

ANDRZEJ STAREK

TOKSYKOLOGIA ZWIĄZKÓW CHLOROORGANICZNYCH W ZARYSIE

TOXICOLOGY OF CHLOROORGANIC COMPOUNDS IN OUTLINE

Zakład Biochemii Toksykologicznej,
 Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie,
 31-062 Kraków, ul. Krakowska 19
 Kierownik: prof. dr hab. A. Starek

W pracy omówiono ważniejsze grupy związków chloroorganicznych występujące w środowisku generalnym jako zanieczyszczenia, ich pochodzenie, losy w środowisku i organizmie oraz efekty ich toksycznego działania. Zwrócono uwagę na zmiany układowe i odległe skutki narażenia. Przedstawiono niektóre mechanizmy toksycznego działania.

WSTĘP

Związki chloroorganiczne, występujące w środowisku generalnym jako zanieczyszczenia, reprezentują wiele grup substancji chemicznych. Do najważniejszych należą chlorowane: alkany, alkeny, cykloalkany, etery, benzeny i alkilobenzeny, bifenyle (PCBs), terfenyle (PCTs), naftaleny (PCNs), fenole, kwasy fenoksykarboksylowe (PAAs), dibenzodiodksyny (CDDs), dibenzofurany (CDFs) oraz azo- i azoksybenzeny (ABs) (ryc.1).

Szacuje się, że około 10% spośród ponad 100 tys. związków chemicznych o znaczeniu komercyjnym stanowią substancje chloroorganiczne. Są one stosowane m.in. jako rozpuszczalniki organiczne, czynniki chłodnicze i gaśnicze, dielektryki, pestycydy, monomery do produkcji mas plastycznych oraz półprodukty do syntezy organicznej.

Źródłem związków chloroorganicznych jest przemysł chemiczny. Wielkość produkcji tego przemysłu po II Wojnie Światowej gwałtownie wzrosła. Pośrednim wskaźnikiem wielkości produkcji związków chloroorganicznych jest ilość wytwarzanego chloru, który w 70% jest wykorzystywany do ich produkcji. Dla przykładu w USA (największy producent związków chloroorganicznych) produkcja chloru w 1990 r. wzrosła około 6-krotnie w stosunku do 1950 r. i około 60-krotnie w porównaniu z rokiem 1930. Obecnie światowa produkcja tego pierwiastka sięga 40 mln ton rocznie [65].

Związki chloroorganiczne są na ogół substancjami obcymi dla środowiska. Choć wiele z nich jest wytwarzanych przez glony, grzyby i niektóre rośliny wyższe jako czynniki obronne, to tylko chlorek metylu powstaje w większych ilościach. Natomiast nie są znane naturalne związki z tej grupy, występujące w organizmie człowieka i innych kręgowców [24].

Źródłem związków chloroorganicznych w środowisku generalnym są: emisje (chloroform, 1,2-dichloroetan, chlorek winylu, eter chlorometylowy, 1,4-dichlorobenzen,

PCBs) i ścieki przemysłowe (fenylochlorometany, chlorowane fenole), rolnictwo (DDT, HCH, chlorowane fenole, PAAs), niewłaściwe składowanie i utylizacja odpadów przemysłowych i komunalnych (PCBs) oraz uzdatnianie wody metodą chlorową (chloroform, dichlorobromometan, dibromochlorometan, bromoform).

Podobnie jak trihalometany powstające w procesie chlorowania wody jako zanieczyszczenia wtórne, tworzą się chlorowane etyleny w wodach gruntowych. Z tetrachloroetyleny powstaje trichloroetylen, dichloroetylen i chlorek winylu w warunkach beztlenowych [67]. Ponadto w wyniku fotodegradacji trichloroetyleny i tetrachloroetyleny, zachodzącej w atmosferze, tworzy się czterochlorek węgla i 1,2-dichloroacetylen [17, 18].

Do zanieczyszczeń wtórnych środowiska generalnego należą również chlorowane węglowodory aromatyczne, a zwłaszcza CDDs i CDFs. Związki te powstają m.in. podczas niekontrolowanych syntez chemicznych lub awarii z udziałem wysokiej temperatury. Ma to miejsce podczas produkcji lub spalania herbicydów chlorofenoksyoctowych, środków do impregnacji drewna typu pentachlorofenolu, PCBs, PCNs, odpadów, zwłaszcza pochodzenia szpitalnego oraz traktowania chlorem pulpy drzewnej [16, 19, 52, 56].

Zróznicowana aktywność chemiczna związków chloroorganicznych, wynikająca z ich cech strukturalnych i fizyko-chemicznych, sprawia, że obok substancji szybko znikających w środowisku (eter chlorometylowy, trichloroetylen, tetrachloroetylen, 1,2-dichloroacetylen) występują na ogół związki o dużej trwałości i tendencji do biokumulacji (DDT, HCH, PCBs, CDFs). Związki te są wszechobecne we wszystkich elementach środowiska i w całym ekosystemach. Występują w żywności, wodzie do picia, wodach powierzchniowych i gruntowych oraz w powietrzu atmosferycznym [16–19, 52, 56].

