Podstawy i Metody oceny Środowiska Pracy 2010, nr 4(66), s. 93–139

prof. dr hab. JADWIGA A. SZYMAŃSKA
dr ELŻBIETA BRUCHAJZER
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

2-Metoksyetanol

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 3 mg/m^3
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: 8 mg kwasu 2-metoksyoctowego (MAA)/g kreatyniny w moczu zebranym pod koniec drugiego tygodnia pracy
Sk – substancja wchłania się przez skórę
Ft – substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.09.2008
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 9.03.2009

Słowa kluczowe: 2-metoksyetanol, efekty hematologiczne, narażenie zawodowe, NDS, DSB.

Keywords: 2-methoxyethanol, haematologic effects, occupational exposure, MAC-TWA (OEL), BEI.

2-Metoksyetanol (2-ME) jest bezbarwną cieczą o łagodnym, przyjemnym zapachu i gorzkim smaku stosowaną w przemyśle chemicznym, metalurgicznym, maszynowym, elektronicznym, meblowym, tekstylnym, skórzanym i kosmetycznym. 2-Metoksyetanol jest rozpuszczalnikiem acetylocelulozy i nitrocelulozy, żywic naturalnych i syntetycznych, chlorokauczuku, farb, lakierów, politur i atramentów. Używa się go również przy produkcji filmów fotograficznych i w procesach fotolitograficznych (np. przy wytwarzaniu półprzewodników). 2-Metoksyetanol jest stosowany także jako utrwalacz przy produkcji perfum, płynnych mydeł i innych kosmetyków.

W 2000 r. nie zanotowano w przemyśle polskim narażenia pracowników na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniach, które przekraczałyby obowiązującą wartość NDS ustaloną na poziomie 15 mg/m^3. Również wg danych Głównej Inspekcji Sanitarnej takich przekroczeń w 2007 r. nie było.

Zatrucia ostre 2-metoksyetanolem u ludzi występują rzadko i są związane ze spożyciem 2-metoksyetanolu zamiast alkoholu etylowego. Występujące z opóźnieniem objawy zatrucia 100 ml 2-metoksyetanolu to: zaburzenia świadomości, nudności, wymioty, ogólne osłabienie, bezład, zwolnienie oddechu i znaczna kwasica metaboliczna.

* Wartości normatywne 2-metoksyetanolu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 23 lipca 2010 r. DzU nr 141, poz. 950.

Metoda oznaczania stężenia 2-metoksyetanolu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku "Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy" 2010, nr 1(63).

Po przewlekłym narażeniu na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 12 mg/m^3 u 26% pracowników obserwowano zaburzenia hematologiczne w postaci niedokrwistości. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych wykazano niekorzystny wpływ 2-metoksyetanolu na rozrodczość i rozwój płodów. Narażenie mężczyzn na 2-metoksyetanol o stężeniach 17 ÷ 26 mg/m^3 powodowało zmniejszenie wielkości jąder. U kobiet narażonych na 2-metoksyetanol w pierwszym trymestrze ciąży stwierdzano 2- ÷ 3-krotny wzrost ryzyka częstości wystąpienia samoistnych poronień. U noworodków obserwowano nasilenie częstości występowania: zaburzeń kostnienia, wad rozwojowych żeber i układu sercowo-naczyniowego oraz rozszczepu podniebienia, a także wad mnogich.

Na podstawie wartości DL_{50} wynoszącej 2370 ÷ 3400 mg/kg m.c. ustalonej dla szczurów po dożołądkowym podaniu 2-metoksyetanolu, związek nie został zaklasyfikowany jako substancja szkodliwa. Zarówno krótkotrwałe, jak i wielokrotne narażenie zwierząt na 2-metoksyetanol powodowało podobne skutki działania obserwowane u ludzi, tj. zaburzenia hematologiczne i zaburzenia płodności.

2-Metoksyetanol nie wykazywał działania mutagennego, genotoksycznego i rakotwórczego.

Po narażeniu ciężarnych samic szczurów i myszy w okresie organogenezy na 2-metoksyetanol o stężeniu 31 mg/m^3 nie obserwowano działania embriotoksycznego i teratogennego. Po narażeniu na działanie związku o większych stężeniach (155 ÷ 310 mg/m^3) obserwowano zwiększenie resorpcji płodów oraz wady rozwojowe (opóźnienie kostnienia, zaburzenia sercowo-naczyniowe, wady rozwojowe żeber i ogona). Całkowita resorpcja płodów wystąpiła po narażeniu szczurów na 2-metoksyetanol o stężeniu 620 lub 930 mg/m^3. Działanie embriotoksyczne i teratogenne 2--metoksyetanolu na zwierzęta obserwowano także po narażeniu zwierząt drogą dożołądkową, dożylną i na skórę.

2-Metoksyetanol dobrze wchłania się w drogach oddechowych (retencja w płucach wynosi około 80%). Ciekły 2-metoksyetanol bardzo dobrze wchłania się przez skórę, a jego metabolizm przebiega dwoma drogami przez enzymatyczne utlenianie do 2-metoksyacetaldehydu i kwasu 2-metoksyoctowego (2-MAA) oraz przez demetylację do glikolu etylenowego, który utlenia się do kwasu glikolowego. Głównym metabolitem związku jest kwas 2-metoksyoctowy wydalany z moczem. Półokres eliminacji 2-metoksyetanolu i jego metabolitów wynosi około 77 h, co wskazuje na możliwość kumulacji związku w organizmie.

Podstawą do wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) było hematotoksyczne działanie 2-metoksyetanolu obserwowane u pracowników narażonych na działanie związku w przemyśle. Na tej podstawie zaproponowano zmniejszenie obowiązującej w Polsce wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) z 15 do 3 mg/m^3. Wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) ustalono na poziomie 8 mg kwasu 2-metoksyoctowego (MAA)/g kreatyniny w moczu zebranym pod koniec drugiego tygodnia pracy. Normatyw oznakowano literami „Sk" (wchłania się przez skórę) i „Ft" (substancja działająca toksycznie na płód). Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh), gdyż związek nie wykazywał działania drażniącego w badaniach na zwierzętach.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-metoksyetanolu (ACGIH 2006; Patty`s… 2001; HSDB 2008; NTP 1993; IUCLID… 2000; *Johanson* 2000; EHC 1990; *Welzbacher* 1998):

– wzór sumaryczny	$C_3H_8O_2$
– wzór strukturalny	$CH_3 – O – CH_2 – CH_2 – OH$
– nazwa zwyczajowa	2-metoksyetanol
– nazwa CAS	2-methoxyethanol
– nazwa IUPAC	2-methoxyethanol
– nazwa EINECS	2-methoxyethanol
– numer CAS	109-86-4
– numer EINECS (WE)	203-713-7
– numer RTECS	KL 5775000
– numer indeksu (EC)	603-011-00-4
– numer UN/NA	1188
– synonimy:	eter monometylowy glikolu etylenowego, cellosolw metylowy, eter metylowy glikolu etylowego, eter glikolu, glikol metylowy, 1-hydroksy-2-metoksyetan; 2-metoksy-1-etanol; alkohol metoksyetylowy; ethylene glycol metyl ether; ethylene glycol monomethyl ether (EGME); 2-ME; EGM; methyl glycol; 3-oksa-1-butanol
– nazwy preparatów handlowych:	Dowanol 7; Dowanol EM; Ektasolve EM; Jeffersol EM; methyl cellosolve; methyl oxitol; Poly-Solv EM; Prist; metylcelosolv; methyl ethoxol; glycomethyl ether, Metyloksitol.

2-Metoksyetanol, zgodnie z tabelą 3.2. 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 dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.), został sklasyfikowany jako stwarzający zagrożenie:

– R10 – substancja łatwopalna
– Reprod. Kat. 2 – substancja, którą rozpatruje się jako działającą szkodliwie na funkcje rozrodcze u człowieka
– R60 – może upośledzać płodność
– R61 – może działać szkodliwie na płód
– Xn – substancja szkodliwa
– R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających 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 dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody haseł ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
603-011-00-4	2-methoxyethanol; ethylene glycol monomethyl ether	203-713-7	109-86-4	Flam. Liq. 3 Repr. 1B Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*)	H226 H360-FD H332 H312 H302	GHS02 GHS08 GHS07 Dgr	H226 H360FD H332 H312 H302		

– Flam. Liq. 2 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria zagrożenia 2.
– H226 – łatwopalna ciecz i pary.
– Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożeń 1B.
– H360FD – może działać szkodliwie na płodność; może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.
– Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (przy wdychaniu), kategoria zagrożenia 4.
– H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.
– Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (przy wdychaniu), kategoria zagrożenia 4.
– H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.
– Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 4.
– H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.
– Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 4.
– H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

GHS02: symbol GHS08: symbol GHS07: symbol

Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 2-metoksyetanolu (ACGIH 2006; Patty`s… 2001; HSDB 2008; NTP 1993; IUCLID… 2000; *Johanson* 2000; EHC 1990; RTECS 2008; *Welzbacher* 1998):

– wygląd — bezbarwna ciecz o łagodnym, przyjemnym zapachu i gorzkim smaku
– próg zapachu — 7,15 mg/m^3 (2,3 ppm), (Patty’s.... 2001)
– masa cząsteczkowa — 76,09
– temperatura wrzenia — 124 ^{o}C
– temperatura topnienia — -85,1 ^{o}C
– temperatura zapłonu — 46,1 ^{o}C (metoda tygla otwartego)
41,71 ^{o}C (metoda tygla zamkniętego)

– temperatura samozapłonu	285 ^{o}C (NTP 1993; HSDB 2008) 310 ÷ 325 ^{o}C (IUCLID 2000)
– gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20}:	0,96 (woda = 1)
– gęstość par	2,6 (powietrze = 1)
– prężność par	1,3 kPa (9,7 mmHg w temp. 20 ^{o}C)
– stężenia par nasyconych	12 800 ppm (w temp. 25 ^{o}C)
– stężenia wybuchowe:	dolna granica – 1,8% (obj.) górna granica – około 20% (obj.)
– współczynnik podziału oktanol/woda	log K_{ow} = -0,77
– rozpuszczalność w wodzie	nieograniczenie miesza się z wodą
– rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych:	alkoholach, eterze etylowym, acetonie, węglowodorach, ketonach, glikolach i acetonie
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 ^{o}C i pod ciśn. 101,3 kPa)	1 ppm = 3,11 mg/m^3 i 1 mg/m^3 = 0,322 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

2-Metoksyetanol (2-ME) jest otrzymywany najczęściej w reakcji tlenku etylenu z glikolem etylenowym lub przez bezpośrednią alkilację tlenku etylenu związkami alkilującymi, np. siarczanem dimetylowym (NTP 1993).

Produkcja 2-metoksyetanolu w świecie jest znaczna. W 1981 r. w Europie Zachodniej wyprodukowano 37 000 t związku, w Japonii – 3 100 t, a w USA – 39 000 t (EHC 1990).

W USA w 1983 r. 2-metoksyetanol był używany głównie w przemyśle wojskowym i lotniczym jako dodatek do środków przeciwoblodzeniowych (47% produkcji) oraz jako rozpuszczalnik żywic stosowanych w przemyśle elektronicznym (15%) i półprodukt do syntezy organicznej (12%). Około 8% produkowanego w USA 2-metoksyetanolu używano jako rozpuszczalnika farb, 7% lakierów, a 11% wyeksportowano (HSDB 2008).

NIOSH (NOES Survey 1981-1983) podaje, że w USA narażonych na 2-metoksyetanol było około 130 000 ÷ 160 000 pracowników, w tym ponad 50 000 kobiet (HSDB 2008).

Stężenia 2-metoksyetanolu w powietrzu w warunkach narażenia zawodowego wynosiły:

- w warsztatach samochodowych < 0,3 ÷ 0,6 mg/m^3 (< 0,1 ÷ 0,2 ppm), (*Vincent* i in. 1996)
- w strefie oddychania malarzy okrętowych – 2,6 mg/m^3 (0 ÷ 18 mg/m^3), (*Sparer* i in. 1988)
- u pracowników przemysłu elektronicznego – 6,5 mg/m^3 (2,1 ppm), (0,3 ÷ 56 mg/m^3; 0,1 ÷ 18 ppm), (*Vincent* i in. 1996)
- w lakierniach samochodowych – 6 ÷ 137 mg/m^3 (2 ÷ 44 ppm), (*Vaulemans* i in. 1987).

