SMR 1,0) i innych nowotworów (8 zgonów; SMR 0,8). Po ograniczeniu oceny do grupy

o największym narażeniu na hydrazynę wskaźnik SMR dla zgonów z wszystkich przyczyn wyniósł 0,7, a dla nowotworów płuca 1,1. Żadna z wartości SMR nie była istotnie różna od 1,0.

Przeprowadzono badanie retrospektywne 6107 pracowników przemysłu lotniczego w celu sprawdzenia, czy narażenie na paliwa zawierające hydrazynę w trakcie napełniania i testowania silników raketowych wpływa na śmiertelność z powodu nowotworów. Dokonano oceny wyników metodą analizy regresji logistycznej i uwzględniono wpływ czynników zakłócających. Ryzyko względne umieralności z powodu raka płuca u osób narażonych na hydrazynę w stosunku do nienarażonych, z tego samego zakładu, wynosiło od 1,68 (95-procentowy przedział ufności $1,12 \div 2,52$) do 2,1 (95-procentowy przedział ufności $1,36 \div 3,25$) w zależności od przyjętego progu długości zatrudnienia (6 lub 24 miesiące) i okresu latencji (0 ÷ 15 lat). Autorzy uważają, że narażenie na hydrazynę w trakcie obsługi rakiet może powodować wzrost ryzyka zgonu z powodu raka płuca, lecz badanie powinno być powtórzone z udziałem innej populacji (*Ritz i in.* 1999).

Ritz i in. (2006) w kolejnym badaniu tej samej populacji wydłużyli okres badania. Objął on lata 1994-2001. Narażenie na hydrazynę było powiązane z występowaniem raka płuc. Ryzyko względne występowania raka u osób o narażonych na hydrazynę w dużym stopniu w stosunku do osób narażonych w małym stopniu, z przyjęciem 20 letniego okresu latencji, wyniosło 2,5 (95-procentowy przedział ufności $1,3 \div 4,9$). Dla raka przewodu pokarmowego stosunek ten wyniósł 2,2 (95-procentowy przedział ufności $1,0 \div 4,6$). Tak jak w poprzednim badaniu autorzy sugerują, że narażenie na hydrazynę zwiększa ryzyko raka płuc oraz, po raz pierwszy, ryzyko raka przewodu pokarmowego.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Dawniejsze badania nad działaniem rakotwórczym hydrazyny na zwierzęta w większości nie odpowiadają współczesnym wymaganiom ze

względu na stosowanie bardzo dużych dawek, przekraczających wartości maksymalnego stężenia tolerowanego (MTC) w wodzie czy maksymalnej dawki tolerowanej (MTD). Także liczba zwierząt oraz grup badanych była zbyt mała. Badania były prowadzone głównie ze względu na to, że hydrazyna jest metabolitem izoniazydu, leku powszechnie stosowanego do leczenia gruźlicy.

Trzem szczepom myszy Swiss (50 samic i 50 samców), AKR (40 samic i 40 samców) i C3H (40 samic i 41 samców) podawano siarczan hydrazyny (HS) w wodzie pitnej przez okres całego życia. Stężenie HS w wodzie wynosiło 0,012%. Obliczone pobranie dzienne HS wyniosło 0,65 mg oraz 0,74 mg odpowiednio dla samic i samców szczepu Swiss; 0,63 mg dla obu płci szczepu AKR oraz 0,84 lub 0,98 dla samic i samców szczepu C3H. Przy przyjęciu masy ciała myszy równej 25 g, dawki HS w miligramach na kilogram masy ciała (w przeliczeniu na hydrazynę) wyniosły odpowiednio: 26 (6,5) i 30 (7,5) dla samic i samców szczepu Swiss; 25 (6,25) dla samców i samic szczepu AKR oraz 33 (8,25) i 39 (8,25) dla samic i samców szczepu C3H. U myszy Swiss nowotwory płuc stwierdzono u 48% samic i 50% samców w grupie badanej i u 14% samic i 10% samców w grupie kontrolnej. U myszy AKR odsetek złośliwych chłoniaków był większy w grupie kontrolnej (96%) niż w grupach samic (82%) i samców (75%), które otrzymywały HS. U myszy C3H podawanie HS powodowało zmniejszenie częstości występowania gruczolakoraka sutka o 37,5% w grupie badanej i o 76% w grupie kontrolnej. Istotną wadę omawianej pracy stanowi zastosowanie tylko jednego stężenia HS w wodzie pitnej, co z założenia uniemożliwia wykorzystanie wyników do oceny zależności dawka-odpowiedź (*Toth* 1969).

Grupom myszy CBA, samcom i samicom, podawano wodny roztwór HS. Grupa kontrolna (grupa 1) liczyła 30 samców i 29 samic. Pozostałym grupom podawano HS dożyłkowo sondą w dawkach dziennych: grupa 2

(25 samców, 24 samice) – 1,3 mg; grupa 3 (25 samców, 24 samice) – 0,56 mg; grupa 4 (25 samców, 25 samic) – 0,28 mg i grupa 5 (26 samców, 25 samic) – 0,14 mg. Przyjęto jako masę myszy 25 g. Odpowiadało to dawkom HS (wolnej aminy) w mg/kg mc. w kolejnych grupach: grupa 2 – 52 (13); grupa 3 – 22,4 (5,8); grupa 4 – 11,2 (2,8) i grupa 5 – 5,6 (1,4). Podawanie rozpoczęto myszom w wieku 8 tygodni. Całkowita liczba podań wyniosła 150. W grupie kontrolnej nowotwory wątroby stwierdzono u 10% samców i 3,4% samic. W grupie 2 odsetek nowotworów wątroby wyniósł 60% u samców i 62,5% u samic, w grupie 3 odpowiednie wartości wynosiły 48% u samców i 66% u samic, a w grupie 4 – 28% u samców i 8% u samic. W grupie 5 podawanie HS nie spowodowało wzrostu liczby nowotworów. Wykazano istnienie zależności dawka-odpowiedź przy progu działania rzędu 5,6 mg HS (1,4 mg hydrazyny/kg mc./dzień), (*Biancifiiori* 1970).

Steinhoff i Mohr (1988) podawali szczurom (50 samców i 50 samic w grupie, tak samo liczna była grupa kontrolna) hydrat hydrazyny w wodzie, o stężeniach 2 mg/l, 10 mg/l lub 50 mg/l. Obliczone dawki wynosiły, dla stężenia 50 mg/l, 5 mg/kg mc./dzień u samców i 6 mg/kg mc./dzień dla samic. Dla grup, którym podawano wodę o niższych stężeniach hydrazyny (2 lub 10 mg/l), obliczone dawki wynosiły odpowiednio 0,47 oraz 2,4 mg/kg mc./dzień dla samców oraz 0,48 i 2,4 mg/kg mc./dzień dla samic. Zwierzęta narażano przez cały okres życia. Ocenie histopatologicznej poddano 37 narządów i tkanek.

Tylko szczury otrzymujące roztwór o najwyższym stężeniu hydrazyny (50 mg/l) różniły się istotnie wyglądem i zachowaniem od grupy kontrolnej (zmniejszoną masą ciała, zmierzwionym futrem i obniżoną witalnością). W związku z tym stężenie hydrazyny w wodzie wynoszące 10 mg/l uznano za maksymalne stężenie tolerowane. Średni czas przeżycia zwierząt wyniósł 915 dni. Badania histopatologiczne wykonano

u 395 z 400 szczurów. W grupie kontrolnej nie stwierdzono nowotworów. Stwierdzono następujące nowotwory w grupach otrzymujących hydrazynę o stężeniach: 2 mg/l – 2 nowotwory (2%): gruczolak wątrobowokomórkowy, naczynek krwionośny; 10 mg/l – 3 nowotwory (3%): gruczolak wątrobowokomórkowy, rak wątrobowokomórkowy, gruczolak żółciowy; 50 mg/l – 14 nowotworów (14,6%): 8 gruczolaków wątrobowokomórkowych, 2 raki wątrobowokomórkowe, 1 rak marski i 3 gruczolaki żółciowe. Działanie rakotwórcze hydrazyny miało miejsce jedynie po podaniu hydrazyny w wodzie o stężeniu toksycznym 50 mg/l. Pierwszy nowotwór wykryto u szczura, który padł po 686 dniach eksperymentu. Wszystkie nowotwory były małe (< 1g) i w większości były to nowotwory łagodne. Według autorów wskazuje to na słabe działanie kancerogenne hydrazyny nawet po całożyciowym podawaniu w wodzie o stężeniu toksycznym. Po podaniu hydrazyny w wodzie o stężeniu, które można przyjąć za maksymalne stężenie tolerowane (10 mg/l), nie stwierdzono skutków działania kancerogennego (*Steinhoff, Mohr* 1988).