Chociaż w wielu krajach uprzemysłowionych w ostatnim ćwierćwieczu znacznie ograniczono, a nawet całkowicie zakazano stosowania trwałych związków chloroorganicznych, to jednak nadal stwierdza się ich obecność na każdym poziomie łańcuchów pokarmowych. Ponieważ człowiek znajduje się na ogół na szczycie łańcuchów pokarmowych, nic więc dziwnego, że stężenia tych związków są wysokie w tkance tłuszczowej i tłuszczu mleka człowieka [31]. Wykazano, że w krajach uprzemysłowionych PCBs stanowią główne zanieczyszczenie chloroorganiczne materiału biologicznego pobranego od człowieka, podczas gdy w krajach rozwijających się dominują pozostałości trwałych pestycydów, takich jak DDT i HCH [30, 59]. Z drugiej strony lotne związki chloroalifatyczne i ich metabolity można wykryć w powietrzu wydechowym oraz we krwi i moczu osób mieszkających w aglomeracjach wielkomiejskich [44, 71].

Narażenie populacji generalnej na związki chloroorganiczne jest wynikiem pobierania ich głównie z wodą do picia (trihalometany) i żywnością pochodzenia zwierzęcego (chlorowane węglowodory aromatyczne). Grupę zwiększonego ryzyka zdrowotnego stanowią niemowlęta, pobierające chlorowane węglowodory aromatyczne z mlekiem matki [31, 59].

ZALEŻNOŚĆ STRUKTURA-AKTYWNOŚĆ

Toksyczność związków chloroorganicznych jest ściśle związana z ich budową chemiczną. Nasycone związki chloroalkilowe ulegają biotransformacji przy udziale mikrosomalnych monooksygenaz. Przemiany te prowadzą do powstania aktywnych meta-

bolitów pośrednich, jak formaldehyd i tlenek węgla w przypadku chlorku metylu oraz fosgen powstający z chloroformu [38]. Chlorek metylu, w przeciwieństwie do bromku i jodku metylu [13], bezpośrednio nie działa alkilująco na adeninę i guaninę w kwasach nukleinowych [20]. Związek ten jest bardzo słabym mutagenem i kancerogenem indukującym gruczolaki i torbielogruczolaki w nerkach myszy. Chlorek metylu powoduje ponadto spadek stężenia glutationu w tkankach, wzrost wydalania S-metylocysteiny w moczu i nasila peroksydację lipidów [10, 29, 38].

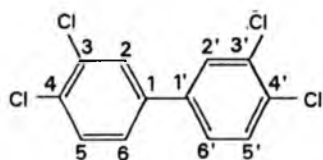
Chlorowane etyleny, jak chlorek winylu, trichloroetylen i tetrachloroetylen, ulegają mikrosomalnym przemianom z udziałem cytochromu P-450 do odpowiednich epoksydów. Metabolity te jako komponenty elektrofilowe łączą się z nukleofilowymi centrami glutationu, białek i kwasów nukleinowych, co w konsekwencji prowadzi do martwicy, mutagenezy i kancerogenezy [17, 18, 27, 28].

Toksyczne homologe CDDs i CDFs posiadają, co najmniej 3–4 atomy halogenu w bocznych pozycjach pierścieni benzenowych (np. pozycja 2, 3, 7 i 8); siła ich działania rośnie w kolejności rosnącej liczby atomowej chlorowca ($F < Cl < Br$). Homologi te posiadają co najmniej jedną pozycję nie podstawioną halogenem w pierścieniu benzenowym (np. oktachlorodibenzo- p-dioksyna i oktachlorodibenzofuran nie są toksyczne) (ryc. 1). Toksyczność tych związków jest mierzona na ogół wartością LD_{50} , indukcją aktywności hydroksylazy węglowodorów aromatycznych (AHH) oraz stopniem nasilenia trądzika chlorowego u nieowłosionych myszy [52, 56].

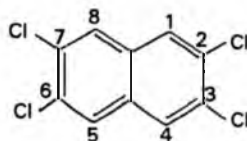
PCBs wywierają działanie toksyczne wówczas, gdy atomy chloru znajdują się w co najmniej dwu sąsiadujących ze sobą bocznych pozycjach na każdym pierścieniu benzenowym, przy jednoczesnym braku podstawników halogenowych w sąsiedztwie mostka bifenyowego (pozycja 2, 2' lub 6, 6'). Toksyczność ta bowiem jest wynikiem planarności cząsteczki, ulegającej zaburzeniu gdy w bezpośrednim sąsiedztwie wspomnianego mostka znajdują się atomy chloru. Dowodzi tego porównywalna toksyczność 2,3,6,7-tetrachlorobifenylenu, planarnego i sztywnego analogu 3, 3', 4, 4'-tetrachlorobifenylu, z toksycznością 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (2,3,7,8-TCDD) (ryc. 1) [56].

2,3,6,7-Tetrachloronaftalen indukuje AHH i wywołuje trądzik chlorowy u człowieka. Podobne właściwości posiadają 3, 3', 4, 4'-tetrachlorowe pochodne azo- i azoksybenzenu [56].