W Unii Europejskiej 2-metoksyetanol sklasyfikowano jako związek działający szkodliwie na układ rozrodczy, więc jego stosowanie w przemyśle systematycznie się zmniejsza. Według danych szwedzkich wykorzystanie 2-metoksyetanolu zmniejszyło się w tym państwie z 260 t w 1993 r. do 19 t w 1997 r. (SCOEL 2006).

W 2000 r. nie zanotowano w przemyśle polskim narażenia pracowników na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniach, które przekraczałyby obowiązującą wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ustaloną na poziomie 15 mg/m^3. Również w 2007 r. wg danych Głównej Inspekcji Sanitarnej takich przekroczeń nie zanotowano (dane niepublikowane).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra u ludzi

W piśmiennictwie światowym jest niewiele doniesień na temat ostrych zatruć ludzi 2-metoksyetanolem (2-ME). Zatrucia takie występują najczęściej na skutek przypadkowego wypicia 2-metoksyetanolu zamiast alkoholu etylowego. Jednym z takich przypadków było spożycie dawki 3 g/kg 2-metoksyetanolu zmieszanego z brandy, czego skutkiem była śpiączka i śmierć po 5 h od wypicia. W badaniach *post mortem* stwierdzono: obrzęk mózgu, zwyrodnienie kanalików nerkowych, stłuszczenie wątroby oraz martwicę trzustki (*Young, Woolner* 1946). W dwóch innych przypadkach nieumyślnego spożycia około 100 ml 2-metoksyetanolu objawy zatrucia zaobserwowano z pewnym opóźnieniem. Po 8 ÷ 18 h okresu utajenia zanotowano: zaburzenia świadomości, ogólne osłabienie, bezład, nudności i wymioty. Ponadto stwierdzono zwolnienie oddechu i znaczną kwasicę metaboliczną. Po miesięcznej terapii stan zdrowia mężczyzn powrócił do normy (*Nitter-Hauge* 1970).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła u ludzi

W piśmiennictwie pochodzącym z lat 30. XX wieku opisywano objawy przewlekłego działania mieszaniny rozpuszczalników zawierających 2-metoksyetanol (tab. 2.). U pracowników narażonych na te mieszaniny (o nieznanym stężeniu) obserwowano zaburzenia układu nerwowego (encefalopatia) oraz zaburzenia hematologiczne – leukemię i niedokrwistość (*Donley* 1936; *Parsons, Parsons* 1938). W 1938 r. *Greensburg* i in. dokonali pomiarów 2-metoksyetanolu w środowisku pracy. Stwierdzono, że stężenie 2-metoksyetanolu w pomieszczeniu wietrzonym wynosiło 78 mg/m^3 (25 ppm), a przy częściowo zamkniętych oknach 230 mg/m^3 (75 ppm).

Przypadki encefalopatii i niedokrwistości stwierdzono u pracowników narażonych na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniach 190 ÷ 12 315 mg/m^3 (61 ÷ 3960 ppm) stosujących związek w procesach czyszczenia w przemyśle. Gdy stężenia zmniejszono do 62 mg/m^3 (20 ppm), skutków takich już nie obserwowano (*Zavon* 1963), (tab. 2.).

W piśmiennictwie znaleziono doniesienie o wystąpieniu u pracownika, stosującego przy produkcji mikrofilmów 2-metoksyetanol o stężeniu około 110 mg/m^3 (35 ppm), objawów toksycznego działania związku na ośrodkowy układ nerwowy oraz niedokrwistości (*Cohen* 1984).

Objawy toksycznego działania 2-metoksyetanolu (m.in. encefalopatię i zaburzenia hematopoezy) zanotowano u dwóch mężczyzn pracujących bez rękawiczek przy powlekaniu elektrolitycznym (używano wtedy również chlorobenzenu i ksylenu). Stężenie 2-metoksyetanolu w powietrzu w strefie oddychania pracowników wynosiło 25 mg/m^3 (8 ppm), ale część 2-metoksyetanolu wchłaniała się u nich również przez skórę (*Ohi, Wegman* 1978).

U ludzi przewlekle narażonych na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniach w powietrzu rzędu 5 ÷ 30 mg/m^3 nie obserwowano silnego działania toksycznego związku (tab. 2.). Narażenie malarzy okrętowych na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniach około 2 ÷ 5 mg/m^3 wywołało we krwi obwodowej granulocytopenię u 5% robotników, a niedokrwistość u 10% (*Welch, Cullen* 1988). Notowano także zmniejszenie liczby plemników (*Welch* i in. 1988). Należy jednak zaznaczyć, że pracownicy byli narażani na wiele innych ksenobiotyków, m.in. 2-etoksyetanol, a także inne rozpuszczalniki organiczne (również benzen) oraz metale.

U około 26% pracowników stosujących rozpuszczalniki zawierające 2-metoksyetanol, którego stężenia w powietrzu wynosiły 12 ÷ 13 mg/m^3, obserwowano: obniżenie poziomu hemoglobiny, liczby erytrocytów i leukocytów oraz niedokrwistość. Nie stwierdzono jednak działania spermatotoksycznego związku (*Shih* i in. 2000). Przy produkcji 2-metoksyetanolu, gdy stężenie związku dochodziło do poziomu 16 ÷ 31 mg/m^3, u pracowników zanotowano tylko niewielkie zmiany w morfologii krwi obwodowej (zmniejszenie hematokrytu i liczby leukocytów), bez zmian w liczbie i morfologii plemników oraz wielkości jąder (*Cook* i in. 1982), (tab. 2.).

Badania hematologiczne u pracowników narażonych na 2-metoksyetanol znajdujący się w kleju (w którym był on stosowany jako rozpuszczalnik) prowadzono także w fabryce, w której w czasie 6-miesięcznych obserwacji systematycznie zmniejszano stężenie 2-metoksyetanolu w powietrzu. Po rozpoczęciu badań notowano tam bardzo duże stężenia 2-metoksyetanolu, wynoszące średnio 35,7 ppm (111 ÷ 242,7 mg/m^3). U pracowników obserwowano wówczas wyraźne zaburzenia hematologiczne (obniżenie poziomu hemoglobiny, zmniejszenie liczby erytrocytów oraz zwiększenie liczby leukocytów, limfocytów i płytek krwi). Po trzech miesiącach i zmniejszeniu stężenia 2-metoksyetanolu do 8,24 ± 4,76 mg/m^3 (2,65 ppm) obraz krwi poprawił się, choć jeszcze nieznacznie odbiegał od norm. Po dalszych trzech miesiącach i zmniejszeniu stężenia 2-metoksyetanolu do 1,17 ± 2,27 mg/m^3 (0,55 ppm) u wszystkich pracowników obraz krwi nie odbiegał od normy (*Shih* i in. 2003), (tab. 2.).

Tabela 2.

Toksyczność przewlekła 2-metoksyetanolu (2-ME) u ludzi narażonych na działanie związku w środowisku pracy

Rodzaj narażenia	Stężenia 2-ME		Dodatkowe informacje dotyczące pracowników	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	ppm	mg/m^3			
Malowanie, malarze okrętowi	0,8	2,6 ± 3,2 (0 ÷ 17,7)	*n* = 94; wiek 19 ÷ 62 lata (śr. 38 lat), czas pracy 0,5 ÷ 33 lat (średnio 8 lat); narażenie także na działanie innych eterów glikolowych (m.in. 2-etoksyetanol)	zmniejszenie liczby plemników granulocytopenia u 5%, niedokrwistość u 10% pracowników	*Welch* i in. 1988 *Welch, Cullen* 1988
Rozpuszczalnik w kleju (70% 2-ME + 30% acetonu)	35,7 ± 77,9	111 ± 242,7	*n* = 29; obserwacje prowadzono przez 6 miesięcy: na początku stężenie 2-metoksyetanolu w powietrzu wynosiło111 mg/m^3 (35,7 ppm),	początek obserwacji (stężenie 111 mg/m^3, 35,7 ppm): obniżony poziom hemoglobiny, zmniejszenie liczby erytrocytów, zwiększenie liczby leukocytów, limfocytów i płytek krwi	*Shih* i in. 2003

cd. tab. 2.

Rodzaj narażenia	Stężenia 2-ME		Dodatkowe informacje dotyczące pracowników	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	ppm	mg/m^3			
	2,65 ± 1,53	8,24 ± 4,76	po 3 miesiącach – zmalało do 8,24 mg/m^3 (2,65 ppm), a po następnych 3 miesiącach stężenie 2-ME zmniejszono do 1,71 mg/m^3 (0,55 ppm)	po 3 miesiącach zmniejszania stężenia w powietrzu (do 8,24 mg/m^3, czyli 2,65 ppm) obraz krwi poprawił się, choć jeszcze nieznacznie odbiegał od norm	
	0,55 ± 0,73	1,71 ± 2,27		po 6 miesiącach (stężenie 1,71 mg/m^3, czyli 0,55 ppm): powrót parametrów hematologicznych do norm	
2-ME stosowany jako rozpuszczalnik	3,98 ± 2,88 (0,65÷30,07) 4,27 ± 2,19 (1,7 ÷ 20) do 0,28	12,38 ± 9 (2÷94) 13,3±6,8 (5,3÷62,2) do 0,87	I zakład *n* = 55; II zakład; *n* = 11 wiek 19 ÷ 62 lata (śr. 29 lat) czas pracy 2,6 ÷ 3,6 lat	zmniejszenie liczby erytrocytów, leukocytów; niedokrwistość u 26,1% pracowników; brak działania spermatotoksycznego (ocena na podstawie objętości spermy, liczby plemników i ich morfologii)	*Shih* i in. 2000
Produkcja 2-ME	5	16	15 mężczyzn	brak zmian w morfologii i liczbie plemników, brak zmian wielkości jąder; niewielkie zmiany hematologiczne (zmniejszenie hematokrytu i liczby leukocytów)	*Cook* i in. 1982
	10	31			
Powlekanie elektrolityczne	8	25	2 mężczyzn pracujących bez rękawic (wchłanianie przez skórę)	encefalopatia, zaburzenia hematopoezy	*Ohi, Wegman* 1978
Produkcja mikrofilmów	35	110		zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, niedokrwistość	*Cohen* 1984
Brak danych	25	78	wietrzone pomieszczenia	encefalopatia, leukopenia, niedokrwistość	*Greensburg* i in. 1938
	75	230	część okien zamknięta		
Procesy czyszczenia	20	62		nie stwierdzono encefalopatii	*Zavon* 1963
	61÷3960	190 ÷ 12315		encefalopatia, niedokrwistość	
Brak danych	brak danych	brak danych		encefalopatia, leukopenia, niedokrwistość	*Donley* 1936; *Parsons, Parsons* 1938

Badania epidemiologiczne

W piśmiennictwie dostępne informacje odnoszą się najczęściej do narażenia łącznego na działanie 2-metoksyetanolu i innych eterów glikolowych, rozpuszczalników lub metali. W badaniach epide-

miologicznych zwykle brakuje informacji o wielkości stężeń, na jakie ludzie byli narażeni w środowisku pracy. Należy jednak oczekiwać, że stężenia te nie przekraczały obowiązujących w danym czasie normatywów higienicznych, które jednak na przestrzeni lat znacznie się różniły. Na podstawie wieloletnich badań epidemiologicznych można zauważyć, że obserwowane po narażeniu na 2-metoksyetanol skutki dotyczyły niekorzystnego wpływu na parametry hematologiczne, płodność i rozwój płodów.

Badania hematologiczne prowadzono m.in. u malarzy okrętowych, którzy byli narażeni na 2-metoksyetanol (w połączeniu z innymi substancjami chemicznymi) o stężeniach 0 ÷ 17,7 mg/m^3 (średnio 2,6 mg/m^3). Przebadano 94 malarzy i u 5% malarzy stwierdzono granulocytopenię, a u 10% niedokrwistość (*Welch, Cullen* 1988). U 73 malarzy (z populacji liczącej 153 osoby) badano wpływ 2-metoksyetanolu na płodność. U 10 z nich zanotowano oligospermię, a u 4 azospermię (*Welch* i in. 1988).