Vernot i in. (1985) przeprowadzili badanie, w którym narażano szczury na wolną aminę drogą inhalacyjną. Wyniki są niezwykle istotne ze względu na drogę podania oraz zastosowanie modelu narażenia zbliżonego do narażenia ludzi w środowisku pracy. Warunki prowadzenia eksperymentu opisano szczegółowo we wcześniejszej części tego artykułu, w rozdziale: „Działanie toksyczne na zwierzęta” („Narażenie drogą inhalacyjną”). Wyniki dotyczące częstości występowania nowotworów u szczurów przedstawiono w tabeli 6. Zależność między stężeniem hydrazyny w powietrzu a częstością występowania skutku działania jest raczej nietypowa. Większość skutków występowała dopiero przy największym stężeniu hydrazyny – 6,66 mg/m³. Istotne statystycznie różnice występują jedynie w przypadku polipów gruczolakowatych jamy nosowej u samic i samców w wyniku narażenia na

największe stężenie hydrazyny – 6,66 mg/m³ – oraz, dodatkowo, w przypadku polipów kosmkowych jamy nosowej u samców po narażeniu na stężenie 1,33 mg/m³. Po narażeniu na hydrazynę o stężeniu 6,66 mg/m³ miał miejsce także istotny wzrost liczby przypadków gruczolaka tarczycy u samców.

Tabela 6.
Częstość występowania nowotworów u szczurów narażanych na hydrazynę drogą inhalacyjną (Vernot i in. 1985)

Płeć/rodzaj nowotworu	Grupa kontrolna	6,66 mg/m ³	0,332 mg/m ³	1,332 mg/m ³	6,66 mg/m ³
Samice:					
- polipy gruczolakowate jamy nosowej	0/145	2/97	0/98	2/94	28/95 ^a
- polipy kosmkowe jamy nosowej	0/145	0/97	0/98	2/94	2/97
- gruczolakorak jamy nosowej	0/145	1/97	0/98	2/94	3/95
- brodawczak komórek płaskonabłonkowych jamy nosowej	0/145	0/97	0/98	0/94	3/95
- rak komórek płaskonabłonkowych jamy nosowej	0/145	0/97	0/98	0/94	3/95
- gruczolak oskrzela	0/145	0/97	0/98	0/94	1/95
Samce:					
- polipy gruczolakowate jamy nosowej	0/146	2/96	1/94	9/97 ^a	58/98 ^a
- polipy kosmkowe jamy nosowej	0/146	0/96	0/94	1/97	12/98 ^a
- gruczolakorak jamy nosowej	0/146	1/96	0/94	0,97	0/98
- brodawczak komórek płaskonabłonkowych jamy nosowej	0/146	0/96	0/94	0/97	3/98
- rak komórek płaskonabłonkowych jamy nosowej	0/146	0/96	0/94	1/97	2/98
- gruczolak oskrzela	0/146	0/96	0/94	0/97	3/98
- gruczolak tarczycy	7/146	6/96	5/94	9/97	13/98 ^b

Objaśnienia:

^a $p \leq 0,01$ w stosunku do grupy kontrolnej.

^b $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej.

Podawano chomikom HS w wodzie pitnej o stężeniach 170, 340 lub 510 mg/l przez 2 lata. Odpowiada to dawkom wolnej zasady wynoszącym odpowiednio: 4,6; 8,3 i 10,3 mg/kg mc./dzień. Przypadki raka wątrobowokomórkowego stwierdzono u chomików po 78 tygodniach ekspozycji, po podaniu największej dawki. Częstość występowania nowotworów wątroby była zależna od dawki hydrazyny i wyniosła 32% u chomików otrzymujących największą dawkę 10,3 mg/kg mc./dzień i 12% u chomików otrzymujących dawkę hydrazyny 8,3 mg/kg mc./dzień. W grupie zwierząt, które otrzymywały hydrazynę w dawce 4,6 mg/kg mc./dzień, nie stwierdzono obecności nowotworów (Bosan i in. 1987).

Według IRIS (2014) ryzyko jednostkowe wystąpienia dodatkowego nowotworu (*inhalation unit risk*) w okresie całego życia, w wyniku ciągłego narażenia drogą inhalacyjną na hydrazynę o stężeniu 1 g/m³, wynosi $4,9 \cdot 10^{-3}$, z zastrzeżeniem, że wartość ta nie powinna być stosowana, gdy stężenia hydrazyny są większe niż 2 µg/m³. Ryzyko oszacowano za pomocą wielostopniowego modelu liniowego na podstawie danych uzyskanych w wyniku narażenia drogą inhalacyjną szczurów F344 (samców). Przyjęto slope factor $1.7E + 1$ mg/kg/dzień (Mac Ewen i in. 1981). Jako skutek przyjęto gruczolaki i gruczolakoraki jamy nosowej. Warunki prowadzenia eksperymentu i uzyskane wyniki zostały także zamieszczone w pracy Vernot i in. (1985), (tabela 7.).

Tabela 7.
Podstawowe wartości ryzyka jednostkowego (IRIS 2014)

Stężenie w powietrzu (mg/m ³)	Dawka równoważna dla człowieka (mg/kg m. c./dzień)	Częstość występowania nowotworów
0,00	0,00	0/149
1,33	0,01	11/98
6,66	0,05	72/98

Stężenia hydrazyny dla określonych poziomów ryzyka wynoszą:

- 10⁻⁴ (1 przypadek dodatkowego nowotworu na 10 000): 2 · 10⁻² µg/m³
- 10⁻⁵ (1 przypadek dodatkowego nowotworu na 100 000): 2 · 10⁻³ µg/m³
- 10⁻⁶ (1 przypadek dodatkowego nowotworu na 1 000 000): 2 · 10⁻⁴ µg/m³.

Unia Europejska zaliczyła hydrazynę do grupy substancji rakotwórczych kat. 1.B z przypisanym zwrotem określającym rodzaj zagrożenia H350 – „Może powodować raka”. Kategoria 1.B rakotwórczości, według nowych zasad klasyfikacji opartych na rozporządzeniu CLP, odpowiada dotychczasowej kategorii 2. Substancję należy traktować jako czynnik rakotwórczy w środowisku pracy (DzU 2012, poz. 890).

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zakwalifikowała hydrazynę do grupy 2.B, czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi. Oznacza to, że istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego hydrazyny na zwierzęta doświadczalne oraz niewystarczające dowody działania rakotwórczego na ludzi (IARC 1999).

ACGIH zakwalifikowała hydrazynę do grupy A.3, czynników o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na ludzi (ACGIH 2001).

W SCOEL uznano hydrazynę za substancję genotoksyczną na podstawie pośredniego mechanizmu polegającego na reakcji hydrazyny z endogennym formaldehydem i powstawaniem czynnika metylującego DNA (*Bosan, Shank* 1983). Działanie to może mieć próg

przy niskich poziomach narażenia, gdy metylacja DNA indukowana przez hydrazynę może być nieistotna w stosunku do normalnego poziomu metylacji. Ze względu na istotne różnice gatunkowe w działaniu rakotwórczym na drogi oddechowe u zwierząt, należy podchodzić ostrożnie w wyciąganiu wniosków dotyczących działania u ludzi. Ustalenie wartości OEL opartej na kryteriach zdrowotnych jest niemożliwe. W związku z tym hydrazyna została zakwalifikowana w SCOEL do grupy B, jako genotoksyczny czynnik rakotwórczy, dla którego istnienie progu działania nie może być obecnie ustalone (SCOEL 2010).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość

Samicom szczura podawano monochlorek hydrazyny w trakcie ciąży, do przewodu pokarmowego, w dawce 8 mg/kg mc. U matek obserwowano skutki działania toksycznego związku w postaci zmniejszenia masy ciała i zwiększenia śmiertelności. U płodów występowało zmniejszenie masy ciała i żywotności. Niektóre płody były blade i obrzęknięte, nie stwierdzono jednak występowania istotnych wad wrodzonych (*Lee, Aleyassine* 1970).