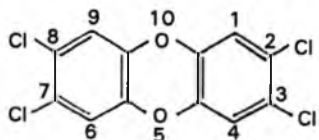
Omówione pokrótce chlorowane węglowodory aromatyczne, a zwłaszcza TCDD i związki pokrewne, są w przybliżeniu izostereomerami; mają płaską budowę w kształcie prostokąta o wymiarach $3 \times 10 \text{ \AA}$, w którego narożach znajdują się atomy chloru (ryc.1). Budowa taka umożliwia im łatwe wiązanie się z cytozolem receptorem węglowodorów aromatycznych (Ah), które leży u podstaw toksycznego działania tych związków [4, 51]. TCDD i związki pokrewne nie wywierają działania na komórki zwierzęce, które nie posiadają receptorów Ah [58]. Kompleks aktywny receptor-dioksyna, powstający po wnikięciu TCDD do komórki, przemieszcza się z cytozolu do jądra komórkowego, gdzie łączy się z DNA i wywiera dwojakie działanie. Z jednej strony działa indukująco na mikrosomalne monooksygenazy i inne enzymy biotransformujące powodując ekspresję genów odpowiedzialnych za biosyntezę tych enzymów, m.in. cytochromów P-450. Z drugiej strony zachowuje się jak hormon aktywujący geny biorące udział w biosyntezie czynników regulujących wzrost i różnicowanie się komórek [40, 56].



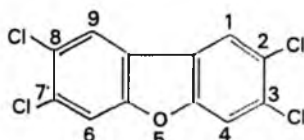
3, 3',4,4' - Tetrachlorobifenyl



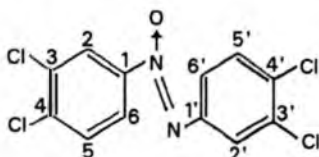
2, 3, 6, 7 - Tetrachloronaftalen



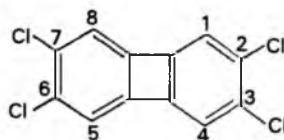
2, 3, 7, 8 - Tetrachlorodibenzo-p-dioksyna



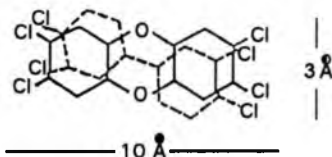
2, 3, 7, 8 - Tetrachlorodibenzofuran



3, 3', 4, 4' - Tetrachloroazoksybenzen



2, 3, 6, 7 - Tetrachlorobifenylen



Ryc. 1. Struktura różnych klas chlorowanych węglowodorów aromatycznych
Structure of the different classes of chlorinated aromatic hydrocarbons

Siła z jaką związki dioksynopodobne wiążą się z receptorem Ah decyduje o ich toksyczności [5, 56].

Biotransformacja dioksyn w organizmie przebiega powoli. Czas biologicznego półtrwania ($t_{1/2}$) 2,3,7,8-TCDD wynosi: 23, 7 i 31 dni u szczura, 22–43 dni u świnki morskiej oraz 10, 8 i 12 dni u chomika [22, 54].

^{14}C -TCDD podany szczurowi był kumulowany głównie w wątrobie i w mniejszym stopniu w tkance tłuszczowej. Jego metabolity były wydalane z kałem i częściowo z moczem. Nie stwierdzono obecności adduktów tego związku *in vivo* [50, 54].

EFEKTY DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Izomery i homologi chlorowanych węglowodorów aromatycznych należą do potężnych induktorów cytochromu P-450IA1 i P-450IA2 oraz monoksygenaz takich jak AHH i O-deetylna etoksyresorufiny [56, 70]. Indukcja wywołana w wątrobie szczura przez TCDD jest około 30 tys. razy silniejsza od obserwowanej po podaniu 3-metylocholantrenu i utrzymuje się ponad 35 dni [52]. ED_{50} , czyli dawka powodująca 50% maksymalnej indukcji AHH, dla TCDD wynosi $0,3 \times 10^{-9}$ mola/kg masy ciała [49].

Zjawisko to prowadzi do bioaktywacji samego induktora i związków pokrewnych z wytworzeniem metabolitów mutagennych i kancerogennych lub polarnych, wydalanych z organizmu. Jednakże są to efekty wtórne. Do efektów pierwotnych, będących wynikiem oddziaływania tych związków na wzrost i różnicowanie się komórek, należą m.in. trądzik chlorowy, inwolucja grasicy, defekty rozwojowe u płodów i promocja procesu nowotworowego [56].

Ostra toksyczność związków chloroorganicznych, wyrażona wartością LD_{50} , jest wybitnie zróżnicowana w obrębie tego samego gatunku, a w przypadku określonego, chlorowanego węglowodoru aromatycznego, pomiędzy gatunkami. W krańcowych przypadkach różnice sięgają 3–5 rzędów wielkości (tab. I) [48, 52, 56, 61].

Tabela I. Ostra toksyczność niektórych związków chloroorganicznych u różnych gatunków zwierząt wyrażona medialnymi dawkami śmiertelnymi (LD_{50} p.o., mg/kg m.c.)
Acute toxicity of some chloroorganic compounds in different animal species expressed as median lethal doses (LD_{50} p.o., mg per kg b.w.)

Związek	Mysz	Szczur	Świnka morska	Chomik	Królik	Pies
Chlorek metylu		300				3000
Trichloroetylen	2850	4920				
Tetrachloroetylen	8400	13000				5680
Kwas 2,4-dichlorofenoksyoctowy	368	375	469		800	
Pentachlorofenol	129	150		168		
2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna	0,114 -0,284	0,022 -0,045	0,0006 -0,002	1,16 -5,0	0,115	0,1-0,2
1,2,3,6,7,8-heksachlorodibenzon-p-dioksyna	0,50 -0,75	0,80 -1,80	0,073 -0,10			
2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran			0,005 -0,01			

Głównym efektem ostrego działania toksycznego TCDD i związków pokrewnych jest ogólne wyniszczenie organizmu, wyrażone spadkiem masy ciała aż do 50% wartości wyjściowej [52]. Jest ono spowodowane utratą tkanki tłuszczowej, zahamowaniem transportu glukozy w jelicie cienkim i do tkanki tłuszczowej, hipoinsulinemią i inhibicją kluczowych enzymów glukoneogenezy [14, 15, 68, 69].