W badaniach przekrojowych u 40 pracowników narażonych na pary 2-metoksyetanolu podczas jego produkcji i dystrybucji, o stężeniach średnio 1,3 mg/m^3 (0,42 ppm) nie zaobserwowano żadnych zmian hematologicznych ani niekorzystnego wpływu związku na płodność. Istniały jednak miejsca, w których pracownicy byli narażeni na działanie 2-metoksyetanolu o znacznie większych stężeniach – 17 ÷ 26 mg/m^3 (5,4 ÷ 8,5 ppm) przez 2 h. Stwierdzono u nich we krwi obwodowej obniżenie poziomu hemoglobiny i liczby leukocytów oraz zmniejszenie wielkości jąder. Wyniki te nie były istotne statystycznie, ale według autorów istniała korelacja ze skutkami obserwowanymi u zwierząt (*Cook* i in. 1982).

Najwięcej informacji na temat narażenia na działanie 2-metoksyetanolu i jego skutków zdrowotnych pochodzi z obserwacji ciężarnych kobiet pracujących w przemyśle elektronicznym. Przy produkcji półprzewodników u ciężarnych kobiet narażonych na 2-metoksyetanol i inne rozpuszczalniki oraz kwasy i metale zanotowano 2-krotny wzrost częstości występowania spontanicznych poronień (*Pastides* i in. 1988).

W badaniach kohortowych przeprowadzonych u 6088 kobiet pracujących w 14 fabrykach półprzewodników, spośród 904 ciężarnych kobiet poroniło 113. Ta zwiększona częstotliwość spontanicznych poronień była widoczna u kobiet narażonych nie tylko na 2-metoksyetanol, lecz także na 2-etoksyetanol (2-EE) oraz ich octany (*Beaumont* i in. 1995).

Wzrost ryzyka spontanicznych poronień zanotowano także w badaniu, w którym obserwowano 891 ciężarnych kobiet narażonych w 1. trymestrze ciąży na działanie: 2-metoksyetanolu, 2-etoksyetanolu, ich octanów, fluorków i innych metali (fotolitografia), (*Swan* i in. 1995).

U 454 ciężarnych kobiet, spośród 1368 pracujących przy produkcji półprzewodników w narażeniu na etery glikolowe i inne rozpuszczalniki, stwierdzono tendencję wzrostową do wystąpienia spontanicznych poronień (szczególnie u kobiet pracujących przy produkcji chipów) oraz do obumierania płodów (*Pinney, Lemasters* 1996).

U 44 osób, urodzonych w latach 1971–1977, których matki w czasie ciąży były narażone na działanie 2-metoksyetanolu, podczas pracy bez rękawiczek i masek w fabryce kondensatorów, zaobserwowano zniekształcenia twarzy i niedorozwój umysłowy. W 28 przypadkach zanotowano wady rozwojowe układu mięśniowo-szkieletowego, a u połowy wady oczu i wady rozwojowe słuchu (*Saavedra* i in. 1997).

W zakrojonych na dużą skalę (Wielka Brytania, Francja, Włochy i Holandia) badaniach epidemiologicznych, prowadzonych w latach 1989-1992 w ramach europejskiego programu EUROCAT, analizom poddano noworodki matek narażonych zawodowo na etery glikolu etylenowego, w

tym 2-metoksyetanol. Badaniami objęto 984 noworodki z wodami wrodzonymi. Grupę kontrolną stanowiły 1134 noworodki urodzone w tym samym czasie w danym szpitalu. Analiza wyników badań wykazała istotnie większą częstotliwość występowania wad u potomstwa matek narażonych na etery glikolowe w 1. trymestrze ciąży. Były to: wady rozwojowe serca (u 35% noworodków), wady w układzie szkieletowym (u 25%), wady rozwojowe w układzie nerwowym (u 23,2%), rozszczep podniebienia (u 16,4%), anomalie układu trawiennego (u 10%), wady rozwojowe układu moczowo-płciowego (u 10%), wady mnogie (u 18,4%) i inne zaburzenia (u 4,2% potomstwa). Na podstawie wyników badań nie można jednak określić, który eter glikolu etylenowego jest odpowiedzialny za wywołanie tych zmian. Na podstawie wyników tych badań potwierdzono jedynie, że u ludzi, podobnie, jak u zwierząt związki tej grupy wykazują działanie teratogenne (*Ha* i in. 1996; *Cordier* i in. 1997).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Najmniejsze wartości DL_{50} notowano (tab. 3.) po dożołądkowym podaniu 2-metoksyetanolu (2-ME) królikom (890 ÷ 1450 mg/kg masy ciała) i świnkom morskim (950 mg/kg m.c.).

Na podstawie wartości DL_{50} dla szczurów, którym 2-metoksyetanol podano dożołądkowo, nie można tego związku zakwalifikować do substancji szkodliwych. Wartość DL_{50} waha się u nich od 2370 do 3400 mg/kg m.c., a klasyfikacji pod względem toksyczności ostrej podlegają substancje, dla których wartość DL_{50} nie przekracza 2000 mg/kg m.c. Po inhalacyjnym narażeniu myszy i szczurów na 2-metoksyetanol przez 7 h wartości CL_{50} także były duże i wynosiły około 4600 mg/m^3 (tab. 3.).

Tabela 3.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 2-metoksyetanolu (2-ME) dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Medialna dawka letalna DL_{50}, mg/kg m. c.	Medialne stężenie letalne CL_{50}, mg/m^3	Piśmiennictwo
Szczury	dożołądkowa	2370		RTECS 2008
		2460		RTECS 2008; *Nelson* i in. 1984
		3400		EHC 1990; IUCLID 2000
	dootrzewnowa	2500		RTECS 2008
		2376 ÷ 3000		IUCLID 2000
	dożylna	2068		RTECS 2008
		2140		RTECS 2008
		2700		IUCLID 2000
	inhalacyjna (7 h)		4665 mg/m^3 (1500 ppm)	RTECS 2008
	inhalacyjna (4 h)		6220 mg/m^3 (2000 ppm)	*Nelson* i in. 1984

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Medialna dawka letalna DL_{50}, mg/kg m. c.	Medialne stężenie letalne CL_{50}, mg/m^3	Piśmiennictwo
Myszy	dożołądkowa	2167 2560 2800		EHC 1990 RTECS 2008 RTECS 2008; IUCLID 2000
	dootrzewnowa	2147 2200		RTECS 2008 EHC 1990
	inhalacyjna (7 h)		4600 mg/m^3 (1480 ppm)	RTECS 2008
Świnki morskie	dożołądkowa	950		RTECS 2008; IUCLID 2000
Króliki	dożołądkowa	890 1450		RTECS 2008; IUCLID 2000 EHC 1990
	skórna	1280 2000		RTECS 2008; IUCLID 2000 RTECS 2008

Zaburzenia spermatogenezy u szczurów obserwowano po jednorazowym narażeniu inhalacyjnym na działanie 2-metoksyetanolu o najmniejszym stężeniu wynoszącym 1945 mg/m^3 (625 ppm), (*Samuels* i in. 1984; *Doe* 1984), (tab. 4.).

Po wkropleniu związku do oka królika obserwowano: umiarkowany ból, podrażnienie spojówki i niewielkie zmętnienie rogówki. Objawy te ustąpiły 24 h po podaniu (*Rowe, Wolf* 1982). W badaniach oceniających działanie drażniące na skórę królików stwierdzono, że 2-metoksyetanol nie wykazuje takiego działania. W teście maksymalizacji *Magnussona* i *Klingmana* na świnkach morskich 2-metoksyetanol nie wykazywał także działania uczulającego (*Zissu* 1995).

Krótkoterminowe narażenie zwierząt laboratoryjnych na 2-metoksyetanol, niezależnie od drogi podania, powodowało podobne skutki. Zanotowano m.in. spadek aktywności ruchowej zwierząt, zmniejszenie masy grasicy, śledziony i jąder, zaburzenia hematologiczne (zmniejszenie liczby leukocytów, erytrocytów i płytek krwi, zmniejszenie poziomu hematokrytu i hemoglobiny, wzrost liczby niedojrzałych granulocytów) oraz zmniejszenie płodności (SCOEL 2006). Skutkiem zaburzeń spermatogenezy była oligo- lub azoospermia (*Johanson* 1999).

Tabela 4.

Toksyczność ostra i krótkoterminowa 2-metoksyetanolu (2-ME) po inhalacyjnym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek i płeć zwierząt	Stężenie 2-ME		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	mg/m^3	ppm			
Szczury ♂	465 930	150 300	4 h	brak zmian	*Samuels* i in. 1984
	1945	625		uszkodzenie dojrzałych spermatyd	
	3885÷ 15550	1250÷ 5000		uszkodzenie dojrzałych spermatyd, zwyrodnienie nabłonka kanalików nasiennych, spadek masy jąder	

cd. tab. 4

Gatunek i płeć zwierząt	Stężenie 2-ME		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	mg/m^3	ppm			
Szczury ♂	23325	7500	3 h	50-procentowe zmniejszenie masy jąder	*Doe* i in. 1983
Szczury ♂, ♀	310	100	6 h/dz. 9 dni	zmniejszenie liczby leukocytów u samców	*Miller* i in. 1981
	930	300		zmniejszenie liczby leukocytów u samców i samic, zmniejszenie liczby erytrocytów i poziomu hemoglobiny u samic, zmniejszenie masy grasicy i jąder	
	3100	1000		zmniejszenie liczby leukocytów u samców i samic, zmniejszenie liczby erytrocytów i poziomu hemoglobiny u samic, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała, grasicy i jąder	
Szczury Wistar ♂	310	100	6 h/dz. 10 dni	brak zmian	*Doe* i in. 1983; *Doe* 1994
	930	300		zmniejszenie masy ciała, grasicy i jąder, zmniejszenie liczby erytrocytów i leukocytów, zmniejszenie poziomu hemoglobiny	
Króliki ♂, ♀	310	100	6 h/dz. 2 tygodnie	zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi samców	*Miller* i in. 1981
	930	300		zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi samców i samic	
	3100	1000		wyraźne zmniejszenie liczby erytrocytów, leukocytów i hemoglobiny	

Po 9-dniowym narażeniu szczurów na 2-metoksyetanol o stężeniu 310 mg/m^3 (100 ppm) stwierdzono zmniejszenie liczby leukocytów (*Miller* i in. 1981). Narażenie na związek o większym stężeniu 930 mg/m^3 (300 ppm) spowodowało zaburzenia hematologiczne i w spermatogenezie (*Miller* i in. 1984; *Doe* 1984), (tab. 4.).

Po krótkotrwałym, dożołądkowym podawaniu 2-metoksyetanolu szczurom zaobserwowano niekorzystny wpływ związku na układ odpornościowy, rozrodczy i krwiotwórczy (tab. 5.). Jednorazowe podanie dużych dawek (125 ÷ 500 mg/kg m.c.) 2-metoksyetanolu szczurom spowodowało nasilenie apoptozy w komórkach grasicy (*Balasubramanian* i in. 1995). Dawka 50 mg 2-ME/kg m.c. była najmniejszą, po której obserwowano u szczurów wyraźny skutek immunotoksyczny (m.in. zmniejszenie względnej masy grasicy i działanie immunosupresyjne), (*Williams* i in. 1995; *Smialowicz* i in. 1991; 1992).

Po 4 ÷ 10 dniach dożołądkowego podawania szczurom 2-metoksyetanolu w dawce 100 mg/kg m.c. zanotowano zmniejszenie liczby erytrocytów i neutropenię (*Grant* i in. 1985). 2-Metoksyetanol podawany w dawce 100 mg/kg przez 5 dni spowodował zmniejszenie liczby plemników, zaburzenia spermatogenezy, a po 11-dniowym podawaniu – zwyrodnienie jąder (*Johanson* 1999). Większe dawki 2-metoksyetanolu podawane samcom szczurów nasilały zaburzenia układu rozrodczego (*Butterworth* i in. 1995; *Foster* i in. 1983; 1984), (tab. 5.).

