

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-688 Kraków
ul. Medyczna 9

Ditlenek azotu

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,7 mg/m³
NDSCh: 1,5 mg/m³
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18.10.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 12.06.2003

Słowa kluczowe: ditlenek azotu, układ oddechowy, działanie klastogenne.

Key words: nitrogen dioxide, respiratory tract, clastogenic action.

Ditlenek azotu (NO₂) jest gazem, który dosyć często występuje w środowisku pracy i środowisku komunalnym. Związek ten powstaje podczas: spalania substancji organicznych zawierających azot, detonacji materiałów wybuchowych, obróbki elektrochemicznej metali oraz pracy silników dieslowskich. W 2001 r. w Polsce było 736 osób narażonych zawodowo na ditlenek azotu o stężeniu większym od obowiązującej wartości NDS.

Zarówno u ludzi, jak i u zwierząt laboratoryjnych narządem krytycznym dla ditlenku azotu jest układ oddechowy. Ostre zatrucie tym związkiem manifestuje się obrzękiem płuc prowadzącym nawet do zejścia śmiertelnego; związek jest klasyfikowany jako substancja toksyczna.

Ditlenek azotu może działać klastogennie (czynnik powodujący załamania chromosomów i ich następstwa w postaci pozyskania, utraty lub przemieszczenia części chromosomów) oraz może sprzyjać rozwojowi nowotworów. Związek ten może również negatywnie wpływać na ontogenetyczny rozwój organizmu.

Podstawą wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ditlenku azotu są wyniki dobrze udokumentowanych badań przeprowadzonych w przemyśle, których wyniki posłużyły do wykazania pneumotoksycznego działania związku.

* Zaproponowane wartości NDS i NDSCh ditlenku azotu zostały przedłożone ministrowi gospodarki i pracy celem wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania stężenia ditlenku azotu w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2003, nr 4(38).

Wartość NDS ditlenku azotu obliczono na podstawie wartości LOAEL (2,95 mg/m³) i dwóch współczynników niepewności. Na podstawie wartości NDS obliczono również wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) ditlenku azotu.

Po analizie wyliczeń zaproponowano przyjęcie wartości NDS ditlenku azotu wynoszącej 0,7 mg/m³ oraz wartości NDSCh wynoszącej 1,5 mg/m³.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH 2000; The Merck ... 2001):

– wzór sumaryczny	NO ₂
– wzór strukturalny	O = N = O
– nazwa chemiczna	ditlenek azotu
– nazwa w rejestrze CAS	nitrogen dioxide
– numer w rejestrze CAS	10102-44-0
– numer w rejestrze RTECS	QW 9800000
– numer indeksowy	007-002-00-0
– synonimy:	azote (Francja), azoto (Włochy); nitrito, nitrogen dioxide (USA); nadtlenek azotu, ditlenek azotu (Polska); RCRA Waste Number PO78 i Stickstoffdioxid (Niemcy).

Oznakowanie substancji ditlenku azotu jest zgodne z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 3 lipca 2002 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 129, poz. 1110). Ditlenek azotu jest klasyfikowany jako substancja bardzo toksyczna (T+) w przypadku narażenia drogą oddechową (R26) i żrąca (R34). Klasyfikacja ta jest zgodna z wymaganiami w Unii Europejskiej (dyrektywa 67/584/EWG do 29 ATP włącznie).

Właściwości fizykochemiczne (ACGIH 2000; The Merck ... 2001):

– postać	powyżej temp. 21,1 °C gaz o barwie czerwonej do brązowej; poniżej temp. 21,1 °C ciecz o barwie brązowej; w temp. około -11 °C bezbarwne ciało stałe
– masa cząsteczkowa	46,01
– zapach	nieprzyjemny i drażniący
– próg zapachu	poniżej 0,188 mg/m ³
– temperatura topnienia	-9,3 °C
– temperatura wrzenia	21,15 °C
– prężność par	960 hPa (w temp. 20 °C), 1210, 3 hPa (w temp. 25 °C)
– gęstość par	1,58 (powietrze = 1)
– rozpuszczalność:	rozpuszczalny w stężonym kwasie azotowym i siarkowym; w wodzie ulega rozkładowi do tlenku azotu i kwasu azotowego
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 1,88 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,532 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Ditlenek azotu (NO_2) powstaje przez utlenianie tlenu azotu w powietrzu lub tlenie, w reakcji stężonego kwasu azotowego z metalami szlachetnymi oraz w procesach spalania substancji organicznych zawierających azot. Duże stężenia NO_2 występują w silosach zbożowych. Związek ten powstaje również podczas detonacji takich azotanowych lub nitrowych materiałów wybuchowych, jak dynamit i trotyl oraz podczas elektrochemicznej obróbki metali (*Starek i in.* 1979). Ditlenek azotu jest składnikiem smogu fotochemicznego oraz dymu tytoniowego (*Harbison* 1988). Stwierdzono, że wypalenie 5 ÷ 10 papierosów w niewentylowanym pomieszczeniu o kubaturze 30 m³ powoduje obecność NO_2 w powietrzu o stężeniach 0,04 ÷ 0,08 mg/m³ (*Weber i in.* 1976).

W powietrzu obszarów wiejskich stężenie ditlenku azotu waha się w zakresie 0,0005 ÷ 0,010 mg/m³. Na obszarach miejskich średnie roczne stężenie tego związku wynosi około 0,02 ÷ 0,09 mg/m³. Szczytowe stężenia 60-minutowe mieszczą się na ogół w zakresie 0,11 ÷ 0,94 mg/m³. Są one większe podczas zimy niż w innych porach roku, ze względu na okresy stagnacji meteorologicznej, intensywny ruch samochodowy i okres grzewczy z wykorzystaniem paliw kopalnianych. Stężenia NO_2 w pomieszczeniach mieszkalnych są na ogół większe o 0,005 ÷ 0,010 mg/m³ niż na zewnątrz tych pomieszczeń (*Lindvall* 1985; *Speizer i in.* 1980).

Na skalę przemysłową NO_2 jest otrzymywany przez utlenianie tlenu azotu tlenem powietrza. Na skalę laboratoryjną można go otrzymać z azotanu ołowiu (II), podczas gdy ultraczysty NO_2 przez rozkład N_2O_5 (*The Merck ...* 2001).