U wszystkich gatunków, TCDD i jego homologi powodują zanik tkanki limfatycznej, zwłaszcza w grasicy, śledzionie i węzłach chłonnych [41]. U młodych organizmów może dochodzić do immunosupresji w wyniku bezpośredniego działania na limfocyty T lub pośredniego na nabłonek grasicy [36].

Innym efektem toksycznego działania chlorowanych węglowodorów aromatycznych jest hepatomegalia spowodowana hiperplazją i hipertrofią komórek mięsaszowych oraz proliferacją siateczki śródplazmatycznej gładkiej (SER) w tych komórkach [21, 37]. Może także dochodzić do stłuszczenia, ogniskowej martwicy i zwłóknienia mięszu [32,

37]. W wyniku indukcji syntezy kwasu delta-aminolewulinowego (ALA-S) i inhibicji dekarboksylazy uroporfirynogenu rozwija się porfirią [23, 33, 37, 49].

Najbardziej spektakularnym efektem toksycznego działania chlorowanych węglowodorów aromatycznych u ludzi i zwierząt jest trądzik chlorowy [11]. Manifestuje się on zaskórnikami i torbielami na skórze w wyniku hiperplazji i hiperkeratozy naskórka i mieszków włosowych oraz metaplazji nabłonka gruczołów łojowych. Ponadto dochodzi do keratynizacji gruczołów Meibomiana powiek i gruczołów woskowinowych kanałów usznych oraz utraty włosów na twarzy i klatce piersiowej [2, 35, 42]. U niektórych gatunków, związki te wywołują hiperplazję i hipertrofię błony śluzowej żołądka [9], jelita cienkiego [48] oraz nabłonka wyściełającego drogi i pęcherz moczowy [41].

Chlorowane węglowodory aromatyczne wywołują szereg istotnych zmian biochemicznych w organizmie [64, 70], wśród których dominują zaburzenia endokryne (tab. II). PCBs i CDDs obniżają stężenie progesteronu i estronu we krwi [6, 34] oraz tyroksyny, a ponadto podwyższają stężenie tyrotropiny [7]. Spadek stężenia tyroksyny jest prawdopodobnie wynikiem nasilonej glukuronidacji hormonu i jego wydalania z żółcią [8]. W zatruciu TCDD obserwowano hipoinsulinemię i podwyższone poziomy glikokortykosteroidów we krwi. TCDD i związki pokrewne zmniejszają liczbę receptorów progesteronowych, estrogenowych i glikokortykosteroidowych w komórkach ssaków w wyniku ich blokowania [53, 55, 63].

Tabela II. Biochemiczne odpowiedzi organizmu, wywołane przez różne klasy chlorowanych węglowodorów aromatycznych
Biochemical responses of organism caused by different classes of chlorinated aromatic hydrocarbons

Odpowiedź	CDDs/CDFs	PCBs
Indukcja cyt. P-450IA1 (CYPIA)	+	+
Indukcja cyt. P-450IA2 (CYPIA2)	+	+
Modulacja aktywności enzymów metabolizujących steroidy	+	+
Indukcja S-transferazy glutationowej	+	+
Indukcja transferazy UDP-glukuronozylowej	+	+
Indukcja dehydrogenazy aldehydowej	+	
Indukcja syntazy kwasu delta-amino-lewulinowego (ALA-S)	+	+
Inhibicja dekarboksylazy uroporfirynogenu	+	+
Redukcja receptorów wiążących naskórkowy czynnik wzrostu (EGF)	+	
Redukcja receptorów wiążących progesteron	+	
Wzrost aktywności receptorów Ah	+	+
Redukcja receptorów estrogenowych	+	
Redukcja receptorów wiążących glikokortykosteroidy	+	
Modulacja poziomu i aktywności hormonów tarczycy	+	+
Spadek stężenia witaminy A	+	+

Uważa się, że w mechanizmie toksycznego działania dioksyn istotną rolę odgrywa stres oksydacyjny [1, 62]. Wykazano, że TCDD nasila peroksydację lipidów, uszkadza podwójną helisę DNA, upośledza płynność struktur błonowych komórki, obniża stężenie niebiałkowych grup -SH i NADPH, zaburza homeostazę jonów wapniowych oraz zwiększa stężenie żelaza i miedzi, czynników katalizujących peroksydację lipidów. Z drugiej strony związek ten zmniejsza pulę komórkowych antyutleniaczy w wyniku obniżenia aktywności dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationowej [1] oraz stężenia retinolu [66].

TCDD i jego homologi wywołują u różnych gatunków zwierząt atrofię jąder, zmiany zwyrodnieniowe w kanalikach nasiennych oraz upośledzają spermatogenezę [1, 37, 41]. Efekt ten może być wynikiem nasilonej peroksydacji lipidów [1] lub spadku poziomu testosteronu [46] w następstwie obniżonej aktywności 17-hydroksylazy i 17,20-liazy w jądrach [43] lub upośledzonej biosyntezy pregnenolonu w warunkach ograniczonej dostępności cholesterolu [45].