Po 2-tygodniowym podawaniu 2-metoksyetanolu szczurom drogą pokarmową (z wodą pitną) u samic zanotowano zależne od wielkości dawki (począwszy od 113 mg/kg m.c. aż do 326 mg/kg m.c.)

zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz spożycia wody. Skutki te były istotne statystycznie po dawce 231 mg/kg/dzień. U samców stwierdzono zależne od dawki zmniejszenie masy grasicy. Najmniejsza dawka 2-metoksyetanolu powodująca zmniejszenie względnej masy jąder wynosiła 175 mg/kg/dzień (NTP 1993), (tab. 5.).

Tabela 5.

Skutki toksycznego działania 2-metoksyetanolu (2-ME) po krótkoterminowym, dożołądkowym podawaniu związku zwierzętom laboratoryjnym

Gatunek i płeć zwierząt	Dawka, mg/kg m.c.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury ♂	125 500	jeden raz	3-krotne nasilenie apoptozy w grasicy 8-krotne nasilenie apoptozy w grasicy	*Balasubramanian* i in. 1995
Szczury ♂	25 50 100 200	4 dni	Brak zmian zmniejszenie masy grasicy zmniejszenie masy grasicy, śledziony, nasilenie proliferacji limfocytów	*Williams* i in. 1995
Szczury ♂	100 500	4 dni	neutropenia, zależne od dawki i czasu zmniejszenie masy jąder, grasicy, przejściowy spadek liczby erytrocytów; po 500 mg/kg zmniejszenie masy śledziony	*Grant* i in. 1985
Szczury ♂, ♀	50 100 200	5 dni	zależny od dawki spadek liczby plemników, zaburzenia spermatogenezy	*Johanson* 1999
Szczury ♂	43 87 220	10 dni	zależny od dawki wzrost stężenia kreatyniny w surowicy przejściowe zaburzenia spermatogenezy zmniejszenie przyrostu masy ciała i względnej masy jąder, wyraźne uszkodzenie kanalików nasiennych	*Butterworth* i in. 1995
Szczury ♂	50 100 200	10 dni	działanie immunosupresyjne zmniejszenie masy grasicy i osłabienie odpowiedzi immunologicznej, zmniejszenie masy jąder, wzrost stężenia testosteronu w surowicy	*Smialowicz* i in. 1991
Szczury ♂	50 ÷ 400	10 dni	zależne od dawki osłabienie odpowiedzi immunologicznej	*Smialowicz* i in. 1992
Szczury ♂	50 100 250 ÷ 500	11 dni	brak zmian zwyrodnienie jąder zwyrodnienie i zmniejszenie masy jąder	*Johanson* 1999
Szczury Sprague--Dawley ♂	50 100	11 dni	brak zmian przejściowe (po 1. dniu) zmniejszenie względnej masy wątroby	*Foster* i in. 1983; 1984

cd. tab. 5.

Gatunek i płeć zwierząt	Dawka, mg/kg m.c.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	250		przejściowe (po 1. i 4. dniu) zmniejszenie względnej masy wątroby, wyraźny spadek względnej masy jąder (o ok. 50%), zaburzenia spermatogenezy	
	500		zmniejszenie przyrostu masy ciała, przejściowe (po 1. dniu) zmniejszenie względnej masy wątroby, wyraźne zmniejszenie względnej masy jąder (o ok. 50%), zaburzenia spermatogenezy	
Szczury ♂	250	5 dni/tyg. 2 tygodnie	brak zmian	*Johanson* 1999
	500 ÷ 1000		zmniejszenie liczby leukocytów, trombocytów, obniżenie poziomu hematokrytu, atrofia grasicy	
Szczury ♂	100	20 dni	zmniejszenie masy ciała, grasicy i jąder	*Johanson* 1999
	300		zmniejszenie masy ciała, względnej masy grasicy, jąder, wątroby, nerek, śledziony, serca	
Szczury F344 ♂, ♀	113 (200 ppm w wodzie) 175 (400 ppm) 231 (600 ppm) 297 (1000 ppm) 326 (1200 ppm)	2 tygodnie (w wodzie pitnej)	u samic: zmniejszenie przyrostu masy ciała (zależne od dawki, po dawkach od 231 mg/kg m.c. spadek o ok. 30%); zmniejszenie spożycia wody (zależne od dawki, po dawkach od 231 mg/kg m.c. spadek o ponad 50%). u samców: zmniejszenie masy grasicy (zależny od dawki); zmniejszenie względnej masy jąder (od 175 mg/kg m.c., zależny od dawki)	NTP 1993
Myszy ♂, ♀	50	4 dni	zmniejszenie liczby leukocytów u samców	*Hong* i in. 1988
	100		zmniejszenie liczby leukocytów u samców, zmniejszenie liczby erytrocytów i poziomu hemoglobiny	
	200		zmniejszenie liczby leukocytów u samców, zmniejszenie liczby erytrocytów i poziomu hemoglobiny; zmniejszenie masy jąder	
Myszy ♂	50 ÷ 400	10 dni	brak działania immunotoksycznego	*Riddle* i in. 1996
Myszy	500 1000	14 dni	zmniejszenie masy grasicy, ale bez zmian w odpowiedzi immunologicznej	*House* i in. 1985

Toksyczność przewlekła

Najwięcej informacji na temat toksycznego działania 2-metoksyetanolu (2-ME) na zwierzęta laboratoryjne po ich wielokrotnym narażeniu dotyczy wpływu narażenia na parametry hematologiczne i spermatogenezę u samców (tab. 6. i 7.).

Po inhalacyjnym, 13-tygodniowym narażeniu szczurów na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniach 93 lub 310 mg/m^3 (30 lub 100 ppm) u zwierząt nie stwierdzono żadnych zmian. Po nara-

żeniu na działanie związku o stężeniu 930 mg/m^3 (300 ppm) u samców zaobserwowano: przejściowe upośledzenie płodności, zmniejszenie masy ciała, zaburzenia hematologiczne, atrofię grasicy i jąder (*Miller* i in. 1984).

Narażenie szczurów na działanie związku o tym samym stężeniu przez 10 dni spowodowało: wyraźne zmniejszenie przyrostu masy ciała, zaburzenia spermatogenezy (zmniejszenie względnej masy jąder) oraz zmiany hematologiczne (zmniejszenie liczby erytrocytów i leukocytów, zmniejszenie hematokrytu), (*Doe* 1984) (tab. 6.).

Tabela 6.

Skutki toksycznego działania 2-metoksyetanolu (2-ME) po wielokrotnym, inhalacyjnym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek i płeć zwierząt	Stężenie 2-ME		Czas narażenia	Objawy działanie toksycznego	Piśmiennictwo
	mg/m^3	ppm			
Szczury ♂, ♀	93 310 930	30 100 300	6 h/dz. 5 dni/tyg. 13 tyg.	brak zmian upośledzenie płodności u samców (częściowo odwracalne), zmniejszenie liczby leukocytów, trombocytów, płytek krwi, obniżenie poziomu hemoglobiny, atrofia grasicy i jąder, zmniejszenie masy ciała	*Johanson* 1999; *Miller* i in. 1984
Szczury Alk/Ap ♂	310 930	100 300	6 h/dz. 10 dni	brak zmian hematologicznych, niewielkie zmiany histopatologiczne w kanalikach nerkowych zmniejszenie przyrostu masy ciała, atrofia grasicy, jąder i kanalików nasiennych (zaburzenia spermatogenezy), zmiany hematologiczne (zmniejszenie liczby erytrocytów, leukocytów i poziomu hematokrytu)	*Doe* 1984
Króliki ♂, ♀	93 310 930	30 100 300	6 h/dz. 5 dni/tyg. 13 tyg.	zmniejszenie wielkości jąder u 2 z 5 królików zmniejszenie wielkości jąder u 4 z 5 królików zmniejszenie liczby leukocytów, trombocytów, płytek krwi (u samców), zmniejszenie poziomu hemoglobiny, atrofia grasicy i jąder	*Miller* i in. 1984
Psy	2330	750	6 h/dz. 5 dni/tyg. 13 tyg.	zmniejszenie liczby erytrocytów, limfocytów, obniżenie poziomu hemoglobiny i hematokrytu, wzrost liczby niedojrzałych granulocytów	*Johanson* 1999
Psy	2490	800	7 h/dz. 5 dni/tyg. 12 tyg.	zmiany hematologiczne i behawioralne	*Werner* i in. 1943a; 1943b

2-Metoksyetanol o stężeniu 93 mg/m^3 (30 ppm) spowodował u 2 z 5 królików zmniejszenie jąder. Wyraźne skutki hematologiczne i zaburzenia płodności u samców stwierdzono po narażeniu na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 930 mg/m^3 (300 ppm), (*Miller* i in. 1984), (tab. 6.).

Po 12 ÷ 13-tygodniowym narażeniu psów na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniach 2330 ÷ 2490 mg/m^3 (750 ÷ 800 ppm) zanotowano zmiany behawioralne i hematologiczne (zmniejszenie liczby erytrocytów, limfocytów, hematokrytu i poziomu hemoglobiny oraz wzrost liczby niedojrzałych granulocytów), (*Johanson* 1999; *Werner* i in. 1943 a; *Werner* i in. 1943 b), (tab. 6.).

Pięciotygodniowe podawanie 2-metoksyetanolu zwierzętom doświadczalnym drogą dożołądkową spowodowało zależne od wielkości dawki zaburzenia spermatogenezy. U myszy i świnek morskich obserwowano je po podaniu dawki 2-metoksyetanolu wynoszącej 250 mg/kg/dzień, a u chomików po dawce 62,5 mg/kg/dzień (*Johanson* 1999), (tab. 7.). Zmiany takie notowano także u królików, którym dawkę 25 mg/kg/dzień 2-metoksyetanolu podawano przez 12 tygodni (*Berndtson, Foote* 1997; *Foote* i in. 1995). Zaburzenia hematologiczne stwierdzono u szczurów, którym 2-metoksyetanol podawano podskórnie przez 4 tygodnie w dawkach 95 ÷ 380 mg/kg/dzień (*Starek* i in. 2008), (tab. 7.).

Tabela 7.

Skutki toksycznego działania 2-metoksyetanolu (2-ME) po wielokrotnym dożołądkowym i podskórnym podaniu związku zwierzętom laboratoryjnym

Gatunek i płeć zwierząt	Dawka, mg/kg m.c.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Podanie dożołądkowe				
Myszy ♂	62,5 125	5 dni/tyg. 5 tygodni	brak zmian	*Johanson* 1999
	250		atrofia jąder	
	500 ÷ 1000		atrofia jąder, zmiany hematologiczne (zmniejszenie liczby erytrocytów, leukocytów i hematokrytu)	
	2000		wszystkie zwierzęta padły	
Świnki morskie ♂	250 500	5 dni/tyg. 5 tygodni	zmniejszenie względnej masy jąder, zmniejszenie liczby leukocytów	*Johanson* 1999
Chomiki ♂	62,5 ÷ 500	5 dni/tyg. 5 tygodni	zależne od dawki spadek względnej masy jąder	*Johanson* 1999
Króliki ♂	12	5 dni/tyg. 12 tygodni	brak zmian	*Berndtson, Foote* 1997; *Foote* i in. 1995
	25 38		zmniejszenie względnej masy jąder, zaburzenia spermatogenezy	
	50		całkowite zahamowanie spermatogenezy u 5 z 7 królików	
Podanie podskórne				
Szczury Wistar ♂	95 190 380	5 dni/tyg. 4 tygodnie	leukopenia, wzrost liczby retykulocytów, zależne od dawki i czasu zmniejszenie liczby erytrocytów i obniżenie poziomu hemoglobiny	*Starek* i in. 2008

W badaniu przeprowadzonym przez NTP (1993) 2-metoksyetanol podawano samcom i samicom szczurów (F344) i myszy (B6C3F1) przez 13 tygodni w wodzie do picia (tab. 8. i 9.). Po najmniejszej dawce 2-metoksyetanolu wynoszącej 71 mg/kg m.c./dzień u 70% samców szczurów obserwowano zwyrodnienie i atrofię jąder, u 20% kardiomiopatię, a u 60% szczurów zapalenie płuc (tab. 8.). Objawy te nasilały się po większej dawce (165 mg/kg m.c.) 2-metoksyetanolu. Ob-

serwowano wtedy także: aspermię w najądrzach, niewielkie zmiany hematologiczne (zmniejszenie hematokrytu, poziomu hemoglobiny i liczby płytek krwi u 15% szczurów) oraz atrofię grasicy (u 33% szczurów). Po dawce 324 mg/kg m.c. lub 715 mg/kg m.c. związku zaobserwowano wyraźne zmniejszenie przyrostu masy ciała samców (o około 30%) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Ponadto – oprócz objawów notowanych po mniejszych dawkach – stwierdzono: zaburzenia w śledzionie i grasicy (po dawce 324 mg/kg) oraz zapalenie i owrzodzenie podniebienia, atrofię gruczołów ślinowych, zmiany krwotoczne w korze nerek, zaawansowane zmiany w układzie rozrodczym samców (atrofię napletka, jąder, prostaty, pęcherzyków nasiennych, aspermię w najądrzach), zaburzenia przepływu limfy w śledzionie i gruczołach limfatycznych oraz atrofię przynasady kości długich. Po największej dawce 2-metoksyetanolu (806 mg/kg m.c./dzień) wszystkie samce szczurów padły. Na podstawie wyników badań histopatologicznych potwierdzono: znaczne uszkodzenie pęcherzyków nasiennych, atrofię napletka, prostaty, jąder, zaburzenia w układzie limfatycznym i krwiotwórczym oraz atrofię przynasady kości długich (tab. 8.).