Ciężarnym samicom szczura podawano do przewodu pokarmowego hydrazynę w postaci wolnej zasady, w dawkach: 0; 2,5; 5 lub 10 mg/kg mc. od 6. do 15. dnia ciąży. Dodatkowo innej grupie podawano hydrazynę w dawce 10 mg/kg mc. między 7. a 9. dniem ciąży. Toksyczność matczyną i działanie toksyczne na płody stwierdzono po podaniu hydrazyny w dawkach 5 i 10 mg/kg mc., natomiast dawka

2,5 mg/kg mc. została uznana za wartość NOAEL (Keller i in. 1982).

Ciężarnym samicom myszy podawano hydrazynę w postaci wolnej zasady, dootrzewowo, w dawkach: 0; 4; 12; 20; 30 lub 40 mg/kg mc., od 6. do 9. dnia ciąży. Stwierdzono zwiększenie śmiertelności matek po dawce 40 mg/kg mc., zwiększoną śmiertelność płodów po dawkach 30 ÷ 40 mg/kg mc., zmniejszenie masy ciała płodów i zwiększenie liczby płodów w miocie z takimi uszkodzeniami jak: częściowy brak czaszki, wodonercze czy zwiększenie liczby żeber, po podaniu hydrazyny w dawkach 2 ÷ 20 mg/kg mc. (Lyng i in. 1980).

U samic szczura narażanych przez rok drogą inhalacyjną na hydrazynę o stężeniu 6,66 mg/m³ stwierdzono zanik jajników i zapalenie jajowodu. U samców chomika narażanych drogą inhalacyjną przez rok na hydrazynę o stężeniu 1,33 mg/m³ wystąpił starczy zanik jąder. Objaw nie wystąpił u chomików narażanych na hydrazynę o stężeniu 0,332 mg/m³. W wyniku rocznego narażenia na hydrazynę o stężeniu 6,66 mg/m³ wystąpił zanik wytwarzania plemników. Według autorów te, będące skutkiem starzenia, zmiany ulegają intensyfikacji pod wpływem hydrazyny (Vernot i in. 1985).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Grupy szczurów liczące po 8 zwierząt były narażane, wyłącznie przez nos, na hydrazynę o stężeniach: 13,3; 79,8 lub 665 mg/m³ przez godzinę (Llewellyn i in. 1986). Na podstawie ilości hydrazyny i jej metabolitów wydalonych w moczu w ciągu 48 h określono retencję hydrazyny w płucach na 8,4 ÷ 29,5%. Jednakże ze względu na to, że część wchłoniętej dawki mogła nadal pozostawać w ustroju zwierząt lub wydalić się z kałem bądź wydychanym powietrzem, retencja mogła być istotnie większa.

Preece i in. (1992) badali wchłanianie hydrazyny drogą pokarmową. Grupy szczurów liczące po 15 zwierząt otrzymywały jednorazowo hydrazynę w dawkach: 2,9; 9; 27 lub 81 mg/kg mc. Na podstawie ilości hydrazyny i jej metabolitów wydalonych w moczu w ciągu 24 h autorzy ocenili, że przynajmniej 19 ÷ 46% podanej dawki uległo wchłonięciu. Wartości te mogą być zaniżone ze względu na to, że okres zbiórki moczu mógł być zbyt krótki, a stosowane metody oznaczania nie obejmowały wszystkich metabolitów. Wydalanie hydrazyny i acetylohydrazyny ulegało zmniejszeniu ze wzrostem dawki z 38 do 17% dla hydrazyny i z 5 do 1% dla acetylohydrazyny. Największe

stężenia w surowicy i w wątrobie stwierdzono po 30 min od podania. Stężenia wynosiły od około 0,0003 do 0,01 mg/ml w surowicy i od 0,0006 do 0,006 mg/kg w wątrobie.

U psów obecność hydrazyny we krwi stwierdzono po 30 s od jednorazowego naniesienia na skórę. Po narażeniu na jednorazowe dermalne dawki hydrazyny 96 ÷ 480 mg/kg mc. maksymalne stężenie we krwi (około 70 µg/l) stwierdzono po 3 h od podania (Smith, Clark 1972). Wynika z tego, że hydrazyna wchłania się szybko przez skórę. Brak natomiast informacji na temat wydajności wchłaniania (ATSDR 1997).

Badano rozmieszczenie hydrazyny znakowanej izotopem N¹⁵ u szczurów po podskórnym podaniu związku w dawce 10 mg/kg mc. Maksymalne stężenia hydrazyny w tkankach stwierdzono po 30 min od podania. Biologiczne okresy półtrwania w wątrobie, nerkach, płucach i surowicy wyniosły odpowiednio: 3,1; 2,7; 3,0 i 2,3 h. Po 8 h od podania stężenia hydrazyny w nerkach były większe, a acetylohydrazyny znacznie większe, niż w innych tkankach. Maksymalne stężenia hydrazyny stwierdzono w nerkach po 1 h od podania, podczas gdy w innych narządach od 1 h do 4 h od podania (Kaneo i in. 1984).

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm hydrazyny jest zależny od szeregu procesów nieenzymatycznych i enzymatycznych. Jakkolwiek droga podania może niekiedy mieć wpływ na metabolizm (efekt pierwszego przejścia przez wątrobę), po podaniu drogą pokarmową nie ma, jak się wydaje, wpływu na procesy przemian i powstające metabolity (ATSDR 1997).

U ludzi metabolizm hydrazyny przebiega jako genetycznie uwarunkowana acetylacja (Weber 1984). Uważa się, że tzw. wolni acetylatorzy, z powodu upośledzenia zdolności do metabolizmu związku i jego wydalania, mogą gromadzić w osoczu więcej hydrazyny (Timbrell, Harland 1979). Metabolizm zachodzi w sposób enzymatyczny (z udziałem peroksydaz) oraz nieenzymatyczny (z udziałem jonów miedzi). Znaczna część hydrazyny (w postaci wolnej zasady), podawanej podskórnie, dootrzewnowo lub dożylnie, była wydalana w postaci niezmienionej lub jako acetylohydrazyna (Timbrell i in. 1982). Po hydrolizie kwasowej w moczu zidentyfikowano 1,2-diacetylohydrazynę.

U szczurów narażanych na hydrazynę o stężeniach $13,3 \div 665 \text{ mg/m}^3$, około $2 \div 10\%$ pobranej dawki uległa wydaleniowi w moczu w postaci niezmienionej, $1,7 \div 4\%$ jako acetylohydrazyna oraz $4,5 \div 11,4\%$ jako diacetylohydrazyna (Llewellyn i in. 1986). Po podaniu hydrazyny w postaci pojedynczej dawki $16 \div 64 \text{ mg/kg mc.}$ około 20% dawki wydalono się w moczu jako niezidentyfikowany produkt przemiany, 30% w postaci niezmienionej, a 25% azotu zawartego w związku wydalono się w powietrzu wydychanym jako gazowy azot (Springer i in. 1981).

Po podaniu szczurom hydrazyny w postaci pojedynczych dawek $2 \div 81 \text{ mg/kg mc.}$, $1 \div 19\%$ dawki wydalono się w moczu jako acetylo- lub diacetylohydrazyna w ciągu $24 \div 48 \text{ h}$ od podania (Kaneo i in. 1984; Llewellyn i in. 1986; Preece i in. 1992). Po podaniu hydrazyny w dawce 427 mg/kg stwierdzono dodatkowo

w moczu obecność wielu innych produktów przemiany, jak hydrazon pirogronianu, mocznik oraz cykliczny związek, kwas 1,4,5,6-tetrahydro-6-okso-3-piridazyńokarboksylowy (Preece i in. 1991). Na podstawie tych danych wykazano, że hydrazyna ulega w ustroju acetylacji oraz reaguje z cząsteczkami zawartymi w komórce in vivo. U osób z genotypem wolnego acetylatora może kumulować się więcej hydrazyny w surowicy ze względu na upośledzenie metabolizmu i wydalania związku (Blair i in. 1985).