Ponadto, związki te pokonują barierę łożyskową [3] i wywierają działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne. U ssaków zwiększają częstość resorpcji i powodują śmierć płodów [47]. Głównymi wadami rozwojowymi są rozszczep podniebienia, wodonercze oraz defekty kończyn i głowy [48, 60]. 3-Metylocholanren i fenobarbital, jako silne induktory receptorów Ah w wątrobie płodów [40], mogą nasilać te zmiany.

Rakotwórcze działanie związków chloroorganicznych jest w różnym stopniu udowodnione. Zgodnie z kryteriami IARC, tylko chlorek winylu i eter chlorometylowy posiadają wystarczające dowody kancerogennego działania u ludzi i zwierząt (tab. III). Obydwa związki zostały zaliczone do grupy 1, tj. czynników rakotwórczych dla ludzi [25–28].

Retrospektywne badania epidemiologiczne, przeprowadzone w różnych krajach, nie wykazały zwiększonej umieralności na nowotwory ogółem oraz nowotwory złośliwe tkanek miękkich i limfatycznych w grupach robotników przemysłu chemicznego narażonych na TCDD [12, 57, 72]. Jedynie *Manz i wsp.* [39] wykazali nadumieralność na nowotwory wśród robotników narażonych powyżej 20 lat na herbicydy zawierające ten związek. Wyniki tego badania są jednak kontrowersyjne ze względu na brak dostatecznych informacji odnośnie wielkości narażenia na dioksyny.

W badaniach na zwierzętach uzyskano wystarczający dowód, że TCDD działa rakotwórczo [16, 19, 25].

PODSUMOWANIE

Przedstawiona toksykologia związków chloroorganicznych w zarysie ukazuje różnorodność i mnogość problemów związanych z występowaniem tych związków w środowisku, ich losami, narażeniem populacji generalnej na ich działanie oraz wielokierunkowym układowym i odległym działaniem toksycznym. Szczególne zagrożenie dla żywych organizmów, zwłaszcza człowieka, stwarzają trwałe zanieczyszczenia w postaci syntetycznych, chlorowanych węglowodorów aromatycznych. Zanieczyszczenia te mają na ogół charakter globalny. Zagrożenie stwarzane przez te związki jest wynikiem ich pobierania z żywnością zwierzęcego pochodzenia, zwłaszcza z mlekiem.

Ocena ryzyka wystąpienia efektów szkodliwych w warunkach środowiskowego narażenia na chlorowane węglowodory aromatyczne polega na oszacowaniu dziennego

Tabela III. Rakotwórcze działanie niektórych związków chloroorganicznych wg IARC
Carcinogenicity of some chloroorganic compounds according to IARC

Związek	Rodzaj/miejsce nowotworu	Dowód rakotwórczości		Grupa
		zwierzę	człowiek	
Chlorek metylu		N	N	3
Chloroform	n. wielonarządowe białaczka	W	N	2B
Trichloroetylen	chłoniak Hodgkina	O	N	3
Tetrachloroetylen	gonady, białaczka	O	N	3
Chlorek winylu	wątroba, mózg, płuca, układ krwiotwórczy i limfatyczny	W	W	1
Eter chlorometylowy	płuca	W	W	1
1,4-Dichlorobenzen	białaczka	W	N	2B
Heksachlorobenzen		W	N	2B
HCH	białaczka, chłoniak, mięsak tkanek miękk.	W	N	2B
DDT	białaczka, płuca	W	N	2B
PCBs	skóra, ukl. limfatyczny i krwiotwórczy	W	O	2A
2,3,7,8-TCDD	chłoniak <i>Hodgkina</i> , mięsak tkanek miękkich	W	N	2B

W = wystarczający dowód rakotwórczości; O = ograniczony dowód rakotwórczości; N = niewystarczający dowód rakotwórczości;

Grupa 1 = czynnik rakotwórczy dla ludzi; Grupa 2A = czynnik prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi; Grupa 2B = czynnik przypuszczalnie rakotwórczy dla ludzi; Grupa 3 = czynnik nie klasyfikowany

pobrania (EDI) tych związków z żywnością i porównaniu go z wartością dopuszczalną, tj. akceptowanym dziennym pobraniem (ADI) lub dawką referencyjną (RfD).

Narażenie na dioksyny i związki pokrewne wyraża się w jednostkach wagowych tzw. międzynarodowych równoważników toksyczności (I-TEQs) obliczonych za pomocą współczynników toksycznej równowartości (TEFs), wyznaczonych empirycznie przez porównanie toksyczności danego związku z toksycznością 2,3,7,8-TCDD.

Obecnie w krajach wysoko uprzemysłowionych największe zagrożenie stwarzają dioksyny i związki pokrewne. Uważa się, że stosunkowo wysoki poziom tych związków w tkankach populacji generalnej grozi wystąpieniem efektów pozanowotworowych, m.in. cukrzycy, atrofii jąder, endometriozy i zwiększonej zapadalności na infekcje.