Pierwsze objawy działania 2-metoksyetanolu u samic szczurów, którym związek podawano w wodzie do picia, zanotowano już po najmniejszej z podawanych dawek, tj. 70 mg/kg m.c./dzień. U 30 ÷ 60% zwierząt zaobserwowano: zmiany w korze nerek, ogniska krwotoczne w płucach i zapalenie płuc. Po większej dawce 2-metoksyetanolu wynoszącej 135 mg/kg m.c. stwierdzono niewielkie objawy niekorzystnego działania 2-metoksyetanolu na morfologię krwi obwodowej, m.in.: obniżenie hematokrytu, poziomu hemoglobiny, liczby leukocytów, limfocytów i płytek krwi oraz zaburzenia przepływu limfy w śledzionie i grasicy (tab. 8.). U samic, którym podawano 2-metoksyetanol w dawce 297 mg/kg m.c., zaobserwowano wyraźne zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 25%), wyraźniejsze zmiany hematologiczne, a ponadto zaburzenia w układzie rozrodczym (zanik łechtaczki, jajników i macicy u 50 ÷ 80% szczurów). Wyraźne skutki toksycznego działania 2-metoksyetanolu stwierdzono po podawaniu związku samicom w dawce 546 mg/kg m.c./dzień. Dawkę tę przeżyła tylko połowa samic. Oprócz objawów działania toksycznego obserwowanych po mniejszych dawkach 2-metoksyetanolu, lecz bardziej nasilonych, zanotowano także: atrofię gruczołów ślinowych, nadżerki w żołądku, zmiany krwotoczne w korze nadnerczy i atrofię przynasady kości długich. Po podaniu największej dawki 2-metoksyetanolu wynoszącej 785 mg/kg/dzień wszystkie samice padły. Na podstawie wyników badań histopatologicznych stwierdzono: zanik narządów rodnych (jajników i macicy), zanik komórek szpiku kostnego, zaburzenia w układzie limfatycznym oraz atrofię przynasady kości długich (NTP 1993), (tab. 8.).

Tabela 8.

Skutki toksycznego działania 2-metoksyetanolu (2-ME) po 13-tygodniowym podawaniu związku szczurom (F344) w wodzie do picia (NTP 1993)

Dawka			Objawy działania toksycznego	
ppm w wodzie do picia	mg/kg masy ciała			
	♂	♀	♂ (samce)	♀ (samice)
750	71	70	zmniejszenie przyrostu masy ciała, minimalne zwłóknienie śledziony, brak istotnych zmian hematologicznych, kardiomiopatia (u 20%), atrofia jader (u 70%), zapalenie płuc (u 60% szczurów)	zmniejszenie względnej masy grasicy; brak istotnych zmian hematologicznych, ogniska krwotoczne w płucach (u 30%) i zapalenie płuc (u 60%); mineralizacja kory nerek (u 80% szczurów)

cd. tab. 8.

Dawka			Objawy działania toksycznego	
ppm w wodzie do picia	mg/kg masy ciała			
	♂	♀	♂ (samce)	♀ (samice)
1500	165	135	umiarkowane: zwłóknienie śledziony, atrofia grasicy i zwyrodnienie jąder; niewielkie obniżenie poziomu Hb, hematokrytu i liczby płytek krwi (o 15%); kardiomiopatia (u 60%), atrofia jąder i aspermia w najądrzach (u 100%), zapalenie płuc (u 70% szczurów), atrofia grasicy (u 33%)	minimalne: utrata komórek szpiku kostnego (u 10%), atrofia grasicy i śledziony; niewielkie obniżenie poziomu Hb, hematokrytu, liczby płytek krwi, leukocytów i limfocytów (o 20%); zaburzenia przepływu limfy w śledzionie i grasicy (u 10%); zapalenie płuc (u 40%); mineralizacja kory nerek (u 80% szczurów)
3000	324	297	zmniejszenie przyrostu masy ciała (o ok. 30%); umiarkowane: atrofia i zaburzenia w grasicy (u 20%); minimalna atrofia napletka; niewielkie obniżenie poziomu Hb, hematokrytu i liczby płytek krwi (o 30%); kardiomiopatia (u 10%), atrofia jąder i aspermia w najądrzach (u 100%), zapalenie płuc (u 90% szczurów), zmiany włókniste w śledzionie (u 100%)	zmniejszenie przyrostu masy ciała o 25%; obniżenie poziomów: Hb i hematokrytu (o 10%), liczby płytek krwi i leukocytów (o 40%), neutrofilów (o 50%) i limfocytów (o 40%); zapalenie płuc (u 40%); kardiomiopatia (u 10%); zanik łechtaczki (u 50%), jajników (u 60%) i macicy (u 80%); zanik komórek szpiku kostnego (u 70%); zaburzenia przepływu limfy w śledzionie (u 10%) i grasicy (u 90%); mineralizacja kory nerek (u 80% szczurów)
4500	715	546	zmniejszenie przyrostu masy ciała (o ok. 30%); padło 8 na 10 szczurów; zmniejszenie poziomu Hb i hematokrytu (o 35%), zmniejszenie liczby płytek (o 55%), leukocytów i limfocytów (o 75%); zapalenie i owrzodzenie podniebienia (u 100%); atrofia gruczołów ślinowych (u 22%); nadżerki w żołądku (u 25%); kardiomiopatia (u 22%); zmiany krwotoczne w korze nadnerczy (u 33%); atrofia napletka, jąder, prostaty, aspermia w najądrzach (u 100%), atrofia pęcherzyków nasiennych (u 80%); zanik komórek szpiku kostnego (u 80%); zaburzenia przepływu limfy w śledzionie i gruczołach limfatycznych (u 80%); atrofia grasicy i przynasady kości długich (u 100%), zapalenie płuc (u 67%)	zmniejszenie przyrostu masy ciała o 30% (5 na 10 zwierząt padło); obniżenie poziomów: Hb i hematokrytu (o 10%), liczby płytek krwi (o 40%), leukocytów i limfocytów (o 35%), neutrofilów (o 45%); atrofia gruczołów ślinowych (u 20%); nadżerki w żołądku (u 30%); zmiany krwotoczne w korze nadnerczy (u 30%), zanik łechtaczki (u 80%), jajników i macicy (u 100%); zanik komórek szpiku kostnego (u 60%); zaburzenia przepływu limfy w śledzionie (u 50%) i grasicy (u 78%); rozszerzenie naczyń węzłów chłonnych (u 50%); atrofia przynasady kości długich (u 100%); zapalenie płuc (u 40%); mineralizacja kory nerek (u 90%)
6000	806	785	wszystkie szczury padły (brak hematologii); bakteryjne zmiany w wątrobie (u 40%); atrofia gruczołów ślinowych (u 100%); nadżerki w żołądku (u 60%); zmiany krwotoczne w korze nadnerczy (u 80%); kardiomiopatia (u 20%); atrofia pęcherzyków na-	wszystkie zwierzęta padły (brak hematologii); atrofia gruczołów ślinowych (u 80%); nadżerki w żołądku i kardiomiopatia (u 20%); zmiany krwotoczne w korze nadnerczy (u 80%); zanik łechtaczki, jajników i macicy (u 100%); zanik komórek szpiku kostnego (u 90%); zabu-

cd. tab. 8

Dawka			Objawy działania toksycznego	
ppm w wodzie do picia	mg/kg masy ciała			
	♂	♀	♂ (samce)	♀ (samice)
			siennych (u 90%); aspermia w najądrzach, atrofia napletka, prostaty, jąder, zanik komórek szpiku kostnego, zaburzenia w układzie limfatycznym, zaburzenia przepływu limfy w śledzionie i grasicy (u 100%); atrofia przynasady kości długich (u 100%); zmiany krwotoczne w płucach i zapalenie płuc (u 20% szczurów)	rzenia przepływu limfy w śledzionie i grasicy (u 100%); zaburzenia limfatyczne w węzłach chłonnych (u 50 ÷ 90%); atrofia przynasady kości długich (u 100%); zapalenie płuc (u 30% szczurów); mineralizacja kory nerek (u 40% szczurów)

Z badań wykonanych przez NTP (1993) wynika, że 2-metoksyetanol podawany przez 13 tygodni w wodzie do picia powodował u myszy słabsze działanie toksyczne niż u szczurów (tab. 9.). Eksperyment przeżyły wszystkie myszy, choć były narażone na znacznie większe dawki niż szczury. U samców, którym podawano najmniejszą dawkę 2-metoksyetanolu wynoszącą 295 mg/kg m.c., stwierdzono ogniska krwotoczne w płucach. Atrofia kanalików nasiennych, zmiany w wątrobie, układzie rozrodczym (atrofia kanalików, zmniejszenie względnej masy jąder) oraz pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie wystąpiły u myszy po dawce 2-metoksyetanolu wynoszącej 529 mg/kg/dzień. Po podaniu 2-metoksyetanolu w dawce 765 mg/kg zanotowano wyraźne zmiany w: wątrobie, kanalikach nasiennych i przewodach moczowych. Objawy te nasiliły się po dwóch największych dawkach. Po największej dawce 2-metoksyetanolu 1367 mg/kg/dzień u myszy zanotowano ponadto zaburzenia przepływu limfy w grasicy (tab. 9.).

Tabela 9.

Skutki toksycznego działania 2-metoksyetanolu (2-ME) po 13-tygodniowym podawaniu związku myszom (B6C3F1) w wodzie do picia (NTP 1993)

Dawka			Objawy działania toksycznego	
ppm w wodzie do picia	mg/kg masy ciała			
	♂	♀	♂ (samce)	♀ (samice)
2000	295	492	ogniska krwotoczne w płucach (u 100% myszy)	hipertrofia kory nadnerczy (u 100%); pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie (u 50%); wzrost względniej masy nerek (u 25%)
4000	529	902	atrofia kanalików nasiennych (u 30%); pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie (u 100%); ogniska krwotoczne w płucach (u 50%); stłuszczenie centralnej strefy zrazików wątroby (u 100%); zmniejszenie względnej masy wątroby (u 15%) i jąder (u 20% myszy)	hipertrofia kory nadnerczy (u 100%); ogniska zapalne w jajnikach (u 100%); pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie (u 100%); wzrost względniej masy nerek (u 15%) i serca (u 15% myszy)

cd. tab. 9.