Ditlenek azotu jest stosowany do produkcji kwasu azotowego, siarkowego i azotanów, w procesie nitrowania związków organicznych, w tym leków i materiałów wybuchowych (dynamitu, trotylu i nitrocelulozy), do produkcji pochodnych celulozy, m.in. „hemostatycznej bawełny”, a także jako wybielacz mąki oraz czynnik utleniający w paliwach raketowych (*The Merck ...* 2001).

Narażenie zawodowe na NO_2 występuje podczas produkcji kwasu azotowego, kwasu siarkowego metodą komorową, azotanów, materiałów wybuchowych i innych związków nitrowych, podczas obróbki elektrochemicznej metali z wykorzystaniem elektrolitu azotanowego i azotynowego, w galwanizerniach, w kopalniach i kamieniołomach, w pobliżu silosów oraz podczas prowadzenia prac spawalniczych (*Emergency... 1964; Norwood i in.* 1966; *Starek i in.* 1979).

Podczas cięcia metali palnikiem acetylenowo-tlenowym stężenie NO_2 wynosiło 200 ÷ 221 mg/m³ (*Wade i in.* 1950). Według danych z Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi z 2000 r. stężenie NO_2 w mieszaninie tlenków azotu (NO_x), powstających podczas prac spawalniczych, stanowiło około 23% i nie przekraczało stężenia 0,8 mg/m³ w ciągu 8 h.

W Polsce w 2001 r., wg danych z Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi, 736 osób było narażonych na tlenki azotu o stężeniu powyżej obowiązującej wartości NDS.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucie ostre

Narażenie zawodowe na tlenki azotu o dużych stężeniach nierzadko było przyczyną ostrych zatruć kończących się zejściem śmiertelnym z powodu obrzęku płuc. Przed 1930 r. takich przypadków odnotowano 90, a w latach 1930-1949 – 47 (*Wade i in.* 1950).

Zdrowotne następstwa jednorazowego narażenia na NO_2 przedstawiono w tabeli. 1.

Tabela 1.**Zdrowotne następstwa jednorazowego narażenia na ditlenek azotu (Emergency... 1964)**

Stężenie NO ₂ , mg/m ³	Czas narażenia, min	Skutki zdrowotne
47	60	podrażnienie dróg oddechowych; bóle w klatce piersiowej
75	30	
94	15	
188	5	
94	60	obrzęk płuc z możliwością podostrego lub przewlekłego uszkodzenia płuc
141	30	
188	15	
376	5	
188	60	obrzęk płuc i padnięcie zwierząt
282	30	
376	15	
752	5	

Norwood i in. (1966) opisali dwóch spawaczy narażonych na NO₂ o stężeniu około 170 mg/m³ przez 15 i 30 min. Po 18 h od zakończenia narażenia u obu spawaczy wystąpiły objawy duszności, przyspieszony oddech i zmniejszony szmer oddechowy. Na podstawie wyników badania spirometrycznego wykazano tylko 42% należytą pojemności życiowej płuc (VC), a na zdjęciu radiologicznym było widoczne przekrwienie i obrzęk płuc. Zmiany te cofnęły się w okresie do 3 tygodni.

Osiem zdrowych osób narażano na NO₂ o stężeniu 3 mg/m³ przez 60 min. Osoby te odczuwały podrażnienie oczu i nosa, a niektóre z nich zgłaszały również podrażnienie gardła, zawroty i bóle głowy, nudności, zmęczenie i kaszel. Badaniem spirometrycznym nie stwierdzono zaburzeń czynności układu oddechowego (Rudell i in. 1994).

Szesnastu ochotników w wieku 23 ÷ 48 lat narażano na NO₂ o stężeniu 1,9 mg/m³ przez 2 h/dzień, przez 2 kolejne dni w pomieszczeniu o temperaturze 31 °C i wilgotności 35%. Podczas narażenia badane osoby obciążano wysiłkiem fizycznym, zwiększając 2-krotnie wentylację płuc. Przed narażeniem i po jego zakończeniu wykonano badania spirometryczne. Nie stwierdzono żadnych, zmian z wyjątkiem nieznacznego (1,5%) zmniejszenia pojemności życiowej płuc (Hackney i in. 1978).

U osób z łagodną dychawicą oskrzelową wykazano wzrost nadreaktywności drzewa oskrzelowego na histaminę po jednorazowym, 30-minutowym narażeniu na NO₂ o stężeniu 0,51 mg/m³. Natomiast nie obserwowano wpływu tego związku w zakresie stężeń 0 ÷ 1,0 mg/m³ na opory w drogach oddechowych i wzór oddechowy (Bylin i in. 1988).

W ostrym zatruciu NO₂ można wyróżnić trzy okresy: bezobjawowy okres utajenia, okres objawowy o przebiegu ostrym oraz ostry okres choroby oddalony w czasie. Podczas narażenia na NO₂ nie ma zwykle objawów chorobowych, z wyjątkiem słabego kaszlu, uczucia zmęczenia i nudności. Jedynie bardzo duże stężenie tego związku powoduje natychmiastowy kaszel, dławienie, bóle głowy, nudności, bóle brzucha oraz duszność z piekącym bólem w klatce piersiowej. Po okresie utajenia, trwającym 5 ÷ 72 h, pojawiają się objawy obrzęku płuc w postaci płytkiego i szybkiego oddechu, sinicy, umiarkowanego lub gwałtownego kaszlu z pianistą wydzieliną i fizykalnymi objawami obrzęku. Pojemność życiowa płuc szybko spada. Surowicza wydzielina może zalegać w jamie otrzewnej, ale jej objętość jest stosunkowo mała. Chory odczuwa lęk, jest zdezorientowany, ospały i w końcu traci świadomość. Obserwuje się słabe, szybkie tętno, rozluźnione serce, przekrwiony układ żylny, intensywną sinicę oraz

znaczne zagęszczenie krwi. Śmierć z zamartwicy jest wynikiem upośledzenia wymiany gazowej w płucach. Zgon następuje po kilku godzinach od pojawienia się pierwszych objawów obrzęku płuc. Czasem po wielu tygodniach spokojnego przebiegu choroby pojawia się druga, ostra faza zatrucia NO₂. Objawy kliniczne w postaci kaszlu, wolnego oddechu, duszności, gorączki, przyspieszonej akcji serca i sinicy są zwykle spowodowane zarostowym zapaleniem oskrzelików. Nawrót choroby może być nagły i piorunujący, może prowadzić do śmierci lub powolnego zdrowienia. Rekonwalescencja może być powikłana przez infekcyjne zapalenie oskrzeli, zarostowe zapalenie oskrzelików, zapalenie płuc i ogólne osłabienie. Rzadko dochodzi do rozwoju zwłóknienia płuc (*Gosselin i in.* 1984).