W związku z tym należałoby maksymalnie ograniczyć stosowanie chloru i chlorowanych węglowodorów aromatycznych, zlikwidować konwencjonalne spalarnie odpadów i wprowadzić niskoodpadowe technologie. Działania te mogą poprawić kondycję i stan zdrowia ogółu ludności w myśl sentencji pisarki angielskiej *Katherine Mansfield*: „Przez

zdrowie rozumiem możliwość istnienia pełnym, dojrzałym, żywym, radosnym życiem w ścisłym związku z tym co kocham – ziemią i wszystkimi jej cudownościami”.

A. Starek

TOXICOLOGY OF CHLOROORGANIC COMPOUNDS IN OUTLINE

Summary

Chloroorganic compounds, typified by the chlorinated aliphatic and aromatic hydrocarbons, especially biphenyls, naphthalenes, dibenzo-p-dioxins, dibenzofuranes and azo/xy/benzenes are, or were, manufactured as commercial products /the chlorinated biphenyls and naphthalenes/, and occur only as contaminants in commercial products /the chlorinated dibenzo- p-dioxins, dibenzofurans, and azo/xy/benzenes/. They have all become widespread in the environment. The chemical stability and lipophilicity of these compounds, and their resistance to degradation results in their persistence in the environment and concentration in the food chains. Their chemical structures are similar, i.e. they are approximate isostereomers. They act by the common receptor-mediated mechanism and produce similar toxic responses, although they vary greatly in potency.

All classes of chloroorganic compounds have produced incidents of intoxication of industrial workers, the general population, and farm or wild animals.

Chlorinated aromatic hydrocarbons elicit a numerous toxic effects which include body weight loss, thymic atrophy, immunotoxicity, hepatotoxicity and porphyria, chloracne and another dermal lesions, tissue-specific hypo- and hyperplastic responses, teratogenicity, reproductive toxicity, and carcinogenesis.

PIŚMIENNICTWO

1. *Al-Bayati Z.A.F., Wahba Z.Z., Stohs S.J.*: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) – induced alterations in lipid peroxidation, enzymes, and divalent cations in rat testis. *Xenobiotica*, 1988, 18, 1281. – 2. *Allen J.R., Barsotti D.A., Van Miller J.P., Abrahamson L.J., Lalich J.J.*: Morphological changes in monkeys consuming a diet containing low levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Food Cosmet. Toxicol.*, 1977, 15, 401. – 3. *Autrup H.*: Transplacental transfer of genotoxins and transplacental carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.*, 1993, 101 (Suppl. 2), 33. – 4. *Bandiera S., Safe S., Okey A.B.*: Binding of polychlorinated biphenyls classified as either phenobarbitone-, 3-methylcholanthrene- or mixed-type inducers to cytosolic Ah receptor. *Chem.-Biol. Interactions*, 1982, 39, 259. – 5. *Bannister R., Safe S.*: Synergistic interactions of 2,3,7,8-TCDD and 2',4, 4' 5, 5' – hexachlorobiphenyl in C57BL/6J and DBA/2J mice: role of the Ah receptor. *Toxicology*, 1987, 44, 159. – 6. *Barsotti D.A., Abrahamson L.J., Allen J.R.*: Hormonal alterations in female Rhesus monkeys fed a diet containing 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1979, 21, 463. – 7. *Bastomsky C.H.*: Enhanced thyroxine metabolism and high uptake goiters in rats after a single dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Endocrinology*, 1977, 101, 292. – 8. *Bastomsky C.H., Murthy P.V.N.*: Enhanced in vitro hepatic glucuronidation of thyroxine in rats following cutaneous application or ingestion of polychlorinated biphenyls. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1976, 54, 23. – 9. *Becker G.M., McNulty W.P., Bell M.*: Polychlorinated biphenyl-induced morphologic changes in the gastric mucosa of the Rhesus monkey. *Lab. Invest.*, 1979, 40, 373. – 10. *Bolt H.M., Peter H., Jäger R.*: Carcinogenicity of methyl halides: current problems concerning chloromethane. In: *Chemical Carcinogenesis. Feo F., Pani P., Columbiano A., Garcea R.* (eds.). Plenum Publishing Corporation, 1988, 45.
11. *Bond G.G., McLaren E.A., Brenner F.E., Cook R.R.*: Incidence of chloroacne among chemical workers potentially exposed to chlorinate dioxins. *J. Occup. Med.*, 1989, 31, 771. – 12.

Collins J.J., Strauss M.E., Levinskas G.J., Conner P.R.: The mortality experience of workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a trichlorophenol process accident. *Epidemiology*, 1993, 4, 7. – 13. Djalali-Behzad S., Hussain S., Osterman-Golkar S., Segerback D.: Estimation of genetic risks of alkylating agents. VI. Exposure of mice and bacteria to methyl bromide. *Mutat. Res.* 1981, 84, 1. – 14. Enan E., Matsumura F.: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) – induced changes in glucose transporting activity in guinea pigs, and rats *in vivo* and *in vitro*. *J. Biochem. Toxicol.*, 1994, 9, 97. – 15. Enan E., Matsumura F.: Significance of TCDD-induced changes in protein phosphorylation in the adipocyte of male guinea pigs. *J. Biochem. Toxicol.*, 1994, 9, 159. – 16. Environmental Health Criteria 29. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), WHO, Geneva 1984. – 17. Environmental Health Criteria 31. Tetrachloroethylene. WHO, Geneva 1984. – 18. Environmental Health Criteria 50. Trichloroethylene. WHO, Geneva 1985. – 19. Environmental Health Criteria 71. Pentachlorophenol. WHO, Geneva 1987. – 20. Fostel J., Allen P.F., Bermudez E., Kligerman A.D., Wilmer J.L., Skopek T.R.: Assessment of the genotoxic effects of methyl chloride to human lymphoblasts. *Mutat. Res.*, 1985, 155, 75.