Dawka			Objawy działania toksycznego	
ppm w wodzie do picia	mg/kg masy ciała			
	♂	♀	♂ (samce)	♀ (samice)
6000	765	1194	atrofia kanalików nasiennych, stłuszczenie centralnej strefy zrazików wątroby (u 100%); pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie (u 90%); ogniska krwotoczne w płucach (u 50%); kamienie w świetle przewodów moczowych (u 100%); niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała; wzrost względnej masy wątroby (u 20%); spadek względnej masy jąder (u 75% myszy)	hipertrofia kory nadnerczy (u 100%); pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie (u 80%); ogniska krwotoczne w płucach (u 100%); wzrost względniej masy serca (u 15%), nerek i płuc (u 25% myszy)
8000	992	1489	atrofia kanalików nasiennych (u 100%); pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie (u 90%); stłuszczenie centralnej strefy zrazików wątroby (u 33%); zaburzenia limfatyczne w grasicy (u 60%); niewielki spadek przyrostu masy ciała; wzrost względnej masy wątroby (u 30%), nerek (u 25%) i płuc (u 15%); spadek względnej masy jąder (u 80%) i grasicy (u 15% myszy)	hipertrofia kory nadnerczy (u 100%); pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie (u 90%); ogniska krwotoczne w płucach (u 100%); spadek przyrostu masy ciała (o 12%) i względnej masy grasicy (o 10%); wzrost względniej masy serca, nerek i płuc (o ok. 20 ÷ 25%)
10000	1367	1839	atrofia kanalików nasiennych (u 100%); pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie (u 100%); zaburzenia limfatyczne w grasicy (u 90%); ogniska krwotoczne w płucach (u 20%), ogniska zapalne w nerkach (u 10%); zmniejszenie przyrostu masy ciała (o ok. 25%); wzrost względnej masy serca (o 30%), nerek i wątroby (o 40%) i płuc (o 25%); zmniejszenie względnej masy jąder (o 75%) i grasicy (o 35%)	hipertrofia kory nadnerczy (u 100%); atrofia jajników (u 63%) i endometrium (u 13%); pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie (u 100%); zaburzenia limfatyczne w grasicy (u 30%); ogniska krwotoczne w płucach (u 30%); spadek przyrostu masy ciała (o 20%) i względnej masy grasicy (o 35%); wzrost względniej masy serca i płuc (o 30%), wątroby (o 20%) i nerek (o 40%)

Po 13-tygodniowym podawaniu samicom myszy 2-metoksyetanolu w wodzie do picia w dawce 492 mg/kg i większych dawkach zaobserwowano u wszystkich zwierząt hipertrofię kory nadnerczy. Po najmniejszej dawce 2-metoksyetanolu (492 mg/kg m.c.) stwierdzono także pozaszpikową hematopoezę w śledzionie oraz wzrost względnej masy nerek. Większa dawka związku wynosząca 902 mg/kg m.c. spowodowała ponadto wystąpienie ognisk zapalnych w jajnikach. Po dawce 1489 mg/kg m.c. zaobserwowano także: ogniska krwotoczne w płucach, wyraźne zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz wzrost względnej masy serca, nerek i płuc. Po podaniu największej dawki 2-metoksyetanolu (1839 mg/kg m.c.) u samic myszy zanotowano ponadto atrofię jajników i endometrium oraz zaburzenia limfatyczne w grasicy (tab. 9.).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Aktywność mutagenną 2-metoksyetanolu (2-ME) badano m.in. w warunkach in vitro na szczepach testowych *Salmonella* Typhimurium: TA 97, TA 97A, TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537 i TA 1538, z dodatkiem i bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura lub chomika. Po żadnej ze stosowanych w badaniach dawek wynoszących od 10 do 10000 µg/płytkę, a nawet 33 mg/płytkę nie stwierdzono mutagennego działania 2-metoksyetanolu (*McGregor* 1984; *Zeiger* i in. 1992; *Hoflack* i in. 1994), (tab. 10.). Mutacji nie zanotowano także po dodaniu 2-metoksyetanolu o stężeniach 50 ÷ 1000 mM do hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (*Ma* i in. 1993; *Chiewchanwit, Au* 1995). Ujemny wynik zanotowano także w testach mutagenezy wykonanych na komórkach chłoniaka myszy L5178Y TK+/- oraz drożdży (*Abbondandolo* i in. 1980; *McGregor* 1984), (tab. 10.).

Tabela 10.

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności 2-metoksyetanolu (2-ME)

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/ szczep/typ	Stężenia	Wynik	Piśmiennictwo
Badania w warunkach in vitro					
Mutacje powrotne	bakterie	*Salmonella* Typhimurium TA 97; TA 98; TA 100; TA 102, TA 1535	100 ÷ 10000 µg/płytkę	– (+S9) – (-S9)	*Zeiger* i in. 1992
		Salmonella Typhimurium TA 98; TA 102	100 ÷ 10000 µg/płytkę	– (+S9) – (-S9)	*McGregor* 1984
		Salmonella Typhimurium TA 97A; TA 98; TA 100; TA 102	0 ÷ 126 µmol/płytkę	– (+S9) – (-S9)	*Hoflack* i in. 1994
		Salmonella Typhimurium TA 98, TA 100; TA 1535; TA 1537; TA 1538	33 mg/płytkę	– (+S9) – (-S9)	*McGregor* 1984
Mutacje	komórki jajnika chomika chińskiego CHO AS52 (GPT)/6-thioguanine		1000 mM	– (-S9)	*Ma* i in. 1993
	komórki jajnika chomika chińskiego CHO-K1-BH4(HGPRT)/6-thioguanine		50 ÷ 1000 mM	– (-S9)	*Ma* i in. 1993
	komórki jajnika chomika chińskiego CHO AS52 /6-thioguanine		100 ÷ 1000 mM	– (-S9)	*Chiewchanwit, Au* 1995
Mutacje	komórki drożdży *Schizosaccharomyces plombe*		brak danych	–	*Abbondandolo* i in. 1980
Mutacje punktowe	limfocyty myszy L5178Y TK+/-		brak danych	– (+S9)	*McGregor* 1984
Test mikrojądrowy	komórki V79		65 mM	wzrost liczny mikrojąder	*Elias* i in. 1996

cd. tab. 10.

Rodzaj testu	Gatunek	Dawka/stężenie 2-ME	Czas narażenia	Wynik	Piśmiennictwo
Badania w warunkach in vivo					
Recesywne mutacje letalne związane z płcią	*Drosophila melanogaster*	25 ppm (78 mg/m^3) 500 ppm (1550 mg/m^3)	1 h 15 min	niejasny niejasny	*McGregor* 1984
Test dominujących mutacji letalnych	szczury, ♂	30 ppm (93 mg/m^3) 100 ppm (310 mg/m^3) 300 ppm (930 mg/m^3)	6 h/dz. 5 dni/tyg. 13 tyg.	+ (po stężeniu 300 ppm, efekt od-wracalny)	*Rao* i in. 1983
Test dominujących mutacji letalnych	szczury, ♂	25 ppm (78 mg/m^3) 500 ppm (1550 mg/m^3)		– –	*McGregor* i in. 1983
Test dominujących mutacji letalnych	szczury, mysz	500 mg/kg m.c. 1500 mg/kg m.c.	1 · p.o.	– –	*Anderson* i in. 1987
Aberracje chromo-somowe	myszy	do 2500 mg/kg m.c.	1 · p.o.	–	*Au* i in. 1993
Bone marrow cytogenetics	szczury, ♂, ♀	25 ppm (78 mg/m^3) 500 ppm (1550 mg/m^3)	7 h/dz. 1 dzień do 5 dni	– –	*McGregor* i in. 1983; *McGregor* 1984

„+" – dodatni wynik testu.
„ -" – ujemny wynik testu.
+S9 – dodanie frakcji mikrosomalnej z wątroby szczura.
-S9 – brak frakcji mikrosomalnej z wątroby szczura lub chomika chińskiego.

W badaniach wykonanych w warunkach in vivo tylko po 13-tygodniowym narażeniu szczurów na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 930 mg/m^3 (300 ppm) u zwierząt zaobserwowano wzrost przypadków dominujących mutacji letalnych (*Rao* i in. 1983). Niejednoznaczne były także wyniki badania recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią wykonane po narażeniu *Drosophila melanogaster* na działanie związku o dużym stężeniu (*McGregor* 1984). Pozostałe dane dostępne w piśmiennictwie nie wskazują, aby 2-metoksyetanol był związkiem genotoksycznym w doświadczeniach wykonanych w warunkach in vivo po podaniu dożołądkowym związku i narażeniu inhalacyjnym szczurów i myszy na jego działanie (*McGregor* i in. 1983; 1984; *Anderson* i in. 1987), (tab. 10.).

Na podstawie wyników doświadczeń, w których w warunkach in vitro badano cytotoksyczność 2-metoksyetanolu dla komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1-P-23), można stwierdzić, że wielkość EC_{50} (stężenie efektywne dla 50% komórek) po podaniu 2-metoksyetanolu wynosi 37,5 mg/ml, a po narażeniu na kwas metoksyoctowy (produkt utleniania 2-metoksyetanolu) wartość ta spada do około 4,6 mg/ml, co wskazuje na większą cytotoksyczność metabolitu 2--metoksyetanolu (*Jäckh* i in. 1985).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat działania rakotwórczego 2-metoksyetanolu (2-ME).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Wpływ na rozrodczość

Najwięcej informacji o wpływie narażenia na działanie 2-metoksyetanolu (2-ME) pochodzi z danych uzyskanych podczas doświadczeń wykonanych na samcach (tab. 11. i 12.). Po inhalacyjnym narażeniu samców szczurów (szczep Alk/Ap) na 2-metoksyetanol niewielkie zmiany histopatologiczne w kanalikach nasiennych pojawiły się po 10-dniowym narażeniu na związek o stężeniu 310 mg/m^3 (*Doe* i in. 1983; *Doe* 1984), (tab. 11.). W innym, trwającym 5 tygodni doświadczeniu stężenie to uznano jednak za wartość NOAEL 2-metoksyetanolu, ponieważ narażenie na działanie związku o tym stężeniu nie powodowało żadnych niekorzystnych zmian (*Nagano* i in. 1979). Żadnych zaburzeń nie stwierdzono także u szczurów (szczep Sprague-Dawley) narażanych na działanie związku o tym stężeniu przez 13 tygodni *(Harley* i in. 1984b). Wyraźny wpływ na rozrodczość samców szczurów zaobserwowano po narażeniu na 2-metoksyetanol o stężeniu 930 mg/m^3. Po 10 dniach zanotowano: zmniejszenie względnej masy jąder, atrofię przewodów nasiennych i zaburzenia spermatogenezy (u szczepu Alk/Ap), (*Doe* i in. 1983; *Doe* 1984) oraz zaburzenia rozmnażania (szczep Sprague-Dawley), (*Hanley* i in. 1984b).

Po 5-dniowym inhalacyjnym narażeniu samców myszy na 2-metoksyetanol o stężeniu 77 mg/m^3 nie zanotowano żadnych zmian w rozrodczości zwierząt. Narażenie na działanie związku o większym stężeniu aż do 1555 mg/m^3 powodowało obecność nieprawidłowych plemników w spermie (*Chapin* i in. 1985).

Narażenie inhalacyjne samców królików na 2-metoksyetanol o stężeniach do 93 mg/m^3 przez 13 tygodni nie wpływało na ich zdolność do rozmnażania się, choć u 2 z 5 królików zanotowano niewielkie zmniejszenie względnej masy jąder (*Miller* i in. 1983; Milleraport… 1982), (tab. 11.).

Tabela 11.

Wpływ 2-metoksyetanolu (2-ME) na rozrodczość samców zwierząt laboratoryjnych narażanych na działanie związku drogą inhalacyjną

Gatunek zwierząt	Stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	ppm	mg/m^3			
Szczury Alk/Ap	100	310	10 dni	brak zmian w jądrach, niewielkie zmiany histopatologiczne w kanalikach nasiennych	*Doe* i in. 1983; *Doe* 1984
	300	930		zmniejszenie względnej masy jąder (atrofia), atrofia przewodów nasiennych, zaburzenia spermatogenezy	
Szczury	30	93	5 dni/tyg. 5 tyg.	brak zmian	*Nagano* i in. 1979
	100	310		brak zmian – wartość NOAEL	
	300	930		atrofia jąder i leukopenia	
Szczury, Sprague-Dawley	30	93	6 h/dz. 5 dni/tyg. 13 tyg.	brak zmian	*Hanley* i in. 1984b
	100	310			
	300	930		zaburzenia rozmnażania, spadek przyrostu masy ciała	
Myszy B6C3F1	25 do 500	77 do 1555	7 h/dz. 5 dni	brak zmian – wartość NOAEL obecność nieprawidłowych plemników	*Chapin* i in. 1985

cd. tab. 11.