Hydrazyna była szybko metabolizowana przez mikrosomy wątroby szczura w warunkach in vitro. Osiągnięcie maksymalnej wydajności przemiany było uwarunkowane obecnością tlenu, NADPH i aktywnego enzymu (Timbrell, Harland 1982). Wydajność metabolizmu hydrazyny w hepatocytach wątroby szczura ulega zwiększeniu po podaniu szczurom induktorów cytochromu P-450 (fenobarbital, ryfampicyna) lub zmniejszeniu po podaniu inhibitorów cytochromu P-450 (metyrapon, butoksylan piperonalu), (Noda i in. 1987). Induktory i inhibitory cytochromu P-450 odpowiednio zwiększały lub zmniejszały działanie toksyczne hydrazyny, co świadczy o zależności między metabolizmem a toksycznością (Timbrell i in. 1982). Stwierdzono tworzenie wolnych rodników, gdy hydrazynę inkubowano z oczyszczoną reduktazą NADPH-cytochrom P-450. Do reakcji tej wymagane były NADPH i tlen. Reakcja była stymulowana przez FAD, ulegała inhibicji przez dysmutazę ponadtlenkową i nie ulegała wpływowi tlenku węgla (Noda i in. 1988). Tworzenie wolnych rodników obserwowano także, gdy hydrazyna była metabolizowana w perfundowanych wątrobach szczura (Sinha 1987). Obserwowano tworzenie rodników acetylowych, hydroksylowych i wodorowych zależnie od dodania systemu aktywującego (peroksydazy chrzanowej, jonów miedzi) do perfuzatu. Z powodu występowania rodnika acetylowego, hydrazyna – jak można przypuszczać – ulega acetylacji przed

utworzeniem rodnika. Na podstawie tych wyników można sądzić, że hydrazyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450, lecz przemiany z udziałem innych systemów enzymatycznych (peroksydazy) i nieenzymatycznych (z udziałem jonów miedzi) także mogą mieć miejsce (ATSDR 1997).

U szczurów po inhalacyjnym, godzinnym narażeniu na hydrazynę o stężeniach $13 \div 655$ mg/m³, około $2 \div 10\%$ dawki wydalono w moczu w postaci niezmienionej, $1,7 \div 4\%$ jako acetylohydrazyna oraz $4,5 \div 11,4\%$ jako diacetylohydrazyna (Llewellyn i in. 1986).

Po jednorazowym podaniu szczurom hydrazyny znakowanej izotopem N¹⁵ w dawce 32,05 mg/kg mc. po 48 h około 30% wydalono

się z moczem w postaci niezmienionej, a około 20% w postaci ulegającej kwaśnej hydrolizie do hydrazyny. Około 25% uległo przemianie do gazowego azotu, który uległ wydaleniu w czasie krótszym niż 30 min od podania (Llewellyn i in. 1986).

Po podaniu szczurom hydrazyny dootrzewnowo przez umocowaną na stałe kaniulę, w dawkach $16 \div 64$ mg/kg, eliminacja hydrazyny z krwi zachodziła dwufazowo, z biologicznymi okresami półtrwania 0,74 i 26,9 h. U psów po podaniu hydrazyny przez umocowaną na stałe kaniulę w dawkach $16 \div 64$ mg/kg mc. około 25 i 50% dawki uległo wydaleniu odpowiednio w powietrzu wydychanym i w moczu (Springer i in. 1981).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Główne skutki narażenia na działanie hydrazyny to: stłuszczenie wątroby, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, działanie na układ nerwowy, wpływ na reakcje utleniania mitochondrialnego oraz pośrednie działanie genotoksyczne.

Mechanizm działania hydrazyny jest wielokierunkowy, o czym świadczą wyniki badań. Na podstawie wyników badań dotyczących mechanizmu działania toksycznego hydrazyny wykazano, że istnieją przynajmniej 2 mechanizmy działania: pierwszy polegający na bezpośrednim wiązaniu hydrazyny z grupami karboksylowymi kluczowych składników komórki, np. białek, co powoduje rozerwanie wiązań peptydowych z wytworzeniem hydrazydów aminokwasów oraz drugi, związany z tworzeniem takich produktów reaktywnych, jak wolne rodniki lub diazometan.

Stwierdzono, że zależne od dawki działanie hepatotoksyczne hydrazyny, w postaci wzrostu triglicerydów w wątrobie i masy wątroby, nie jest spowodowane przez produkty przemiany katalizowane przez enzymy mikrosomalne czy produkty acetylacji. Jest więc możliwe, że działanie toksyczne hydrazyny na wątrobę

jest spowodowane bezpośrednim działaniem związku macierzystego (Timbrell i in. 1982).

W opracowaniu EHC (1987) przedstawiono 3 możliwe mechanizmy wzrostu stężenia triglicerydów przy zatruciach hydrazyną:

- zwiększenie mobilizacji wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej (szczególnie przy niskich stężeniach glukozy w osoczu) prowadzące do zwiększonego pobrania wolnych kwasów tłuszczowych i zwiększenia syntezy triglicerydów w wątrobie. Mobilizacja wolnych kwasów tłuszczowych może być spowodowana działaniem hydrazyny na adrenergiczny układ nerwowy i na poziom nadnerczowych hormonów sterydowych w odpowiedzi na hypoglikemię powodowaną przez hydrazynę
- zwiększenie syntezy triglicerydów spowodowane zwiększoną aktywnością fosforylacji fosfohydrolazy (EC 3.1.3.4.) w hepatocytach in vivo i in vitro
- kumulacja triglicerydów w hepatocytach w wyniku zmniejszenia sekrecji

lipoprotein z wątroby do osocza.

Na podstawie wyników badań *in vitro* wykazano, że hydrazyna reaguje z alfa-keto kwasami, co prowadzi do powstania hydrazonów (O'Leary, Oikemus 1956). Może to powodować inhibicję zużycia tlenu przez substraty reakcji mitochondrialnych. Mechanizm ten może być przyczyną hyperlaktemicznego i hipoglikemicznego działania hydrazyny obserwowanego u ludzi (Fortney 1967).

Na podstawie wyników wielu badań wykazano powstawanie wolnych rodników w trakcie metabolizmu hydrazyny. Dowody na powstawanie wolnych rodników metylowych, acetylowych, hydroksylowych czy wodorowych przedstawiono w pracach: Ito i in. (1992), Noda i in. (1986), Runge-Morris i in. (1988) oraz Sinha (1987). Wskazywano, że wolne rodniki mogą powodować uszkodzenie hemoglobiny w erytrocytach i w rezultacie powstawanie niedokrwistości stwierdzanej u zwierząt doświadczalnych (Haun, Kinkhead 1973).

Stwierdzono zależność między skutkami działania hydrazyny na ośrodkowy układ ner-

wowy (szczególnie występowaniem drgawek) a zwiększeniem poziomu kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) w mózgu szczurów i myszy. Zwiększenie poziomu GABA w całym mózgu szczura stwierdzono po jednorazowym podaniu hydrazyny dootrzewnowo w dawce 51 mg/kg czy jednorazowym podaniu dożylnym siarczanu hydrazyny w dawce 5 mg/kg. U myszy skutek ten wystąpił po padaniu jednorazowej domięśniowej dawki hydrazyny 54 mg/kg mc. (EHC 1987).

Hydrazyna wywiera pośrednie działanie genotoksyczne, powodując metylację DNA. Zagadnienie to omówiono w rozdziale „Odległe skutki działania.”

Bezpośredni kontakt hydrazyny ze skórą prowadzi do rozpuszczania białek i powstawania zasadowych albuminianów. Zmiany chorobowe powstałe na skórze w wyniku narażenia na hydrazynę są wynikiem zmydlenia lipidów obecnych na jej powierzchni, rozpuszczania substancji wiążących wodę w skórze, zmiany struktury keratyny i powstawania obrzęku komórek (Szymańska, Szymczak 2012).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Hydrazyna jest metabolizowana przez mikrosomy wątroby szczura. Wydajność metabolizmu hydrazyny w hepatocytach wątroby ulegała zwiększeniu po podaniu szczurom induktorów cytochromu P-450 (fenobarbitalu, ryfampicyny), co powodowało zmniejszenie

toksyczności związku. Z kolei podanie inhibitorów cytochromu P-450 (metyraponu, butoksyylanu piperonalu) powodowało zmniejszenie wydajności metabolizmu i zwiększenie toksyczności związku (Noda i in. 1987).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI EKSPOZYCJI

Wątroba jest narządem krytycznym dla działania toksycznego hydrazyny w zatruciach u ludzi oraz u zwierząt doświadczalnych, zarówno w przypadku narażenia drogą inhalacyjną (Haun, Kinkhead 1973; Vernot i in. 1985), jak i po podaniu drogą pokarmową (Fitzgerald, Shank 1996; Biancifiori 1970; Kao i in. 2007).