21. Fowler B.A., Lucier G.W., Brown H.W., McDaniel O.S.: Ultrastructural changes in rat liver cells following a single oral dose of TCDD. *Environ. Health Perspect.*, 1973, 5, 141. – 22. Gasiewicz T.A., Neal R.A.: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin tissue distribution, excretion, and effects on clinical chemical parameters in guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1979, 51, 329. – 23. Goldstein J.A., McKinney J.D., Lucier G.W., Hickman P., Bergman H., Moore J.A.: Toxicological assessment of hexachlorobiphenyl isomers and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran in chicks. II. Effects on drug metabolism and porphyrin accumulation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1976, 36, 81. – 24. Gribble G.: Naturally occurring organohalogen compounds: a survey. *J. Natural Products*, 1992, 55, 1353. – 25. IARC: Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to men. Vol. 15. Some fumigants, the herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, chlorinated dibenzodioxins and miscellaneous industrial chemicals. IARC, Lyon, 1977. – 26. IARC: Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 18. Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. IARC, Lyon 1978. – 27. IARC: Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 20. Some halogenated hydrocarbons. IARC, Lyon 1979. – 28. IARC: Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Suppl. 7. Overall evaluations of carcinogenicity; an updating of IARC Monographs Volumes 1–42. IARC, Lyon 1987. – 29. Jager R., Peter H., Sterzel W., Bolt H.M.: Biochemical effects of methyl chloride in relation to its tumorigenicity. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1988, 114, 64. – 30. Jani J.P., Patel J.S., Shah M.P., Gupta S.K., Kashyap S.K.: Levels of organochlorine pesticides in human milk in Ahmedabad, India. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1988, 60, 111.

31. Jensen A.A.: Chemical contaminants in human milk. *Residue Rev.*, 1983, 89, 1. – 32. Jones G., Butler W.H.: A morphological study of the liver lesion induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *J. Pathol.*, 1973, 112, 93. – 33. Jones K.G., Sweeney G.D.: Association between induction of aryl hydrocarbon hydroxylase and depression of uroporphyrinogen decarboxylase activity. *Res. Commun. Pathol. Pharmacol.*, 1977, 17, 631. – 34. Jonsson H.T., Keil J.E., Gaddy R.G., Loadholt C.B., Henningar G.R., Walder E.M.: Prolonged ingestion of commercial DDT and PCB: Effects on progesterone levels and reproduction in the mature female rat. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1976, 3, 479. – 35. Kimbrough R.D.: The toxicity of polychlorinated polycyclic compounds and related chemicals. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 1974, 2, 445. – 36. Knutson J.C., Poland A.: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin: failure to demonstrate toxicity in twenty-three cultured cell types. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1980, 54, 377. – 37. Kociba R.J., Keeler P.A., Park C.N., Gehring P.J.: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). Results of a 13-week oral toxicity study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1979, 35, 553. – 38. Kornbrust D.J., Bus J.S.: Metabolism of methyl chloride to formate in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1982, 65, 135. –

39. *Manz A., Berger J., Dwyer J.H., Flesch-Janys D., Nagel S., Waltsgott H.*: Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet*, 1991, 338, 959. – 40. *Marie S., Anderson A., Creteil T.*: Transplacental induction of cytochromes P-450IA1 and P-450IA2 by polycyclic aromatic carcinogens: TCDD-binding protein level as the rate-limiting step. *Carcinogenesis*, 1988, 9, 2059.

41. *McConnell E.E., Moore J. A., Haseman J.K., Harris M.W.*: The comparative toxicity of chlorinated dibenzo- p-dioxin in mice and guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1978, 44, 335. – 42. *McNulty W.P., Becker G.M., Cory H.T.*: Chronic toxicity of 3, 4, 3',4' -and 2, 5, 2',5' – tetrachlorobiphenyls in Rhesus Macaques. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1980, 56, 182. – 43. *Mebus C.A., Reddy V.R., Piper W.N.*: Depression of rat testicular 17-hydroxylase and 17,20-lyase after administration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Biochem. Pharmacol.*, 1987, 36, 727. – 44. *Monster A.C., Smolders J.F.J.*: Tetrachloroethylene in exhaled air of persons living near pollution sources. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1984, 53, 331. – 45. *Moore R.W., Kleeman J.M., Peterson R.R.*: Inhibition of testosterone production in testes from 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-treated rats. *Toxicologist*, 1987, 7, 126. – 46. *Moore R.W., Potter C.L., Theobald H.M., Robinson J.A., Peterson R.E.*: Androgenic deficiency in male mice treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- p-dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1985, 79, 99. – 47. *Neubert D., Zens P., Rothenwaller A., Merker H.J.*: A survey of the embryotoxic effects of TCDD in mammalian species. *Environ. Health Perspect.*, 1973, 5, 67. – 48. *Olson J.R., Holscher M.A., Neal R.A.*: Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the Golden Syrian Hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1980, 56, 78. – 49. *Poland A., Glover E.*: Chlorinated dibenzo-p-dioxins: potent inducers of δ -aminolevulinic acid synthetase and aryl hydrocarbon hydroxylase. II. A study of the structure-activity relationship. *Mol. Pharmacol.*, 1973, 9, 736. – 50. *Poland A., Glover E.*: An estimate of the maximum in vivo covalent binding of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin to rat liver protein, ribosomal RNA and DNA. *Cancer Res.*, 1979, 39, 3341.