Obserwacje kliniczne. Zatrucie przewlekłe

Istnieje stosunkowo mało danych dotyczących skutków narażenia przewlekłego w przemyśle na ditlenek azotu o małych stężeniach. Ponadto, brak jest dostępnych danych co do zależności typu dawka-odpowiedź.

W jednym z badań, w którym pracownicy byli narażeni na tlenki azotu o stężeniu nieco powyżej 3,5 mg/m³ przez okres 3 ÷ 5 lat obserwowano zmniejszoną aktywność katalazy we krwi, przewlekły nieżyt oskrzeli i rozedmę płuc (*Vigdortschik i in.* 1937).

W grupie 70 mężczyzn w wieku 26 ÷ 48 lat, zatrudnionych w fabryce chemicznej w narażeniu na NO₂ o zakresie stężeń 0,8 ÷ 5,1 mg/m³ przez okres 4 ÷ 6 lat, obserwowano dolegliwości ze strony układu oddechowego w postaci kaszlu, odflegmiania, a u pojedynczych osób trudności w oddychaniu i napięcie mięśni klatki piersiowej. Badaniem fizykalnym u niektórych pracowników stwierdzono drobnopecherzykowe szmery oraz szum, głównie w dolnych częściach płuc. Obserwowano u 4 spośród 70 badanych zaburzenia repolaryzacyjne komór serca w elektrokardiogramach. W badaniu spirometrycznym wykazano nieznaczne obniżenie pojemności życiowej płuc i maksymalnej pojemności wydechowej świadczące o zmianach restrykcyjnych w płucach. Jednakże zmiany te nie różniły się statystycznie znamienne w porównaniu z grupą kontrolną liczącą 80 mężczyzn w tym samym wieku i o tym samym statusie palenia papierosów, ale nie narażonych na NO₂. Ponadto u osób narażonych wykazano zmiany gazometryczne we krwi (nieznaczne zmniejszenie wartości pH, wzrost pCO₂ oraz stężenia wodorowęglanów i zasobu zasad). W moczu tych osób obserwowano statystycznie znamienne wzrost wydalania hydroksyproliny i kwaśnych mukopolisacharydów świadczących o nasilonym katabolizmie łącznotkankowego zrębu tkanki płucnej (*Kośmider i in.* 1972). Na podstawie tego badania można przyjąć stężenie 2,95 mg/m³ ditlenku azotu za wartość LOAEL.

Zdaniem Grupy Ekspertów WHO (1977) krótkoczasowe narażenie na NO₂ o zakresie stężeń 560 ÷ 940 mg/m³ może prowadzić do obrzęku płuc i śmierci, podczas gdy narażenie na związek o stężeniach 47 ÷ 140 mg/m³ może spowodować zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc. Generalnie uważa się, że długotrwałe narażenie na małe stężenia NO₂ może prowadzić do przewlekłego zapalenia oskrzeli i rozedmy płuc (*Harbison* 1988).

Należy przypuszczać, że symptomatologia przewlekłego zatrucia NO₂ jest podobna jak w zatruciu ostrym. Różnica polega jedynie na późniejszym okresie występowania objawów i ich mniejszym nasileniu.

Badania epidemiologiczne

W grupie 560 górników węgla kamiennego w wieku 25 ÷ 61 lat, którzy byli narażeni przez co najmniej 4 lata na tlenek i ditlenek azotu o stężeniach okazjonalnie przekraczających wartości

TLV-STEL, nie obserwowano zmian w układzie oddechowym, w tym także wartości maksymalnej pojemności wydechowej jednosekundowej ($FEV_{1.0}$), (Robertson i in. 1984).

W badaniu przekrojowym u 20 spawaczy i 20 osób z grupy kontrolnej, jednorodnych pod względem wieku, wzrostu, pochodzenia etnicznego, podstawowej spirometrii i palenia tytoniu, oceniono pikową szybkość przepływu (PEF) przed pracą oraz w różnym czasie podczas pracy. Stwierdzono znamienne spadki wartości PEF u spawaczy. W ciągu pierwszych 15 min u połowy spawaczy, a tylko u 5% osób z grupy kontrolnej, wykazano spadek wartości tego wskaźnika powyżej 5%. Zdaniem autorów pracy świadczy to o natychmiastowej reakcji drzewa oskrzelowego na NO_2 , podobnie jak w przypadku zawodowej dychawicy oskrzelowej (Donoghue i in. 1994).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartość medialnego stężenia śmiertelnego ditlenku azotu u szczurów wynosi 165 mg/m^3 (4 h), podczas gdy u świnek morskich $56,4 \text{ mg/m}^3$ (1 h), (Lewis 1996).

Ditlenek azotu o stężeniach w zakresie $188 \div 1880 \text{ mg/m}^3$ powodował śmierć różnych gatunków zwierząt (kotów, świnek morskich, myszy, szczurów i królików) w wyniku działania na tkankę płucną, rozwoju obrzęku płuc i powstawania zamartwicy. W zależności od wielkości narażenia śmierć następowała w różnym czasie – po narażeniu na NO_2 o stężeniu 188 mg/m^3 po 318 min; o stężeniu 282 mg/m^3 po 90 min; o stężeniu 752 mg/m^3 po 58 min; o stężeniu 1128 mg/m^3 po 32 min; o stężeniu 1504 mg/m^3 po 29 min i o stężeniu 1880 mg/m^3 po 19 min (Patty 1963).