Podjęto próbę określenia zależności dawka-skutek po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu wodzianu hydrazyny. Grupom szczurów liczącym po 5 zwierząt podawano wodzian hydrazyny w dawkach 10 ÷ 60 mg/kg mc. (6,8 ÷ 41 mg/kg mc.) hydrazyny. Wątroby pobierano do badania histopatologicznego 24 h po

podaniu. Nie stwierdzono tłuszczowej wakuolizacji wątroby po podaniu hydrazyny w dawce 10 mg/kg mc. Po dawce 20 mg/kg mc. obserwowano niewielkiego stopnia wakuolizację wokół żyły wrotnej. W hepatocytach stwierdzono obecność kropelek tłuszczu i obrzmienia mitochondriów. Podobne zmiany obserwowano po podaniu hydrazyny w dawce 30 mg/kg mc., a po dawce 40 mg/kg mc. wakuolizacja tłuszczowa uległa nasileniu. Na podstawie wyników tych

badania wykazano, że dla wywołania stłuszczenia wątroby po jednorazowym podaniu dawka progowa wrodzianemu hydrazynie wynosi $10 \div 20$ mg/kg mc. (około $7 \div 14$ mg/kg mc. hydrazyny). Wraz ze zwiększeniem dawki zmiany w wątrobie ulegają nasileniu (Timbrell i in. 1982).

Skutki działania toksycznego hydrazyny po narażeniu drogą pokarmową u ludzi i zwierząt zamieszczono w tabeli 8.

Tabela 8.
Skutki działania toksycznego hydrazyny po podaniu do przewodu pokarmowego

Gatunek	Dawka/okres narażenia	LOAEL mg/kg/dzień	LOAEL mg/kg/dzień	Skutek działania	Piśmiennictwo
Samce złotego chomika	siarczan hydrazyny, 21 miesięcy w wodzie pitnej; 0; 4,2; 6,7 i 9,8 mg/kg mc./dzień	brak	4,2 (FEL)	zwiększona śmiertelność we wszystkich grupach, uszkodzenie wątroby po dawkach $\geq 6,7$ mg/kg m.c/dzień	<i>Fitzgerald, Shank</i> (1996)
Myszy SPF, NMR1	wodzian hydrazyny, 2 lata w wodzie pitnej; 0; 0,47; 2,4 lub 5 mg/kg mc./dzień (samce); 0; 0,48; 2,4 lub 6 mg/kg mc./dzień (samice)	2,4	5 (FEL)	kliniczne objawy działania (zmierzwiłone futro, zmniejszona żywotność), nieznaczne zmniejszenie masy ciała	<i>Steinhoff</i> i in. (1990)
Złote chomiki	podanie dozołdkowe sondą: 0; 3,1 mg/kg mc./dzień (4 dni/tydzień przez 15 tygodni) lub 3,6 mg/kg mc./dzień (5 dni/tydzień przez 20 tygodni)	brak		skrócony okres przeżycia; działanie toksyczne na wątrobę (marskość, proliferacja układu siateczkowo-śródbłonkowego)	<i>Biancifiore</i> (1970)
Ludzie, leczenie nowotworów ^a	siarczan hydrazyny; 0,43 ÷ 1,29 mg/kg mc./dzień w sposób przerywany przez 2,5 ÷ 60 miesięcy	0,86	1,29	senność, nudności, wymioty, zawroty głowy, pobudzenie, bezsenność, zapalenie wielonerwowe	<i>Gershonovich</i> i in. (1981); <i>Filov</i> i in. (1995)

Objaśnienia:

^a Średnia dawka w ciągu 24 h/dzień, 7 dni w tygodniu.

FEL – *frank effect level*, widoczne kliniczne objawy działania toksycznego.

Narażano szczury inhalacyjnie na hydrazynę o stężeniach: 0; 0,26 oraz 1,33 mg/m³ lub 0; 1,33 oraz 6,5 mg/m³ w sposób ciągły przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 6 miesięcy. U szczurów narażanych na hydrazynę o stężeniach 0,26 lub 1,33 mg/m³ (narażenie ciągłe lub przerywane) nie stwierdzono istotnych zmian w wynikach badań histopatologicznych. Przewlekłe oskrzelowe zapalenie płuc stwierdzono u 19 na 30 szczurów eksponowanych na hydrazynę o stężeniu 6,5 mg/m³, jednakże nie było

pewne, czy był to skutek narażenia na hydrazynę, czy zakażenia bakteryjnego. Skutek ten nie wystąpił u szczurów narażanych na mniejsze stężenia hydrazyny oraz w grupie kontrolnej (Haun, Kinkehead 1973).

Zależność skutków działania hydrazyny od stężenia w powietrzu uzyskaną przez *Vernota* i in. (1985) w wyniku 12-miesięcznego narażenia (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu) szczurów przedstawiono w tabeli 4. Stężenia hydrazyny w powietrzu wynosiły: 0,066; 0,332; 1,33 lub

6,66 mg/m³. Praktycznie w przypadku wszystkich badanych układów i narządów uzyskano zależność typu „kija hokejowego”. Częstość występowania skutków działania nie była istotnie różna w odniesieniu do kontroli dla stężeń hydrazyny: 0,066; 0,421 oraz 1,33 mg/m³. Istotnie statystycznie różnice uzyskano w wyniku ekspozycji szczurów na hydrazynę o stężeniu 6,66 mg/m³.

U chomików (tabela 5.) narażanych w tym samym rytmie na hydrazynę o stężeniach 0,332; 1,332 lub 6,66 mg/m³ stwierdzono za-

leżność dawka-odpowiedź dla 3 skutków działania związku w obrębie wątroby: skrobiawicy, hemosyderozy (czułych wskaźników uszkodzenia wątroby) i rozrostu przewodów żółciowych.

Praca *Vernota* i in. (1985) może być uznana za krytyczną, gdyż umożliwia przyjęcie wartości LOAEL (0,332 mg/m³) dla narażenia inhalacyjnego w odniesieniu do szeregu skutków działania związku u chomików na podstawie uzyskanych zależności dawka-odpowiedź.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i DSB

Wartości NDS obowiązujące w różnych państwach zamieszczono w tabeli 9.

Tabela 9.

Wartości dopuszczalnych stężeń hydrazyny przyjęte w różnych państwach (*Szymańska, Szymczak 2012; List of MAK... 2014; ACGIH 2013a; ACGIH 2013b; GESTIS 2014*)

Państwo	NDS (mg/m ³)	NDSch (mg/m ³)	Oznakowanie	Rok
Austria	0,13	0,52	skin, sens	2007
Belgia	0,013	–	skin, Carc.	2002
Dania	0,013	–	–	–
Finlandia	0,13	0,4	–	–
Francja	0,13	–	–	–
Irlandia	0,01	–	–	–
Łotwa	0,1	–	–	–
Niemcy	–	–	H Sh, MAK-2	–
Niemcy (AGS)	0,022 (1)	0,044 (1), (3)	–	–
Niemcy (AGS)	0,0022 (2)	–	–	–
Polska	0,05	0,1	–	–
Szwajcaria	0,13	–	–	–
Unia Europejska, propozycja wartości wiążącej (BOELV)	0,013	–	SCOEL Carc. B skin	2010
USA (OSHA)	1,3	–	Skin	–
USA (ACGIH)	0,013	–	skin, A.3	2001
USA (NIOSH)	0,04 (4)	–	–	–
Wielka Brytania	0,03	0,13	skin, Carc.	2007
Węgry	–	0,013	–	2000

Objaśnienia:

- A.3. – czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na ludzi. Czynnik jest rakotwórczy dla zwierząt eksperymentalnych przy stosunkowo dużych dawkach, przy

drogach podania, pod względem umiejscowienia i typu histologicznego wywołanych nowotworów lub na drodze mechanizmów, które nie mogą być związane z narażeniem pracownika. Na podstawie dostępnych wyników badań epidemiologicznych nie potwierdzono zwiększonego ryzyka u narażonych osób. Na podstawie dostępnych dowodów nie można stwierdzić, że wystąpienie raka u ludzi jest prawdopodobne z wyjątkiem niestandardowych lub nieoczekiwanych dróg lub poziomów narażenia.