Gatunek zwierząt	Stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	ppm	mg/m^3			
Króliki	30	93	5 dni/tyg. 13 tyg.	niewielkie zmniejszenie wielkości jąder u 2 z 5 królików – wartość LOAEL	*Miller* i in. 1983
Króliki	3 10 30	9,3 31 93	5 dni/tyg. 13 tyg.	brak zmian	Milleraport… 1982

Podawanie 2-metoksyetanolu drogą pokarmową (w wodzie pitnej) szczurom przez 2 tygodnie, w dawce 113 mg/kg m.c./dzień nie spowodowało żadnych zmian. Po dawkach 175 ÷ 326 mg/kg zanotowano zmniejszenie względnej masy jąder (o 40 ÷ 50%), (tab. 12.).

Trzynastotygodniowe podawanie 2-metoksyetanolu w dawce 71 mg/kg nie wpływało na rozrodczość samców szczurów. Dawka 165 mg/kg m.c./dzień spowodowała wyraźne zmniejszenie względnej masy jąder i liczby plemników (o 90%) oraz brak ich ruchliwości. Po większych dawkach 324 ÷ 806 mg/kg m.c. u samców stwierdzono brak plemników (tab. 12.).

Tabela 12.

Wpływ 2-metoksyetanolu (2-ME) na rozrodczość samców zwierząt laboratoryjnych narażanych na związek drogą pokarmową

Gatunek zwierząt	Dawka		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	w wodzie pitnej	mg/kg m.c.			
Szczury F344	200 mg/kg	113	2 tyg. z wodą pitną	brak zmian	NTP 1993
	400 mg/kg	175		zmniejszenie względnej masy jąder (o 45%)	
	600 mg/kg	231		zmniejszenie względnej masy jąder (o 40%)	
	1000 mg/kg	297			
	1200 mg/kg	326			
Szczury F344	750 ppm	71	13 tyg. z wodą pitną	brak zmian	NTP 1993
	1500 ppm	165		zmniejszenie względnej masy jąder (o 55%), spadek liczby plemników (o 90%) i brak ich ruchliwości	
	3000 ppm	324		zmniejszenie względnej masy jąder (o 66%), brak plemników	
	4500 ppm	715		brak plemników	
	6000 ppm	806			
Myszy B6C3F1	200 mg/kg	181	2 tyg. z wodą pitną	brak zmian	NTP 1993
	400 mg/kg	380		zmniejszenie względnej masy jąder (o 15%)	
	600 mg/kg	603		zmniejszenie względnej masy jąder (o 18%)	
	1000 mg/kg	865		zmniejszenie względnej masy jąder (o 50%)	
	1200 mg/kg	1269		zmniejszenie względnej masy jąder (o 55%)	

cd. tab. 12.

Gatunek zwierząt	Dawka		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	w wodzie pitnej	mg/kg m.c.			
Króliki		12,5 25 37,5 50	5 dni/tyg. 12 tyg. z wodą pitną	brak zmian zaburzenia spermatogenezy oligospermia po 6 i 9 tygodniach, zmniejszenie względnej masy jąder (LOAEL) oligospermia po 6 i 9 tygodniach, zmniejszenie względnej masy jąder; całkowite destrukcja spermatogenezy u wszystkich 5 królików (spermatogeneza u królików była 10 razy bardziej wrażliwa na 2-ME niż u szczurów i myszy)	*Berndtson, Foote* 1997; *Foote* i in. 1995

Podawanie 2-metoksyetanolu (w wodzie pitnej) przez 2 tygodnie samcom myszy wywołało zależne od wielkości dawki (od 380 ÷ 1269 mg/kg/dzień) zmniejszenie względnej masy jąder.

Najbardziej wrażliwe na działanie 2-metoksyetanolu okazały się samce królików. Po 12 tygodniach podawania związku z wodą do picia, tylko po najmniejszej dawce 2-metoksyetanolu wynoszącej 12,5 mg/kg m.c./dzień nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu związku na rozrodczość. Po dawce 25 mg/kg m.c. zanotowano już zaburzenia spermatogenezy. Po dawce 37,5 mg/kg m.c. stwierdzono zmniejszenie względnej masy jąder i oligospermię (*Berndtson, Foote* 1997; *Foote* i in. 1995). Całkowitą bezpłodność zanotowano u samców królików po podawaniu dawki 50 mg/kg/dzień związku. Dane te wyraźnie wskazują, że pod względem zaburzeń spermatogenezy króliki były 10 razy bardziej wrażliwe na działanie 2-metoksyetanolu niż szczury i myszy (*Berndtson, Foote* 1997; *Foote* i in. 1995), (tab. 12.).

Z wyników doświadczeń wykonanych na samicach szczurów wynika, że 13-tygodniowe podawanie w wodzie pitnej dawki 70 mg/kg m.c./dzień 2-metoksyetanolu nie powodowało zmian w płodności zwierząt (NTP 1993), (tab. 13.). Większa dawka (135 mg/kg) 2-metoksyetanolu wydłużyła o około 15% cykl rujowy. Niewielką atrofię jajników, umiarkowaną macicy oraz skrócenie cyklu rujowego zanotowano po podawaniu dawki 297 mg/kg/dzień 2-metoksyetanolu. Dwie największe dawki 2-metoksyetanolu, tj. 546 czy 785 mg/kg m.c. spowodowały zanik jajników i macicy (NTP 1993).

Tabela 13.

Wpływ 2-metoksyetanolu (2-ME) na rozrodczość samic szczurów narażanych na związek drogą pokarmową

Gatunek zwierząt	Dawka /stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	w wodzie	mg/kg m.c.			
Szczur F344	750 ppm 1500 ppm 3000 ppm 4500 ppm 6000 ppm	70 135 297 546 785	13 tyg. w wodzie pitnej	brak zmian wydłużenie cyklu rujowego (o 15%) niewielka atrofia jajników, umiarkowana atrofia macicy, skrócenie cyklu rujowego (o 25%) atrofia jajników i macicy atrofia jajników, macicy i łechtaczki	NTP 1993

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Toksyczność 2-metoksyetanolu (2-ME) dla płodów oceniano u zwierząt laboratoryjnych, które narażano na działanie związku różnymi drogami: inhalacyjną, pokarmową, dożylną i po narażeniu na skórę (tab. 14., 15., 16.).

Narażenie ciężarnych szczurów na 2-metoksyetanol o stężeniach 9,3 lub 31 mg/m^3 (narażenie w okresie organogenezy) nie powodowało działania toksycznego dla płodów (*Harley* i in. 1984a; 1984b), (tab. 14.). Narażenie samic w okresie organogenezy na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 78 mg/m^3 spowodowało zmniejszenie masy ciała płodów, wady rozwojowe szkieletu (pofałdowane żebra i szczątkowe żebra lędźwiowe), (*Driscoll* i in. 1992) oraz zaburzenia stężeń neuroprzekaźników w różnych częściach mózgu (*Nelson, Brightwell* 1984). Narażenie ciężarnych szczurów na 2-metoksyetanol o stężeniu 155 mg/m^3 spowodowało u płodów opóźnienie kostnienia, zmiany sercowo-naczyniowe oraz zwiększoną częstotliwość występowania wad rozwojowych (*Hanley* i in. 1984a; 1984b; *Nelson* i in. 1984b). Narażenie na 2-metoksyetanol o stężeniu 310 mg/m^3 zmniejszyło ponadto liczebność miotów. Po narażeniu ciężarnych szczurów na 2-metoksyetanol o stężeniach 620 ÷ 930 mg/m^3 zaobserwowano całkowitą resorpcję płodów (*Nelson* i in. 1984b; *Doe* i in. 1983; *Doe* 1984), (tab. 14.).

U samic myszy narażanych na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 31 mg/m^3 w okresie organogenezy nie stwierdzono niekorzystnego wpływu narażenia na płody. Narażenie na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 155 mg/m^3 zwiększyło częstotliwość wad rozwojowych (m.in. dodatkową parę żeber), (*Harley* i in. 1984a; 1984b). Najbardziej wrażliwe na działanie 2-metoksyetanolu w czasie ciąży były samice królików. Narażenie na 2-metoksyetanol o stężeniu 31 mg/m^3 zwiększało resorpcję płodów i opóźnienie kostnienia. Po narażeniu królików na związek o stężeniu 155 mg/m^3 obserwowano także wady rozwojowe (krótsze kończyny i palce), zaburzenia sercowo-naczyniowe oraz wady nerek (*Harley* i in. 1984a; 1984b), (tab. 14.).

Tabela 14.

Embriotoksyczne i teratogenne działanie 2-metoksyetanolu (2-ME) po inhalacyjnym narażeniu samic zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Stężenie 2-ME		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	ppm	mg/m^3			
Szczury	25	78	6 h/dz. między 7. a 16. dniem ciąży	u matek zmniejszenie spożycia pożywienia, wzrost względnej masy wątroby; u płodów: zmniejszenie masy ciała; wady rozwojowe szkieletu (szczątkowe żebra lędźwiowe, pofałdowane żebra)	*Driscoll* i in. 1998
Szczury Sprague--Dawley	25	78	8 h/dz. między 7. a 16. dniem ciąży	u potomstwa: zaburzenia stężeń neuroprzekaźników w różnych częściach mózgu : ↓ stężenia ACh (acetylocholiny), NE (norepinefryny), ↑ DA (dopaminy) w mózgu; ↓ DA, ↑ 5-HT (5-hydroksy-tryptaminy) w móżdżku; ↑ ACh, NE, 5-HT, ↓ DA w pniu mózgu; ↑ 5-HT w śródmózgowiu	*Nelson, Brightwell* 1984
			8 h/dz. między 14. a 20. dniem ciąży	↓ ACh, NE i 5-HT, ↑ DA w mózgu; ↓ DA, ↑ NE i 5-HT w móżdżku; ↓ NE, ↑ 5-HT w śródmózgowiu	

cd. tab. 14.

Gatunek zwierząt	Stężenie 2-ME		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	ppm	mg/m^3			
Szczury F344	3	9,3	6 h/dz. między 6. a 15. dniem ciąży	brak zmian u płodów, niewielkie obniżenie poziomu Hb u matek	*Hanley* i in. 1984 a; *Hanley* i in. 1984 b
	10	31		brak zmian embriotoksycznych i teratogennych	
	50	155		u matek: przejściowy spadek przyrostu masy ciała, obniżenie poziomu Hb i liczby erytrocytów u płodów: zwiększona częstotliwość występowania wad rozwojowych, opóźnienie kostnienia	
Szczury Sprague--Dawley	50	155	7 h/dz. między 7. a 15. dniem ciąży	brak toksyczności dla matek (NOAEL); niewielki wzrost resorpcji (brak znamienności statystycznej); opóźnienie kostnienia i zmiany sercowo-naczyniowe u płodów	*Nelson* i in. 1984
	100	310		brak toksyczności dla matek; u potomstwa: zmniejszenie liczebności miotów o połowę, zaburzenia sercowo-naczyniowe (wady przegrody wewnątrzkomorowej, nieprawidłowy łuk aorty), pofałdowane lub złączone żebra, krótszy ogon (u 6%) lub jego brak (u 2% zwierząt); opóźnione kostnienie	
	200	620		całkowita resorpcja płodów	
Szczury Alk/Ap	100	310	6 h/dz. między 6. a 17. dniem ciąży	u matek: spadek przyrostu masy ciała, wydłużenie czasu trwania ciąży (do 23,6 dni, grupa kontrolna 22 dni); u płodów: u 9 z 20 matek zmniejszyła się liczba, masa i żywotność płodów (LOAEL)	*Doe* i in. 1983; *Doe* 1984
	300	930		u matek: spadek przyrostu masy ciała; brak miotu	
Myszy CF-1	10	31	6 h/dz. między 6. a 15. dniem ciąży	brak zmian	*Hanley* i in. 1984 a; *Hanley* i in. 1984 b
	50	155		u matek: przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała; u płodów: zwiększona częstotliwość wad rozwojowych, dodatkowa para żeber, jednostronny niedorozwój jądra (LOAEL)	
Króliki New Zealand	3	9,3	6 h/dz. między 6. a 18. dniem ciąży	brak zmian	*Hanley* i in. 1984 a; *Hanley* i in. 1984 b
	10	31		zwiększona resorpcja płodów, opóźnienie kostnienia mostka (LOAEL)	
	50	155		zwiększona resorpcja płodów, opóźnienie kostnienia, wady wrodzone kończyn (krótsze kończyny), palców, ściany brzusznej, zaburzenia sercowo-naczyniowe (nieprawidłowy łuk aorty), wady nerek	