Ditlenek azotu powoduje degenerację pneumocytów typu I w nabłonku oddechowym i uszkodzenie nabłonka migawkowego w dystalnej części dróg oddechowych. Jednocześnie dochodzi do nasilonej proliferacji pneumocytów typu II i ich różnicowania do komórek typu I. W płucach pojawia się zwiększona liczba makrofagów pęcherzykowych i komórek zapalnych (Evans i in. 1976). Dochodzi następnie do indukcji metalotioneiny, oksydazy hemowej i indukowalnej syntazy NO jako czynników antyoksydacyjnych oraz wielu mediatorów procesu zapalnego jak IL-6 i monocytarne białko MCP-1. Zmiany te u myszy C57BL/6 występują już po 4 i 24 h narażenia na NO_2 o stężeniu 28 mg/m^3 (Johnston i in. 2000; 2001).

Toksyczność przewlekła

Wyniki badań nad skutkami powtarzanego narażenia na ditlenek azotu zestawiono w tabeli 2.

U szczurów narażanych na NO_2 o stężeniu $1,5 \text{ mg/m}^3$ w sposób ciągły przez maksimum 977 dni nie obserwowano żadnych zmian w płucach, z wyjątkiem przyspieszonego oddechu (Freeman i in. 1966). W podobnym doświadczeniu, gdy szczury narażano na NO_2 o stężeniu $3,8 \text{ mg/m}^3$, oprócz przyspieszonego oddechu stwierdzono spadek aktywności złączającej komórki nabłonka oddechowego w końcowych oskrzelikach, redukcję liczby rzęsek nabłonka migawkowego i obecność krystalicznych wtrętów w tych komórkach (Freeman i in. 1968). W innym doświadczeniu, gdy szczury narażano na NO_2 o zakresie stężeń $0 \div 47 \text{ mg/m}^3$ przez 6 h/dzień, przez 7, 14 lub 21 dni, stwierdzono w popłuczynach drzewa oskrzelowego wzrost liczby makrofagów płucnych, zmiany morfologiczne w tych komórkach oraz upośledzenie ich aktywności fagocytarnej po 14 i 21 dniach narażenia na NO_2 o stężeniu 47 mg/m^3 (Hooftman i in. 1988).

Tabela 2.

Skutki powtarzanego narażenia na ditlenek azotu u zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury	1,5	24 h/dzień, 977 dni	uporczywy, przyspieszony oddech o 20%, brak istotnych zmian w płucach	<i>Freeman</i> i in. 1966
Szczury	3,8	24 h/dzień 763 dni	uporczywe przyspieszenie oddechu, spadek aktywności złuszczonej nabłonka oskrzelikowego, utrata rzęsek, wtręty krystaliczne w rzęskach	<i>Freeman</i> i in. 1968
Szczury	0,0 7,5 18,8 47,0	6 h/dzień, 7, 14, 21 dni	zmiany morfologiczne makrofagów płucnych wzrost ich liczby po narażeniu na 18,8 i 47 mg/m ³ NO ₂ , upośledzenie czynności fagocytarnej po 14 i 21 dniach narażenia na 47 mg/m ³ , wzrost aktywności GGTP po narażeniu na NO ₂ o dwóch największych stężeniach w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych	<i>Hooftman</i> i in. 1988
Świnki morskie	0,0 0,1 0,9 1,9 3,8 7,6	24 h/dzień, 6 lub 12 tygodni	nadreaktywność drzewa oskrzelowego i wzrost specyficznych oporów dróg oddechowych począwszy od 1,9 mg/m ³ po 12 tyg. Narażenia, a po stężeniach 3,8 i 7,6 mg/m ³ również po 6 tyg.	<i>Kobayashi, Miura</i> 1995
Myszy Swiss	0,9	24 h/dzień, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 6, 9, 12 miesięcy	w grupach narażanych 3 i więcej miesięcy wzrost padnięć po infekcji <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Ehrlich, Henry</i> 1968
Myszy	0,9	6, 18, 24 h/dzień, 7 dni/tydz. 1, 3, 6, 12 miesięcy	zapadnięte pęcherzyki płucne, objawy zapalenia płuc u wszystkich myszy narażonych przez 3 ÷ 12 mies.	<i>Blair</i> i in. 1968
Fretki	0,9 18,8	4 h/dzień, 5 dni/tydz., 8 lub 15 tyg.	brak zmian w klirensie cząstek znakowanych ⁵¹ Cr spadek klirensu cząstek znakowanych ⁵¹ Cr w części piersiowej dróg oddechowych	<i>Hackney</i> i in. 1978

W doświadczeniu przeprowadzonym na świnkach morskich narażanych na badany związek o zakresie stężeń 0 ÷ 7,6 mg/m³ przez 24 h/dzień i 6 lub 12 tygodni wystąpiła nadreaktywność drzewa oskrzelowego na histaminę po narażeniu na NO₂ o stężeniu 1,9 mg/m³ przez 12 tygodni. Gdy stężenie NO₂ wynosiło 3,8 i 7,6 mg/m³, zmiana ta wystąpiła również po 6 tygodniach. Ponadto, obserwowano również specyficzne opory w drogach oddechowych po 12 tygodniach narażenia, gdy stężenie związku wynosiło 3,8 mg/m³ (*Kobayash, Miura* 1995).

U myszy narażanych na NO₂ o stężeniu 0,9 mg/m³ przez 24 h/dzień w ciągu: 0,25, 0,5 i 1 miesiąca oraz 2, 3, 6, 9 i 12 miesięcy obserwowano wzrost wrażliwości na infekcję dróg oddechowych, która wyrażała się padnięciami zwierząt, począwszy od 3 miesiąca narażenia (*Ehrlich, Henry* 1968). W podobnym doświadczeniu, gdy narażenie prowadzono przez: 6, 18 lub 24 h/dzień, 7 dni/tydzień w ciągu: 1 miesiąca oraz 3, 6, 9 i 12 miesięcy, obserwowano zmiany zapalne w płucach w grupach zwierząt narażonych w okresie 3 ÷ 12 miesięcy (*Blair* i in. 1968).

U fretok narażanych na NO₂ o stężeniu 0,9 i 18,8 mg/m³ przez 4 h/dzień, 5 dni/tydz., przez 8 lub 15 tygodni wykazano spadek klirensu cząstek znakowanych ⁵¹Cr w części pier-siowej dróg oddechowych po narażeniu na związek o większych stężeniach (Rosmussen i in. 1994).

Podane informacje wskazują, że NO₂ nawet o małych stężeniach, ale w okresie długo-trwałego narażenia może prowadzić do zmian czynnościowych i morfologicznych układu oddechowego, a także zwiększać podatność na choroby infekcyjne tego układu.