H, skin – ryzyko wchłaniania przez skórę.

Sh, sens.– związek o działaniu uczulającym.

Carc. – związek o działaniu rakotwórczym.

MAK-2 – substancje, które są rozważane jako rakotwórcze dla ludzi, ponieważ na podstawie wystarczających danych z długoterminowych badań na zwierzętach oraz dowodów pochodzących z badań epidemiologicznych można wskazać na ich znaczny wpływ na ryzyko wystąpienia raka. Ograniczone dane pochodzące z badań na zwierzętach mogą być poparte: dowodami potwierdzającymi, że substancja wywołuje raka w rezultacie mechanizmów charakterystycznych dla człowieka oraz wynikami testów *in vitro* i krótkoterminowych badań na zwierzętach SCOEL.

Carc. B wg

SCOEL – enotoksyczne kancerogeny, dla których nie można ustalić wartości dopuszczalnej.

(1) – stężenie odpowiadające proponowanemu, akceptowalnemu ryzyku raka.

(2) – stężenie odpowiadające proponowanemu, wstępnie akceptowalnemu ryzyku raka.

(3) – 15-minutowa wartość średnia.

AGS – Ausschuss für Gefahrstoffe.

(4) – 120-minutowa wartość pułapowa.

W Polsce obowiązuje dla hydrazyny wartość NDS 0,05 mg/m³ i wartość NDSch 0,1 mg/m³. Podstawą zaproponowania tych wartości były głównie dane, według których narażenie na hydrazynę drogą inhalacyjną o stężeniu 0,32 mg/m³ przez rok powodowało wystąpienie u większości zwierząt gruczolaków płuc oraz 6-miesięczne narażenie inhalacyjne na hydrazynę o stężeniu 0,13 mg/m³ powodowało toksyczne uszkodzenie wątroby, zmniejszenie liczby erytrocytów w krwi obwodowej i zmniejszenie masy ciała (Puchalska 1994).

W ACGIH zaproponowano wartość TLV 0,013 mg/m³ na podstawie niewielkiego wzrostu liczby guzów nosa u szczurów narażanych na związek o stężeniu 0,065 mg/m³ oraz przez analogię do innych hydrazyn, szczególnie metylohydrazyny, przy narażeniu na którą podrażnienie błony śluzowej nosa u szczurów i myszy występowało przy stężeniu 0,026 mg/m³. Dla związku umieszczono uwagę „skin” informującą o możliwych skutkach wchłaniania przez skórę oraz zaliczono hydrazynę do grupy A.3 rakotwórczości – „czynnik o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla zwierząt i nieznanym działaniu dla ludzi” (ACGIH 2001).

Według SCOEL właściwym skutkiem oceny działania hydrazyny jest działanie rakotwórcze. Hydrazyna została zakwalifikowana do czyn-

ników genotoksycznych na podstawie pośredniego mechanizmu polegającego na reakcji w organizmie z formaldehydem i powstaniem czynnika metylującego DNA. Ze względu na istnienie różnic międzygatunkowych w działaniu rakotwórczym hydrazyny na górne drogi oddechowe u zwierząt doświadczalnych wskazana jest ostrożność w ocenie możliwego działania na ludzi. W tej sytuacji przyjęcie wartości OEL opartej na kryteriach zdrowotnych jest obecnie niemożliwe (SCOEL 2010).

Zgodnie z opinią Doc. 2011/12 przyjętą przez Komitet ACSH (*Advisory Committee of Safety and Health at Work*) w dniu 5.12.2012 r. proponowana wartość wiążąca BOELV (*binding occupational exposure limit values*) wynosi 0,013 mg/m³. Wartość ta odnosi się do aspektów zdrowotnych i społeczno-gospodarczych (ACSH 2011).

Zgodnie z opinią MAK (List of MAK... 2014) hydrazyna jest słabym czynnikiem rakotwórczym dla szczurów, myszy i chomików, jedynie w wyniku całonocnej ekspozycji na dawki toksyczne. Hydrazyna jest genotoksyczna, jednakże skutki tego działania są słabe nawet po podaniu dawek toksycznych *in vivo* czy wysokich stężeń *in vitro*. Dane te pozwalają na umieszczenie hydrazyny w Sekcji III A2 listy wartości MAK. W związku z tym nie można

przyjąć wartości MAK (List of MAK... 2014).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Skutkiem krytycznym działania hydrazyny jest rakotwórczość. Udowodniono działanie rakotwórcze hydrazyny w badaniach w warunkach eksperymentalnych na zwierzętach. Skutkiem narażenia drogą inhalacyjną szczurów były łagodne i złośliwe nowotwory jamy nosa i płuca. Podanie hydrazyny drogą pokarmową myszom powodowało nowotwory wątroby i sutka.

Brak jest jednoznacznych dowodów na działanie rakotwórcze hydrazyny u ludzi. Ze względu na istnienie różnic międzygatunkowych w działaniu rakotwórczym hydrazyny na górne drogi oddechowe u zwierząt doświadczalnych wskazana jest ostrożność w ocenie możliwego działania na ludzi. W tej sytuacji ustalenie wartości NDS hydrazyny wynikającej z działania rakotwórczego jest obecnie niemożliwe.

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych stwierdzono, że narządem krytycznym narażenia na hydrazynę jest wątroba. Pracę *Vernota* i in. (1985) uznano za krytyczną w ocenie działania toksycznego hydrazyny. Na podstawie zależności dawka-odpowiedź uzyskanej w badaniach inhalacyjnych na chomikach i przyjęciu skutków działania czystej hydrazyny na wątrobę w postaci skrobiawicy, hemocyderozy i rozrostu przewodów żółciowych wątroby ustalono wartość LOAEL wynoszącą 0,332 mg/m³.

Wartość NDS obliczono ze wzoru:

$$NDS = \frac{LOAEL}{U_F}$$

Gdzie U_F jest iloczynem następujących współczynników niepewności:

$A = 2$ – związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi

$B = 2$ – związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (badanie na zwierzętach, inhalacyjna droga narażenia)

$C = 1$ – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (badania 90-dniowe)

$D = 2$ – zastosowanie wartości LOAEL

$E = 3$ – współczynnik modyfikacyjny związany z działaniem rakotwórczym na zwierzęta i brakiem narażenia o stężeniu niższym niż przyjęta wartość LOAEL.

$$NDS = \frac{0,332 \text{ mg/m}^3}{24} = 0,014 \text{ mg/m}^3$$

Na podstawie przedstawionego wyliczenia wartość NDS hydrazyny wynosi 0,014 mg/m³. Wartość ta jest praktycznie taka sama jak przyjęta w ACGIH i w wielu państwach, jednakże przyjęta dla jej obliczenia podstawa była inna, oparta na zależności dawka-odpowiedź, uzyskanej w wyniku rocznej ekspozycji inhalacyjnej chomików na wolną hydrazynę. Ze względu na działanie drażniące związku i możliwość wystąpienia stężeń pikowych w środowisku pracy proponuje się również ustalić wartość NDSCh wynoszącą 0,042 mg/m³.

Po dyskusji i głosowaniu na 77. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN w dniu 14.01.2015 r. przyjęto stężenie 0,013 mg/m³ za wartość NDS hydrazyny – wartość wiążącą, przyjętą przez Komitet ACSH (Doc. 2011/12) – a wartość 0,039 mg/m³ za wartość NDSCh, wraz z oznakowaniem: Carc. 1.B (substancja rakotwórcza kategorii 1.B), „Skóra” oraz „I” (substancja drażniąca). Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed potencjalnym działaniem: układowym, drażniącym i ewentualnym działaniem rakotwórczym hydrazyny.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

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 zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe, skórę oraz wątrobę, a w zależności od wskazań badanie laryngologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, OB, aktywność aminotransferazy alaninowej i gamma-glutamylotransferazy, próba tymolowa, stężenie prealbumin (ew. albumin) w surowicy krwi, poziom bilirubiny w surowicy krwi, poziom kreatyniny w surowicy krwi, badanie ogólne moczu, badanie czynności układu oddechowego (VC, FEV1, TLC) i rtg. płuc.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe, skórę i wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, OB, aktywność aminotransferazy alaninowej i gamma-glutamylotransferazy, próba tymolowa, stężenie prealbumin (ew. albumin) w surowicy krwi, poziom bilirubiny w surowicy krwi, poziom kreatyniny w surowicy krwi, badanie ogólne moczu, badanie czynności układu oddechowego (VC, FEV1, TLC) i rtg. płuc.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania

pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe, skórę i wątrobę, a w zależności od wskazań badanie laryngologiczne.