51. *Poland A., Glover E., Kende A.S.*: Stereospecific, high affinity binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by hepatic cytosol: evidence that the binding species is the receptor for induction of aryl hydrocarbon hydroxylase. *J. Biol. Chem.*, 1976, 251, 4936. – 52. *Poland A., Knutson J.C.*: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: Examination of the mechanism of toxicity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1982, 22, 517. – 53. *Romkes M., Piskorska-Pliszczyńska J., Safe S.*: Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on hepatic and uterine estrogen receptor level in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1987, 87, 306. – 54. *Rose J.Q., Ramsey J.C., Wentzler T.H., Hummel R.A., Gehring P.J.*: The fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin following single an repeated oral doses to the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1976, 36, 209. – 55. *Ryan R.P., Sunahara G.I., Lucier G.W., Birnbaum L.S., Nelson K.G.*: Decreased ligand binding to the hepatic glucocorticoid and epidermal growth factor receptors after 2,3,4,7,8- pentachlorodibenzofuran and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran treatment of pregnant mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1989, 89, 454. – 56. *Safe S.*: Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCFs), and related compounds: Environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *Crit. Rev. Toxicol.*, 1990, 21, 51. – 57. *Saracci R., Kogevinas M., Bertazzi P. A., Bueno de Mesquita B.H., Coggon D., Green L.M., Kauppinen T., L' Abbe K.A., Litterin M., Lyng E., Mathews J.D., Neuberger M., Osman J., Pearce N., Winkelmann R.*: Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet*, 1991, 338, 1027. – 58. *Silbergeld E. K., Gasiewicz T.A.*: Dioxins and the Ah receptor. *Am. J. Ind. Med.*, 1989, 16, 455. – 59. *Skaare J.U., Tuveng J.M., Sande H.A.*: Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in maternal adipose tissue, blood, milk, and cord blood from mothers and their infants living in Norway. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1988, 17, 55. – 60. *Smith F.A., Schwetz B.A., Nitschke K.D.*: Teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in CF-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1976, 38, 517.

61. *Stahl B.U., Kettrup A., Rozman K.*: Comparative toxicity of four chlorinated dibenzo-p-dioxins (CDDs) and their mixture. Part I. Acute toxicity and toxic equivalency factors (TEFs). *Arch. Toxicol.*, 1992, 66, 471. – 62. *Stohs S.J., Shara M.A., Alsharif N.Z., Wahba Z.Z., Al-Bayati Z.A.F.*: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced oxidative stress in female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1990, 106, 126. – 63. *Sunahara G.I., Lucier G.W., McCoy Z., Bresnick E.H., Sanchez E.R., Nelson K.G.*: Characterization of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated decreases in dexamethasone binding to rat hepatic cytosolic glucocorticoid receptor. *Mol. Pharmacol.*, 1989, 36, 239. – 64. *Sutter T.R., Guzman K., Dold K.M., Greenlee W.F.*: Targets for dioxin: genes for plasminogen activator inhibitor-2 and interleukin-1 β . *Science*, 1991, 254, 415. – 65. *Thornton J.*: *Chlorine, human health and the environment*: The breast cancer warning. A Greenpeace Report, Washington 1993. – 66. *Tunberg T., Ahlborg U.G., Hakensson H., Krantz C., Monier M.*: Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the hepatic storage of retinol in rats with different dietary supplies of vitamin A (retinol). *Arch. Toxicol.*, 1980, 45, 273. – 67. *Vogel T.M., Carty P.L.*: Biotransformation of tetrachloroethylene to trichloroethylene, dichloroethylene, vinyl chloride, and carbon dioxide under methanogenic conditions. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1985, 49, 1080. – 68. *Weber L.W.D., Lebofsky M., Stahl B.U., Gorski J. R., Muzi G., Rozman K.*: Reduced activities of key enzymes of gluconeogenesis as possible cause of acute toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in rats. *Toxicology*, 1991, 66, 133. – 69. *Weber L.W. D., Lebofsky M., Stahl B.U., Kettrup A., Rorman K.*: Comparative toxicity of four chlorinated dibenzo-p-dioxins (CDDs) and their mixture. Part II: Structure-activity relationship with inhibition of hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase, pyruvate carboxylase, and β -glutamyl transpeptidase activities. *Arch. Toxicol.*, 1992, 66, 478. – 70. *Weber L.W.D., Lebofsky M., Stahl B.U., Kettrup A., Rozman K.*: Comparative toxicity of four chlorinated dibenzo-p-dioxins (CDDs) and their mixture. Part : Structure – activity relationship with increased plasma tryptophan levels, but no relationship to hepatic ethoxyresorufin o-deethylase activity. *Arch. Toxicol.*, 1992, 66, 484. – 71 *Ziglio G., Beltramelli G., Pregliasco F., Ferrari G.*: Metabolites of chlorinated solvents in blood and urine of subjects exposed at environmental level. *Sci. Total Environ.*, 1985, 47, 473. – 72. *Zober A., Messerer P., Huber P.*: Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1990, 62, 139.

Otrzymano: 1995.09.20