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

Tylko w kilku pracach oceniono genotoksyczne działanie ditlenku azotu.

W badaniach na szczurach narażanych na tlenki azotu obserwowano mutacje i aberracje chromosomowe komórek płucnych (Isomura i in. 1984). W hodowlach komórek V79 chomika chińskiego NO₂ powodował rozrywanie pojedynczej nici DNA (Görsdorf i in. 1990).

W makrofagach płucnych, pobranych od szczurów wolnych od swoistych patogenów i narażanych w sposób ciągły na NO₂ o stężeniu 2,3 mg/m³ przez 3 kolejne dni, nie obserwowano rozerwanych pojedynczych nici DNA (Bermúdez i in. 1999).

Powyższe dane wskazują na możliwość klastogennego działania NO₂.

Działanie rakotwórcze

Myszy CAF1/Jax, samce (grupa badana i grupa kontrolna liczyły po 110 zwierząt) narażano na ditlenek azotu o stężeniu 9,4 mg/m³ w sposób ciągły przez okres: 12, 14 lub 16 miesięcy. W obu grupach zwierząt obserwowano gruczolaki płuc, których częstość występowania i liczba nie różniły się znamienne (Wagner i in. 1965).

Myszy szczepu A narażano na NO₂ o stężeniach: 0; 1,9; 9,4 lub 18,8 mg/m³ przez 6 h/dzień, 5 dni/tydz. w ciągu 6 miesięcy. W grupie kontrolnej liczba nowotworów płuc wynosiła 0,40 ± 0,20/płuco, podczas gdy w grupie narażanej na NO₂ o stężeniu 18,8 mg/m³ 0,45 ± 0,60/płuco (*n* = 60). Różnice te były wprawdzie niewielkie, lecz statystycznie znamienne (Adkins i in. 1986).

W innym badaniu wykazano, że NO₂ ułatwiał osiedlanie się komórek nowotworowych w płucach, co sprzyjało przerzutom nowotworowym. Myszy szczepu SWR i B57B1/6J narażano na NO₂ o stężeniu 0,75 lub 1,5 mg/m³ przez 8 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 10 ÷ 12 tygodni. Następnie myszom z grupy badanej i kontrolnej (nie narażonej na NO₂) wstrzykiwano dożylnie komórki czerniaka B16-F10. Po 21 dniach od iniekcji myszy zabijano i poddawano badaniu histopatologicznemu. Obserwowano większą liczbę kolonii komórek nowotworowych u zwierząt narażonych na NO₂ niż u zwierząt z grupy kontrolnej (Richter i in. 1985).

Przytoczone dane nie stanowią dowodu na rakotwórcze działanie NO₂. Wydaje się jednak, że związek ten może sprzyjać przerzutom nowotworów w wyniku wzrostu przepuszczalności kapilar i uszkodzenia śródbłonna naczyniowego oraz działania immunosupresyjnego.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W jednym badaniu epidemiologicznym wykazano statystycznie istotny związek między narażeniem na ditlenek azotu w środowisku ogólnym i ryzykiem małej masy urodzeniowej niemowląt, gdy ich matki były narażone w pierwszym trymestrze ciąży. Względne ryzyko (RR) urodzenia noworodka z małą wagą urodzeniową (poniżej 2500 g) wynosiło 1,06 (95-procentowy przedział ufności: 1,02 ÷ 1,10), a stężenie NO₂ w zakresie 0,031 ÷ 0,035 mg/m³.

W analizie uwzględniono takie czynniki zakłócające, jak: wiek ciążowy, wiek matki, poziom wykształcenia rodziców oraz kolejność porodu i płeć noworodka (*Ha i in.* 2001).

Samice szczurów Wistar narażano na NO₂ o małym stężeniu (2,8 i 5,6 mg/m³) w okresie 0 ÷ 20. dnia ciąży. Nie obserwowano wpływu badanego związku na przebieg ciąży, liczbę potomstwa oraz przyrost masy ciała i aktywność ruchową potomstwa.

Szczury 10-dniowe, karmione przez matki, wykazywały wyraźną odporność na toksyczne działanie NO₂. Przerywane narażenie na ten związek o stężeniu 94 mg/m³ przez okres do 72 h (4-godzinne etapy przedzielone karmieniem 1,5 h poza komorą toksykologiczną) spowodowało u tych szczurów nieznaczne uszkodzenie pneumocytów typu I w proksymalnych pęcherzykach płucnych, umiarkowane uszkodzenie i utratę rzęsek w nabłonku migawkowym oraz obrzęk pęcherzyków płucnych w dystalnej części dolnych dróg oddechowych. Dojrzałe, 60-dniowe szczury narażane na takie same stężenie NO₂ miały trudności w przeżyciu powyżej 8 h w wyniku masywnego obrzęku płuc. Szczury te przeżywały narażenie na 2-krotnie mniejsze stężenie NO₂, przy czym zmiany degeneracyjne i regeneracyjne w płucach u tych zwierząt były silniej zaznaczone niż u szczurów 10-dniowych narażonych na NO₂ o stężeniu 94 mg/m³ (*Stephens i in.* 1982).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Ditlenek azotu ulega wchłanianiu w drogach oddechowych. U ochotników narażonych na ten związek o zakresie stężeń 0,94 ÷ 9,4 mg/m³ jego retencja w drogach oddechowych wynosiła 80 ÷ 90% (*von Nieding i in.* 1970). U małp Rhexus retencja NO₂ w drogach oddechowych osiągała wartości 54 ÷ 63%, gdy stężenie tego związku w powietrzu wynosiło 0,56 ÷ 1,71 mg/m³ (*Goldstein i in.* 1977).

Rozmieszczenie w organizmie

Badania rozmieszczenia ditlenku azotu w organizmie badano na małpach Rhexus. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach ze znakowanym ¹³NO₂ po zakończeniu narażenia obserwowano długotrwale utrzymującą się obecność znacznika w płucach, wchłanianie do krwi i rozmieszczenie poza płucami. W wyniku narażenia na NO₂ o stężeniu 1 i 1,7 mg/m³ przez 9 ÷ 10 min radioaktywność utrzymywała się w płucach na stałym poziomie przez 11 ÷ 12 min (*Goldstein i in.* 1977).