Badania pomocnicze: badanie dermatologiczne, badanie okulistyczne.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, błony śluzowe, skóra, wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia są:

- przewlekłe nieżyty górnych dróg oddechowych
- przewlekłe zapalenie oskrzeli
- dychawica oskrzelowa i inne stany spastyczne
- zapalne i alergiczne choroby skóry
- choroby nerek
- choroby wątroby
- przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

mikę zmian chorobowych.

Ze względu na działanie drażniące na układ oddechowy, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku nałogu palenia papierosów.

Przeciwwskazane zatrudnianie kobiet.

Związek podejrzany o działanie rakotwórcze.

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2001) Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Biological Exposure Indices: Hydrazine. Cincinnati OH.
- ACGIH (2013a) Guide to Occupational Exposure Values.
- ACGIH (2013b) TLVs and BEIs Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices.
- ACSH (2011) The Advisory Committee on Safety and Health at Work. Opinion Doc. 2011/12. Opinion on the approach and content of an envisaged proposal by the Commission on the amendment of Directive 2004/37/EC on Carcinogens and Mutagens at the workplace. Adopted on 05/12/2012. EUROPEAN COMMISSION Employment, Social Affairs and Inclusion DG. Employment and Social Legislation, Social Dialogue. Health, Safety and Hygiene at Work [<https://www.yumpu.com/en/document/view/19542107/the-acsh-opinion-pdf-8096-kb-european-trade-union-institute-cyt.2015-05-21>].
- Anderson D., Styles J.A. (1978) An evaluation of four short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. Appendix 2. The bacterial mutation test. Br. J. Cancer 37, 924–930.
- ATSDR (1997). Toxicological Profile for Hydrazines. U.S. Department of Health & Human Services [<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp100.pdf>].
- Baker R.S.U., Mitchell G.A., Meher-Hornji K.M., Podobna E. (1983) Sensitivity of two Chinese hamster cell lines to SCE induction by a variety of chemical mutagens. Mutat. Res. 118, 103–116.
- Becker R.A., Barrows L.R., Shank R.C. (1981) Methylation of liver DNA guanine in hydrazine hepatotoxicity: dose-response and kinetic characteristics of 7-methylguanine and of O6-methylguanine formation and persistence in rats. Carcinogenesis 2, 1181–1188.
- Biancifiori C. (1970) Hepatomas in CBA/Cb/Se mice and liver lesions in golden hamsters induced by hydrazine sulfate. J Nat Cancer Inst 44(4), 943–953.
- Blair I.A., Tinoco R.M., Brodie M.J. (1985) Plasma hydrazine concentrations in man after isoniazid and hydralazine administration. Hum. Toxicol. 4, 195–202.
- Bosan W.S., Shank R.C. (1983) Methylation of liver DNA guanine in hamster hiven hydrazine. Toxicol. Appl. Pharmacol. 79, 324–334.
- Bosan W.S., Lambert C.E., Shank R.C. (1986) The role of formaldehyde in hydrazine-induced methylation of liver DNA guanine. Carcinogenesis 7, 413–418.
- Bosan W.S., Shank R.C., McEwen I.D., Gaworski C.L., Newborne P.M. (1987) Methylation of DNA guanine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine and dimethylnitrosamine. Carcinogenesis 8, 439–444.
- Brandt B. (1960) Uber allergische Hauschaden durch Hydrazidsulfat. Dermatol. Wochenschr. 141, 376–381.
- Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (2005-2011). Łódź, IMP [<http://www.imp.lodz.pl/upload/centra/wykaz%20substancji%202015.pdf>].
- Drews A., Eversmann K., Fritze E. (1960) Oral poisoning with hydrazine. Med. Welt. 23, 1295–1279.
- Duamin V.V., Denisov V.L., Andropova S.N., Maletin V.P. (1984) Influence of hydrazine on reproductive function of animals when administered in organisms by different routes. Gig. i Sanit. 9, 25–28.
- EHC (1987) Environmental Health Criteria. Geneva, World Health Organization, nr 68 [<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc68.htm>].
- Filov V.A., Gershanovich M.L., Danova L.A. (1995) Experience of the treatment with Sehydrin (Hydrazine Sulfate, HS) in the advanced cancer patients. Invest. New Drugs 13, 89–97.
- Fitzgerald B.E., Shank R.C. (1996) Methylation status of DNA cytosine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine sulphate. Carcinogenesis 17, 2703–2709.
- Fortney S.R. (1967) Effect of hydrazine on carbohydrate metabolism in vivo and in vitro. Aerospace Med. 38, 727–731.
- Frost J., Hjorth N. (1959) Contact dermatitis from hydrazine hydrochloride in soldering flux. Cross sensitization to apressoline and isoniazid. Acta Derm. Venerolog. 39, 82–86.
- Gershanovich M.L., Danova L.A., Ivin B.A. (1981) Results of clinical study on antitumor action of hydrazine sulfate. Nutr. Cancer 3, 7–12.
- GIS (2014) Dane Stacji Sanitarno Epidemiologicznej. Główny Inspektorat Sanitarny [materiał niepublikowany].

- Gershanovich M.L., Danova L.A., Ivin B.A.* (1981) Results of clinical study on antitumor action of hydrazine sulfate. *Nutr Cancer* 3, 7–12.
- GESTIS International Limit Values (2014) [http://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx].
- Gupta R.S., Goldstein S.* (1981) Mutagen testing in the human fibroblast diphteria toxin resistance (HF Dipr) system [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Programme (Progress in Mutation Research, vol. 1) [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 614–625.
- Harati Y., Niakan E.* (1986) Hydrazine toxicity, pyridoxine therapy, and peripheral neuropathy. *Ann. Intern. Med.* 5, 728–729.
- Haun C.C., Kinkhead E.R.* (1973) Chronic inhalation toxicity of hydrazine. Springfield, VA, U.S. Department of Commerce, AMRL-TR-73-125 [cyt. za EHC 1987].
- IARC Monographs on the evaluation of cancerogenic risk of chemicals to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine, and hydrogen peroxide (1999) vol. 71, Lyon, 991–1013.
- IFA (2014) Gestis Substance Database. Hydrazine. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung [[http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=template-s\\$fn=default.htm\\$3.0j](http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=template-s$fn=default.htm$3.0j)].
- IRIS (2014) Integrated Risk Information System. Document Number: 0352. Hydrazine, Hydrazine sulfate [<http://www.epa.gov/iris/subst/0352.htm>] cyt. 2015-05-20].
- Ito K., Yamaamoto K., Kawanishi S.* (1992) Manganese-mediated oxidative damage of cellular and isolated DNA by isoniazid and related hydrazines. Non-Fenton-type hydroxyl radical formation. *Biochemistry* 31, 11606–11613.
- Kaneo Y., Iguchi S., Kubo H.* (1984) Tissue distribution of hydrazine and its metabolites in rats. *J. Pharmacobiodyn.* 7, 556–562.
- Kao Y.H., Chong C.H., Ng W.T., Lim D.* (2007) Hydrazine inhalation hepatotoxicity. *Occup Med* 57, 535–537.
- Keller W.C., Olson C.T., Back K.C.* (1982) Evaluation of the embryotoxicity of hydrazine in rats. AFAMRL-TR-82-29 (AD/119706). Air Force Aerospace Medicine Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH [cyt. za ACGIH 2001].
- Kimball R.F.* (1977) The mutagenicity of hydrazine and some of its derivatives. *Mutat. Res.* 39, 111–126.
- Kirklin J.K., Watson M., Bondoc C.C., Burke J.F.* (1976) Treatment of hydrazine-induced coma with pyridoxine. *New Engl. J. Med.* 294, 938–939.
- Lee S.H., Aleyassine H.* (1970) Hydrazine toxicity in pregnant rats. *Arch. Environ. Health* 21, 615–619.
- List of MAK and BAT Values (2014) Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area Report 50. Deutsche Forschungsgemeinschaft authorized and signed by Professor Dr. Andrea Hartwig Chair of the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Bonn. Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527682027.oth2/pdf>].
- Llewellyn B.M., Keller W.C., Olson C.T.* (1986) Urinary metabolites of hydrazine in male Fischer 344 rats following inhalation or intravenous exposure. AAMRL-TR-86-025 [cyt. za ATSDR 1997].
- Lyng R.D., Keller W.C., Back K.C.* (1980) Effects of hydrazine on pregnant ICR mice. AFAMRL-TR-80-19 (AD/A084023). Air Force Aerospace Medicine Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH [cyt. za ACGIH 2001].
- Mac Ewen W.D., Vernot E.H., Haun C.C., Kinkhead E.R., Hall A.* (1981) Chronic inhalation toxicity of hydrazine: Oncogenic effects. Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio. NTIS, Springfield, VA. [cyt. za IRIS 2014].
- Mc Mahon R.E., Cline J.C., Thompson C.Z.* (1979) Assay of 855 tests chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens. *Cancer Res.* 39, 682–693.
- Mac Rae W.D., Stich H.F.* (1979) Induction of sister-chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells by thiol and hydrazine compounds. *Mutat. Res.* 68, 351–366.
- Merck Index (1983) [Red.] M. Windholz. Merck & Co, 10. ed.
- Morris J., Densem J.W., Walk N.J.* (1995) Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *Occup. Environ. Med.* 52, 43–45.
- Noda A., Ishizawa M., Ohno K., Noda H.* (1986) Relationship between oxidative metabolites of hydrazine and hydrazine-induced mutagenicity. *Toxicol Lett.* 31, 131–137.
- Noda A., Sendo T., Ohno K.* (1987) Metabolism and cytotoxicity of hydrazine in isolated rat hepatocytes.