Metabolizm

W nosogardzieli i płucach ditlenek azotu prawdopodobnie reaguje z wodą, tworząc kwas azotawy i kwas azotowy (*Goldstein i in.* 1977).

W badaniach przeprowadzonych na szczurach Sprague-Dawley wykazano, że NO₂ ulega utlenieniu do azotanu (NO₃⁻) w drogach oddechowych z szybkością 9,6 μmol/1,88 mg NO₂/24 h. Obliczono, że u ludzi oddychających powietrzem o zawartości 0,2 mg/m³ NO₂ powstaje około 3,6 mg NO₃⁻ w ciągu doby (*Saul, Archer* 1983). Mechanizm przemiany NO₂ do NO₃⁻ nie został opisany w dostępnym piśmiennictwie.

Wydalenie

Ze względu na dużą retencję ditlenku azotu w drogach oddechowych i chemiczną reaktywność tego związku nie wydaje się, aby drogi oddechowe odgrywały istotną rolę w jego wydalaniu z organizmu.

Wykazano, że azotany jako metabolity NO_2 są wydalane z moczem. Po jednorazowym narażeniu szczurów na NO_2 o stężeniu $7,7 \text{ mg/m}^3$ przez 24 h obserwowano maksymalne stężenie NO_3^- w moczu w dniu narażenia, a następnie stopniowy jego spadek do wartości kontrolnych przez 3 kolejne dni. Ilość wydalanych azotanów wykazywała liniową zależność od wielkości narażenia na NO_2 w zakresie stężeń $0 \div 16,5 \text{ mg/m}^3$. U szczurów nienarażonych stężenie azotanów w moczu wynosiło około $6 \text{ }\mu\text{mol/dzień}$, zaś u narażonych na NO_2 o stężeniu $7,7 \text{ mg/m}^3$ sięgało $27 \text{ }\mu\text{mol/dzień}$ (Saul, Archer 1983).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Ditlenek azotu jest gazem utleniającym. Indukuje peroksydację lipidów w komórkach nabłonka wyścielającego drogi oddechowe (Thomas i in. 1968). Uszkadza nabłonek migawkowy i upośledza klirens śluzowo-rzęskowy (Rosmussen i in. 1994). Zwiększa przepuszczalność nabłonka płucnego, co sprzyja rozwojowi obrzęku płuc. Uszkadza pneumocyty typu I, co prowadzi do zaburzenia wymiany gazowej w płucach. Stymuluje proliferację pneumocytów typu II i ich różnicowanie do komórek typu I. Zaburza funkcje surfaktantu płucnego produkowanego przez pneumocyty typu II. Stymuluje makrofagi płucne i inne komórki fagocytujące. Zaburza równowagę proteazy/antyproteazy w płucach. Hamuje proces dojrzewania kolagenu i elastogenezę, co prowadzi do rozedmy płuc (Blank i in. 1988).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Toksyczne działanie ditlenku azotu koncentruje się na układzie oddechowym, dlatego istnieje możliwość współdziałania tego związku z takimi czynnikami, jak: ozon, ditlenek siarki, chlor i pył zawieszony, znanymi z działania drażniącego na ten układ. Istniejące dane wskazują, że czynniki te wywierają addytywne działanie z NO_2 na drogi oddechowe (Starek i in. 1979).

W warunkach doświadczalnych wykazano, że wysiłek fizyczny istotnie zwiększa śmiertelność myszy narażanych na NO_2 o stężeniu $5,64 \text{ mg/m}^3$ przez 3 h, a następnie na aerozol żywych bakterii *Streptococcus pyogenes* (Illing i in. 1980).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Na podstawie analizy obserwacji pracowników zawodowo narażonych na ditlenek azotu nie można ustalić zależności typu dawka-odpowiedź.

Również istniejące dane doświadczalne stwarzają duże trudności w ustaleniu zależności między efektem toksycznym i wielkością narażenia. Z badań *Freemana i in.* (1966) wynika, że w przypadku ciągłego narażenia szczurów przez całe życie brak efektu toksycznego obserwuje się po narażeniu na NO_2 o stężeniu wynoszącym $1,5 \text{ mg/m}^3$ (NOAEL). W podobnych warunkach doświadczenia wykazano, że po narażeniu na NO_2 o stężeniu wynoszącym $3,8 \text{ mg/m}^3$ dochodziło do zmian morfologicznych w płucach (*Freeman i in.* 1966; 1968).

Na podstawie wyników badań na świnkach morskich obserwowano nadreaktywność i opory dróg oddechowych po 12 tygodniach ciągłego narażenia na NO₂ o stężeniu 1,9 mg/m³ (Thomas i in. 1968)

W doświadczeniach przeprowadzonych na myszach wykazano zmiany zapalne płuc w wyniku narażenia na NO₂ o stężeniu 0,9 mg/m³ przez 6, 18 lub 24 h w okresie co najmniej 3 miesięcy.

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

Istniejące wartości NDS

Istniejące wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na ditlenek azotu w niektórych państwach przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na ditlenek azotu w niektórych państwach (ACGIH 2000)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³	Wartość NDSP, mg/m ³
Polska	5,0 ^a	15,0 ^a	–
Holandia	4,0		–
Australia	5,6	9,4	–
Dania	9,4		–
Finlandia	6,0	12,0	–
Niemcy	9,4	18,8 (5 min 8 razy/zmianę)	–
Szwajcaria	6,0	12,0	–
Szwecja	4,0		9,4
Unia Europejska	0,4	1,0	–
Propozycja SCOEL			
USA:			
– ACGIH	5,6	9,4	–
– OSHA			
– NIOSH	–	1,8	1,8
Wielka Brytania	5,6	9,4 (10 min)	–

^a Dotyczy sumy tlenków azotu.

Wartość NDS obowiązująca w Polsce dotyczyła sumy NO i NO₂ i wynosiła 5 mg/m³. Wartości NDS w różnych państwach mieszczą się w przedziale 4 ÷ 9,6 mg/m³. Propozycja Komitetu Naukowego ds. Dopuszczalnych Stężeń w Środowisku Pracy (SCOEL) Unii Europejskiej wynosi dla NO₂ 0,4 mg/m³.