- cytes. *Chem Pharmacol. Bull.* 35, 2538–2544.
- Noda A., Noda H., Misaka A. (1988) Hydrazine radical formation catalyzed by rat microsomal NADPH-cytochrome P-450 reductase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153, 256–260.
- NTP (1991) Chemical Repository. Hydrazine. Radian Corporation. Baza danych EXPUB. Expert Publishing LLC [<http://www.expub.com/>].
- NTP (2011). Report on carcinogens, 12. ed. Hydrazine and hydrazine sulfate. Cas. Nos. 302-01-2 and 10034-93-2. Baza danych EXPUB, Expert Publishing LLC [<http://www.expub.com/>].
- O'Leary J.F., Oikemus A. (1956) Treatment of hydrazine toxicity. *Arch. Ind. Health* 14, 569–570.
- Parodi C.S., De Flora S., Cavanna M. (1981) DNA-damaging activity in vitro and bacterial mutagenicity of 16 hydrazine derivatives as related quantitatively to their carcinogenicity. *Cancer Res.* 41, 1469–1482.
- Patrick R.L., Back E.C. (1965) Pathology and toxicology of repeated doses of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine in monkeys and rats. *Ind. Med. Surg.* 34, 430–435.
- Perry P.E., Thomson E.J. (1981) Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Programme (Progress in Mutation Research, vol. 1) [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 561–569 [cyt. za EHC 1987].
- Preece N.E., Nicholson J.K., Timbrell J.A. (1991) Identification of novel hydrazine metabolites by ¹⁵N-NMR. *Biochem. Pharmacol.* 9, 1319–1324.
- Preece N.E., Forrow S., Ghatineh S., Langley G.C., Timbrell J.A. (1992) Determination of hydrazine in biofluids by capillary gas chromatography with nitrogen-sensitive or mass spectrometric detection. *J. Chromatogr.* 573, 227–234.
- Puchalska H. (1994) Hydrazyna. Podstawy i Metody Ochrony Środowiska Pracy 11, 7–34.
- Reid F.J. (1965) Hydrazine Poisoning. *Brit. Med. J.* 20, 1246.
- Ritz B., Morgenstern H., Froines J., Moncau J. (1999) Chemical exposures of rocket-engine test-stand personnel and cancer mortality in a cohort of aerospace workers. *J. Occup. Environ. Med.* 41, 154–161.
- Ritz B., Zhao Y., Krishnadasan A., Kennedy N., Morgenstern H. (2006) Estimated effects of hydrazine exposure in cancer incidence and mortality in aerospace workers. *Epidemiology* 17, 154–161.
- Rogan E.G., Walker B.A., Gingell R., Nagel D.L., Toth B. (1982) Microbial mutagenicity of selected hydrazines. *Mutat. Res.* 102, 413–424.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z 31 grudnia 2008 r. z późn. zm.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. DzU poz. 890.
- Runge-Morris M.A., Iacob S., Novak R.F. (1988) Characterization of hydrazine-stimulated proteolysis in human erythrocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 94, 414–426.
- SCOEL (2010) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure. Limits for hydrazine. SCOEL/SUM/164.
- Sin J.F., Bean C.V.L., Dysart G.R., Taylor V.I., Bradley M.O. (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutation Res.* 113, 357–391.
- Sinha B.K. (1987) Activation of hydrazine derivatives to free radicals in the perfused rat liver. A spin-trapping study. *Biochim. Biophys. Acta* 924, 261–269.
- Smith E.B., Clark D.A. (1972) Absorption of hydrazine through canine skin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21, 186–193.
- Sotaniemi E., Hirvonen J., Isomaki H., Takkunen J., Kaila J. (1971) Hydrazine toxicity in the human. Report of the fatal case. *Ann. Clin. Res.* 3, 30–33.
- Sotomayer R.E., Chauhan P.S., Ehling U.H. (1982) Induction of unscheduled DNA synthesis in the germ cells of male mice after treatment with hydrazine or procarbazine. *Toxicology* 25, 201–211.
- Speit G., Wick C., Wolf M. (1980) Induction of sister chromatid exchanges by hydroxylamine, hydrazine and isoniazid and their inhibition by cysteine. *Human Genet.* 52, 155–158.
- Springer D.I., Krivak B.M., Broderick D.I. (1981) Metabolic fate of hydrazine. *J. Toxicol. Environ. Health* 8, 21–29.

- Steinhoff D., Mohr U.* (1988) The question of carcinogenic effects of hydrazine. *Exp. Pathol.* 33, 133–143.
- Steinhoff D., Mohr U., Schmidt W.M.* (1990) The question of carcinogenic effects of hydrazine. Evaluation on the basis of new experimental results. *Exp. Pathol.* 39, 1–9.
- Szymańska J.K., Szymczak W.* (2012) Hydrazyna. *Wytyczne Szacowania Ryzyka* 1, 97–122.
- Timbrell J.A., Scales M.D.C., Streeter A.J.* (1982) Studies on hydrazine hepatotoxicity. 2. Biochemical findings. *J. Toxicol. Environ. Health* 10, 955–968.
- Timbrell J., Harland S.* (1979) Identification and quantitation of hydrazine in the urine of patients treated with hydrazine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 26(1), 81–88.
- Tosk J., Schemeltz I., Hoffman D.* (1979) Hydrazines as mutagens in a histidine-requiring auxotroph of *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 66, 247–252.
- Toth B.* (1969) Lung tumor induction and inhibition of breast adenocarcinomas by hydrazine sulfate in mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 42, 469–475.
- Van Delft J.H., Steenwinkel M.J., de Groot A.J., van Zeeland A.A., Eberle-Adamkiewicz G., Rajewski M.F., Thomale J., Baan A.A.* (1997) Determination of N7- and O6 methylguanine in rat liver DNA after oral exposure to hydrazine by use of immunochemical and electrochemical detection methods. *Fundam. Appl. Toxicol.* 35, 131–137.
- Vernot E.H., MacEwen J.D., Bruner R.H., Haun C.C., Kinkhead E.R., Prentice D.E., Hubbard G.B., Young J.T.* (1985) Long-term inhalation toxicity of hydrazine. *Fund. Appl. Toxicol.* 5, 1050–1064.
- Von Wright A., Tikkanen L.* (1980) Hydrazine and methylhydrazine as recA⁺- independent mutagens in *Escherichia coli*. *Mutat. Res.* 71, 269–271.
- Wald N., Boreham J., Doll R.* (1984) Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *Brit. J. Ind. Med.* 41, 31–34.
- Weber W.* (1984) Acetylation pharmacogenetics: experimental models for human toxicity. *Fed. Proc.* 43(8), 2332–2337.
- Wheeler C.E., Penn S.R., Cawley E.P.* (1965) Dermatitis from hydrazine solder flux. *Arch. Dermatol.* 91, 235–239.