Podstawy proponowanej wartości NDS

W przypadku narażenia na ditlenek azotu narządem krytycznym jest układ oddechowy. Na podstawie wyników badań na ochotnikach stwierdzono, że 2-godzinne narażenie ochotników na NO₂ o stężeniu 1,9 mg/m³ nie powodowało zmian czynnościowych układu oddechowego ocenianych badaniami spirometrycznymi (*Hackney i in.* 1978).

W innym badaniu u 8 ochotników narażonych na NO₂ o stężeniu 3 mg/m³ przez 60 min odnotowano skargi na podrażnienie oczu i śluzówki nosa, a u niektórych osób również podrażnienie gardła, a także zawroty i bóle głowy, nudności, zmęczenie i kaszel (*Rudell i in.* 1994).

Podstawą wartości NDS dla NO₂ mogą być wyniki badań *Kośmidra i in.* (1972) przeprowadzone u pracowników przemysłu chemicznego, przewlekłe narażonych na ten związek o zakresie stężeń 0,8 ÷ 5,1 mg/m³. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że efektami krytycznymi wywołanymi przez NO₂ są zmiany ze strony układu oddechowego o charakterze restrykcyjnym. Przyjmując średnie stężenie NO₂ na poziomie 2,95 mg/m³ za wartość LOAEL oraz dwa współczynniki niepewności: $A = 2$ dla różnic wrażliwości osobniczej oraz $B = 2$ dla przejścia z wartości LOAEL do wartości NOAEL, można obliczyć wartość NDS na podstawie równania:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEL}}{A \cdot B} = \frac{2,95 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2} = \frac{2,95 \text{ mg/m}^3}{4} = 0,7 \text{ mg/m}^3.$$

Wartość NDSCh obliczono na podstawie równania:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u/P_{1/} \cdot \log s_{g1},$$

gdzie:

– $u/P_{1/}$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krytycznej = 1,53

– $\log s_{g1}$ – logarytm standardowego odchylenia geometrycznego w zakresie 0,18 ÷ 0,30, zatem:

$$\log \text{NDSCh} = \log 0,7 + 1,53 \cdot 0,216 = 0,155 + 0,330 = 0,175$$

$$\text{NDSCh} = 1,5 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie wartości NDS ditlenku azotu wynoszącej 0,7 mg/m³ oraz wartości NDSCh wynoszącej 1,5 mg/m³.

Wartość NDS obowiązująca dotychczas w Polsce obejmowała sumę tlenków azotu, wśród których ditlenek azotu stanowił w trakcie spawania około 23%.

Obecnie brak jest podstaw merytorycznych do zaproponowania wartości DSB ditlenku azotu.

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

*lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8*

Zakres badania wstępnego

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i spojówki.
Badanie laryngologiczne, spirometria, zdjęcie rtg klatki piersiowej oraz EKG.

Zakres badania okresowego

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i spojówki.
Badanie laryngologiczne w zależności od wskazań, spirometria, zdjęcie rtg klatki piersiowej oraz EKG.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i spojówki.
Badanie laryngologiczne, spirometria, zdjęcie rtg klatki piersiowej oraz EKG.

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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Błony śluzowe dróg oddechowych i spojówki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa, przewlekły zanikowy i przerostowy nieżyt górnych dróg oddechowych i przewlekły nieżyt spojówek.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania lekarskie dotyczą kandydatów do pracy.
O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

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

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2000) Nitrogen dioxide. 6th ed. (baza danych).
- Adkins B. Jr.* i in. (1986) Oncogenic response of A/J mice to inhaled chemicals. *J. Toxicol. Environ. Health* 17, 311-322.
- Bermúdez E.* i in. (1999) DNA strand breaks caused by exposure to ozone and nitrogen dioxide. *Environ. Res. Sec. A.* 81, 72-80.
- Blair W.H., Henry M.C., Ehrlich R.* (1968) Chronic toxicity of nitrogen dioxide. *Arch. Environ. Health* 18, 186-192.
- Blank J.* i in. (1988) Nitrogen-dioxide-induced emphysema in rats. *Am. Rev. Resp. Dis.* 137, 376-379.
- Bylin G.* i in. (1988) Ambient nitrogen dioxide concentrations increase bronchial responsiveness in subjects with mild asthma. *Eur. Resp. J.* 1, 606-612.
- Donoghue A.M., Glass W.I., Herbison G.P.* (1994) Transient changes in the pulmonary function of welders: a cross sectional study of Monday peak expiratory flow. *Occup. Environ. Med.* 51, 553-556.
- Ehrlich R., Henry M.C.* (1968) Chronic toxicity of nitrogen dioxide. *Arch. Environ. Health* 17, 860-865.
- Emergency exposure limits (1964) *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 25, 580-588.
- Evans J.J.* i in. (1976) Renewal of the terminal bronchiolar epithelium in the rat following exposure to NO₂ or O₃. *Lab. Invest.* 35, 246-257.
- Freeman G., Furiosi N.J., Haydon G.B.* (1966) Effects of continuous exposure of 0.8 ppm NO₂ on respiration of rats. *Arch. Environ. Health* 13, 454-456.
- Freeman G.* i in. (1968) Lesion of the lung in rats continuously exposed to two parts per million of nitrogen dioxide. *Arch. Environ. Health* 17, 181-192.
- Giovanni V.D.* i in. (1994) Alterations in the ontogeny of rat pup ultrasonic vocalization produced by prenatal exposure to nitrogen dioxide. *Psychopharmacology* 116, 423-427.
- Goldstein E.* i in. (1977) Fate and distribution of inhaled nitrogen dioxide in Rhesus monkeys. *Am. Rev. Resp. Dis.* 115, 403-412.
- Gosselin R.E., Smith R.P., Hodge H.C.* (1984) *Clinical Toxicology of Commercial Products.* 5th ed. Baltimore, Williams and Wilkins.
- Görsdorf S.* i in. (1990) Nitrogen dioxide induces DNA single-strand breaks in cultured Chinese hamster cells. *Carcinogenesis* 11, 37-41.
- Ha E.H.* i in. (2001) Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul? *Epidemiology* 12, 643-648.
- Hackney J.D.* i in. (1978) Experimental studies on human health effects of air pollutants. IV. Short-term physiological and clinical effects of nitrogen dioxide exposure. *Arch. Environ. Health* 33, 176-181.
- Harbison R.D.* (1988) *Hamilton & Hardy's Industrial toxicology.* 5th ed., Mosby Ch. 46, Nitrogen compounds 188-191.

- Hooftman R.N., Kuper C.F., Appelman L.M.* (1988) Comparative sensitivity of histo-pathology and specific lung parameters in the detection of lung injury. *J. Appl. Toxicol.* 8, 59-65.
- Illing J.W., Miller F.J., Garden D.E.* (1980) Decreased resistance to infection in exercised mice exposed to NO₂ and O₃. *J. J. Toxicol. Environ. Health* 6, 843-851.
- Isomura K.* (1984) Induction of mutations and chromosome aberrations in lung cells following in vivo exposure of rats to nitrogen oxides. *Mutat. Res.* 136, 119-125.
- Johnston C.J.* i in. (2000) Antioxidant and inflammatory response after acute nitrogen dioxide and ozone exposures in C57Bl/6 mice. *Inhal. Toxicol.* 12, 187-203.
- Johnston C.J., Oberdörster G., Finkelstein J.N.* (2001) Recovery from oxidant mediated lung injury: response of metallothionein, MIP-2, and MCP-1 to nitrogen dioxide, oxygen and ozone exposures. *Inhal. Toxicol.* 13, 689-702.
- Kobayashi T., Miura T.* (1995) Concentration- and time-dependent increase in specific airway resistance after induction of airway hypersensitivity by subchronic exposure of guinea pigs to nitrogen dioxide. *Fundam. Appl. Toxicol.* 25, 154-158.
- Kośmider S., Ludyga K., Misiewicz A.* (1972) Experimentelle und Klinische Untersuchungen über Emphysembilden der Wirkung der Stickstoffoxyde. *Zentralbl. Arbeitsmed.* 22, 362-368.
- Lewis R.J.* (1996) Sax's Dangerous properties of industrial materials. 9th ed., vol. 1-3. New York, NY, Van Nostrand Reinhold 2443.
- Lindvall T.* (1985) Health effects of nitrogen dioxide and oxidants. *Scand. J. Work Environ. Health* 11, suppl. 3, 10-28.
- von Nieding G.* i in. (1970) Absorption of NO₂ in low concentrations in the respiratory tract and its acute effects on lung function and circulation. W: Second International Clean Air Congress at the Union of Air Pollution Prevention Association. Washington, D.C. December 6-11 (cyt. za *Goldstein* i in. 1977).
- Norwood W.D.* i in. (1966) Nitrogen dioxide poisoning due to metal-cutting with oxyacetylene torch. *J. Occup. Med.* 8, 301-306.
- Patty F.* (1963) Industrial hygiene and toxicology. Toxicology. Vol. II. 2nd ed. New York, Interscience Publishers.
- Richter A., Richter V., Alley W.P.* (1985) The mortality rate from lung metastasis in animals inhaling nitrogen dioxide (NO₂). *J. Surg. Oncol.* 28, 63-70.
- Robertson A.* i in. (1984) Exposure to oxides of nitrogen: respiratory symptoms and lung function in British coalminers. *Br. J. Ind. Med.* 41, 214-219.
- Rosmussen R.E.* i in. (1994) Effects of nitrogen dioxide on respiratory tract clearance in the ferret. *J. Toxicol. Environ. Health* 41, 109-120.
- Rudell B.* i in. (1994) Evaluation of an exposure setup for studying effects of diesel exhaust in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66, 77-83.
- Saul R.L., Archer M.C.* (1983) Nitrate formation in rats exposed to nitrogen dioxide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 67, 284-291.
- Speizer F.E.* i in. (1980) Respiratory disease rates and pulmonary function in children associate with NO₂ exposure. *Am. Rev. Resp. Dis.* 121, 3-10.
- Starek A., Chłap Z., Zachwieja T.* (1979) Chemiczne czynniki szkodliwe dla zdrowia występujące w obróbce elektrochemicznej. *Medycyna Pracy* 30, 247-256.
- Starek A., Moszczyński P., Kieć E.F.* (1979) Activity of *N*-acetyl-beta-glucosaminidase in lymphocytes of rats exposed to mixture of nitrogen oxides and chlorine. *Arch. Toxicol.* 43, 147-152.

- Stephens R.J.* i in. (1982) Postnatal tolerance to NO₂ toxicity. *Exp. Mol. Pathol.* 37, 1-14.
- The Merck Index (2001) Nitrogen dioxide. 30 ed. Merck & CO, Inc., Whitehouse Station, NJ, 1184-1185.
- Thomas H.V., Mueller P.K., Lyman R.L.* (1968) Lipoperoxidation of lung lipids in rats exposed to nitrogen dioxide. *Science* 159, 532-534.
- Vigdortschik N.A., Andreeva E.C., Matussevitsch I.Z.* (1937) The symptomatology of chronic poisoning with oxides of nitrogen. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 19, 469-473. (cyt. za ACGIH 2000).
- Wade H.A., Elkins H.B., Ruotolo B.P.W.* (1950) Composition of nitrous fumes from industrial processes. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 1, 81-89.
- Wagner W.D.* i in. (1965) W: Experimental study of threshold limit of NO₂. *Arch. Environ. Health* 10, 455-466.
- Weber A., Jarminit C., Grandjean E.* (1976) Irritating effects on man of air pollution due to cigarette smoke. *Am. J. Publ. Health* 66, 672-676.
- World Health Organization (1977) Oxides of nitrogen. *Environmental Health Criteria* 4, Geneva.

ANDRZEJ STAREK

Nitrogen dioxide

A b s t r a c t

Nitrogen dioxide (NO₂) is a gas commonly present in both occupational and general environments. It is a product of fired materials containing nitrogen. In 2001 in Poland 736 workers were exposed to NO₂ at a level above the MAC value.

Respiratory tract is a critical organ for toxic action of NO₂ in both humans and animals. This chemical is a clastogen.

In the industry pneumotoxic effects in workers exposed to NO₂ at level of 0.8 – 5.1 mg/m³ were observed. The MAC (TWA) value of 0.7 mg/m³ was calculated on the basis of the LOAEL value (2.95 mg/m³) and relevant uncertainty factors. The MAC (STEL) value was established by calculation at level of 1.5 mg/m³