Po dożołądkowym podawaniu 2-metoksyetanolu ciężarnym szczurom w okresie organogenezy już po dawce 25 mg/kg m.c. zaobserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży, zmniejszenie wielkości miotu, wady rozwojowe układu naczyniowego i zaburzenia EKG u potomstwa (*Torrason* i in. 1985; 1986a), (tab. 15.). Większa dawka 2-metoksyetanolu (50 mg/kg m.c.) powodowała ponadto zmniejszenie implantacji oraz zwiększenie odsetka płodów z wadami rozwojowymi (*Torrason* i in. 1986a). W doświadczeniu wykonanym przez *Torrasona* i in. (1986a) nie stwierdzono obecności żywych płodów po narażeniu ciężarnych matek na dawkę 100 mg/kg m.c. 2-metoksyetanolu. W innym eksperymencie, po dawce 2-metoksyetanolu wynoszącej 125 mg/kg m.c. zaobserwowano: opóźnienie kostnienia, wady szkieletowe oraz zmniejszenie masy ciała płodów (*Nagano* i in. 1981). Dawka 250 mg/kg m.c. wywołała ponadto zmniejszenie liczby żywych płodów (o 47%). Po dawce 500 mg/kg m.c. przeżyło tylko 0,3% płodów, a po dawce 1000 mg/kg m.c. wszystkie płody były martwe (tab. 15.).

Jednorazowe podanie ciężarnym myszom w 11. dniu ciąży dawki 100 mg/kg m.c. spowodowało nieznaczne zmniejszenie masy ciała płodów (*Horton* i in. 1985). Po dawce 175 mg/kg m.c. zaobserwowano także wady wrodzone kończyn. Objawy te nasilały się i występowały częściej po dawkach 250 lub 300 mg/kg m.c. Po dawkach 400 ÷ 500 mg/kg m.c. wszystkie płody miały wrodzone wady kończyn.

Po narażeniu ciężarnych samic makaków na związek między 20. a 45. dniem ciąży w dawkach: 12; 24 lub 36 mg/kg m.c. zanotowano zależny od wielkości dawki wzrost resorpcji płodów. U płodów, które przeżyły, nie stwierdzono wad rozwojowych (*Scott* i in. 1989), (tab. 15.).

Tabela 15.

Embriotoksyczne i teratogenne działanie 2-metoksyetanolu (2-ME) po narażeniu samic zwierząt laboratoryjnych drogą pokarmową

Gatunek zwierząt	Dawka, mg/kg	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury	25	między 7. a 13. dniem ciąży	wydłużenie okresu ciąży; spadek aktywności ornityny dekarboksylazy u płodów	*Torrason* i in. 1986 b
		między 13. a 19. dniem ciąży	brak zmian	
Szczury	25 50	między 7. a 13. dniem ciąży	zmniejszenie wielkości miotu, wady rozwojowe układu naczyniowego, zaburzenia EKG u potomstwa	*Torrason* i in. 1985
Szczury	25	między 6. a 12. dniem ciąży	wydłużenie czasu trwania ciąży	*Torrason* i in. 1986 a
	50 75		wydłużenie czasu trwania ciąży, zmniejszenie liczebności miotu, zmniejszenie masy urodzeniowej	
Szczury	50	między 9. a 15. dniem ciąży	spadek implantacji, zmniejszenie wielkości miotu i masy płodów; 58% płodów z wadami rozwojowymi	*Torrason* i in. 1986 a
	100		brak żywych płodów	

cd. tab. 15.

Gatunek zwierząt	Dawka, mg/kg	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury	31,25	między 7. a 14. dniem ciąży	opóźnienie kostnienia, zmiany w szkielecie (u 82%)	*Nagano* i in. 1981
	62,5		opóźnienie kostnienia, zmiany w szkielecie (u 91% płodów), wady rozwojowe szkieletu (u 9% płodów),	
	125		opóźnienie kostnienia, zmiany w szkielecie (u 100%), wady rozwojowe szkieletu (u 44% płodów), spadek masy ciała płodów	
	250		opóźnienie kostnienia, zmiany w szkielecie (u 100%), wady rozwojowe szkieletu (u 37% płodów), spadek masy ciała matek i płodów, zmniejszenie liczby żywych płodów (o 47%)	
	500		tylko 0,3% żywych płodów	
	1000		brak żywych płodów	
Myszy	100	11. dzień ciąży	nieznaczne zmniejszenie masy ciała płodów	*Horton* i in. 1985
	175		niewielkie zmniejszenie masy ciała płodów, wady wrodzone kończyn u około 30% płodów	
	250		wyraźne zmniejszenie masy ciała płodów, wady wrodzone kończyn u około 70 ÷ 77% płodów	
	300			
	400 ÷ 500		zmniejszenie masy ciała płodów, wady wrodzone kończyn u wszystkich płodów	
Makaki (8 ÷ 14 ♀)	12	między 20. a 45. dniem ciąży (sondą)	u matek: umiarkowany do silnego spadek apetytu i masy ciała 4 na 14 (29%) resorbowanych płodów	*Scott* i in. 1989
	24		4 na 11 (36%) resorbowanych płodów	
	36		8 na 8 (100%) resorbowanych płodów; u płodów, które przeżyły brak wad wrodzonych	

Embriotoksyczne i teratogenne działanie 2-metoksyetanolu obserwowano u samic zwierząt laboratoryjnych narażonych także innymi drogami, m.in. po iniekcji dożylnej i po naniesieniu związku na skórę (tab. 16.).

Po naniesieniu 2-metoksyetanolu w 12. dniu ciąży na skórę szczurów w dawce 250 mg/kg m.c. nie stwierdzono wad rozwojowych u płodów, a po większych dawkach 2-metoksyetanolu wynoszących 500 ÷ 2000 mg/kg m.c. obserwowano wady: kręgosłupa i kończyn, układu sercowo-naczyniowego i moczowego (*Feuston* i in. 1990).

Po dożylnym podaniu (jednorazowo lub dwukrotnie, w okresie organogenezy) ciężarnym myszom dawki 175 mg/kg m.c. 2-metoksyetanolu obserwowano działanie teratogenne związku (u części miotu brak było kości czaszki). Zwiększenie dawki do 250 ÷ 325 mg/kg m.c. 2-metoksyetanolu zwiększało u zwierząt częstotliwość wad rozwojowych czaszki oraz powodowało także wady rozwojowe żeber i kręgosłupa (*Terry* i in. 1994), (tab. 16.).

Tabela 16.

Embriotoksyczne i teratogenne działanie 2-metoksyetanolu (2-ME) po narażeniu samic zwierząt laboratoryjnych dożylnie i po naniesieniu na skórę

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka, mg/kg	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury Sprague--Dawley	na skórę	250	w 12. dniu ciąży	brak zmian rozwojowych u płodów (NOAEL)	*Feuston* i in. 1990
		500		wady rozwojowe szkieletu (kręgosłupa i kończyn)	
		1000		wady rozwojowe szkieletu (kręgosłupa i kończyn), zmniejszenie masy ciała płodów; wady rozwojowe szkieletu, układu sercowo--naczyniowego i moczowego	
		2000	w 10., 11., 12., 13. lub 14. dniu ciąży	zmniejszenie masy ciała płodów; teratogenność bez względu na dzień podania 2-ME; wady rozwojowe szkieletu, układu sercowo-naczyniowego i moczowego; wzrost resorpcji płodów	
Myszy CD-1	dożylna	175	w 7., 8., 9. dniu ciąży	u 14% miotu brak kości czaszki (po podaniu w 8. dniu ciąży).	*Terry* i in. 1994
		250	(jedna iniekcja lub 2 iniekcje)	u 17% miotu (po podaniu w 7. dniu) i u 55% (po podaniu w 8. dniu) brak kości czaszki; po podaniu 2-krotnym (w 7. i 8. dniu ciąży) u 88% miotu brak kości czaszki; u 83% (po podaniu w 7. dniu) i u 100% (po podaniu w 7. i 8. dniu ciąży) miotu wady rozwojowe żeber; wady rozwojowe kręgosłupa: u 33% miotów po podaniu w 7. dniu i u 75% po podaniu w 7. i 8. dniu ciąży	
		325		u 60% miotu brak kości czaszki (po podaniu w 8. dniu ciąży)	

Z uwagi na zaburzenia rozmnażania i niekorzystny wpływ na płody 2-metoksyetanol zaklasyfikowano do kategorii 2., czyli substancji, które rozpatruje się jako działające szkodliwie na funkcje rozrodcze człowieka.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Na podstawie wyników badań na ochotnikach oraz eksperymentów na zwierzętach wykazano, że 2-metoksyetanol (2-ME) bardzo szybko wchłania się w drogach oddechowych, przez skórę i po podaniu drogą pokarmową. Wyniki badań przeprowadzonych na pięciu ochotnikach (dwóch mężczyznach i trzech kobietach) narażonych na pary 2-metoksyetanolu o stężeniu 42 mg/m^3 przez 1 h (4 razy po 15 min) pozwoliły wykazać, że retencja par w płucach wynosiła 80% (*Kežić* i in. 1997).

U ochotników narażanych na 2-metoksyetanol o stężeniu 16 mg/m^3 przez 4 h retencja par wynosiła 76% dawki związku (*Groeseneken* i in. 1989).

Na podstawie wyników wchłaniania dermalnego 2-metoksyetanolu (5 ochotników, narażenie 15 min na powierzchnię skóry ramienia i przedramienia 1000 cm^2) ustalono, że szybkość wchłaniania ciekłego związku wynosi 2,9 ± 2 mg/cm^2 · h (*Kežić* i in. 1997). Podobną szybkość wchłaniania, tj. 2,82 mg/cm^2 · h stwierdzono w badaniach w warunkach in vitro z wykorzystaniem ludzkiej skóry narażanej na 2-metoksyetanol przez 1 ÷ 3 h (*Dugard* i in. 1984).

Obliczono, że dawka ciekłego 2-metoksyetanolu wchłonięta przez skórę obu rąk (powierzchnia około 2000 cm^2) w czasie narażenia trwającego 1 h będzie około 100-krotnie większa niż wchłonięta drogą inhalacyjną po stężeniu 16 mg/m^3 (*Kežić* i in. 1997). Ilość 2-metoksyetanolu wchłonięta przez powierzchnię rąk (2000 cm^2) przez 1 h wynosiła 5800 mg związku, co odpowiadało narażeniu inhalacyjnemu na związek o stężeniu 580 mg/m^3 przez 8 h (186 ppm), (SCOEL 2008).

Rozmieszczenie

2-Metoksyetanol (2-ME) jest szybko i równomiernie rozmieszczany we wszystkich tkankach oprócz tkanki tłuszczowej. Proces ten zależy od ilości wody w tkankach.

W doświadczeniu wykonanym na myszach, którym [2-^{14}C]-ME podawano jednorazowo, dożołądkowo lub dożylnie, nie stwierdzono znaczących różnic w dystrybucji znacznika izotopowego w poszczególnych tkankach (*Ahmed* i in. 1994). Poziomy ^{14}C wyższe niż we krwi obserwowano także w: wątrobie, błonie śluzowej żołądka, jelit i w pęcherzu moczowym. W śledzionie, grasicy, gruczołach ślinowych, najądrzach i tkance tłuszczowej stężenie znacznika po 1 h od podania były zbliżone do krwi. Po 24 h od podania związku w takich tkankach, jak: wątroba, nerki, pęcherz moczowy, grasica, gruczoły ślinowe, płuca, błona śluzowa żołądka i szpik kostny, poziom ^{14}C był wyższy niż we krwi (*Ahmed* i in. 1994).

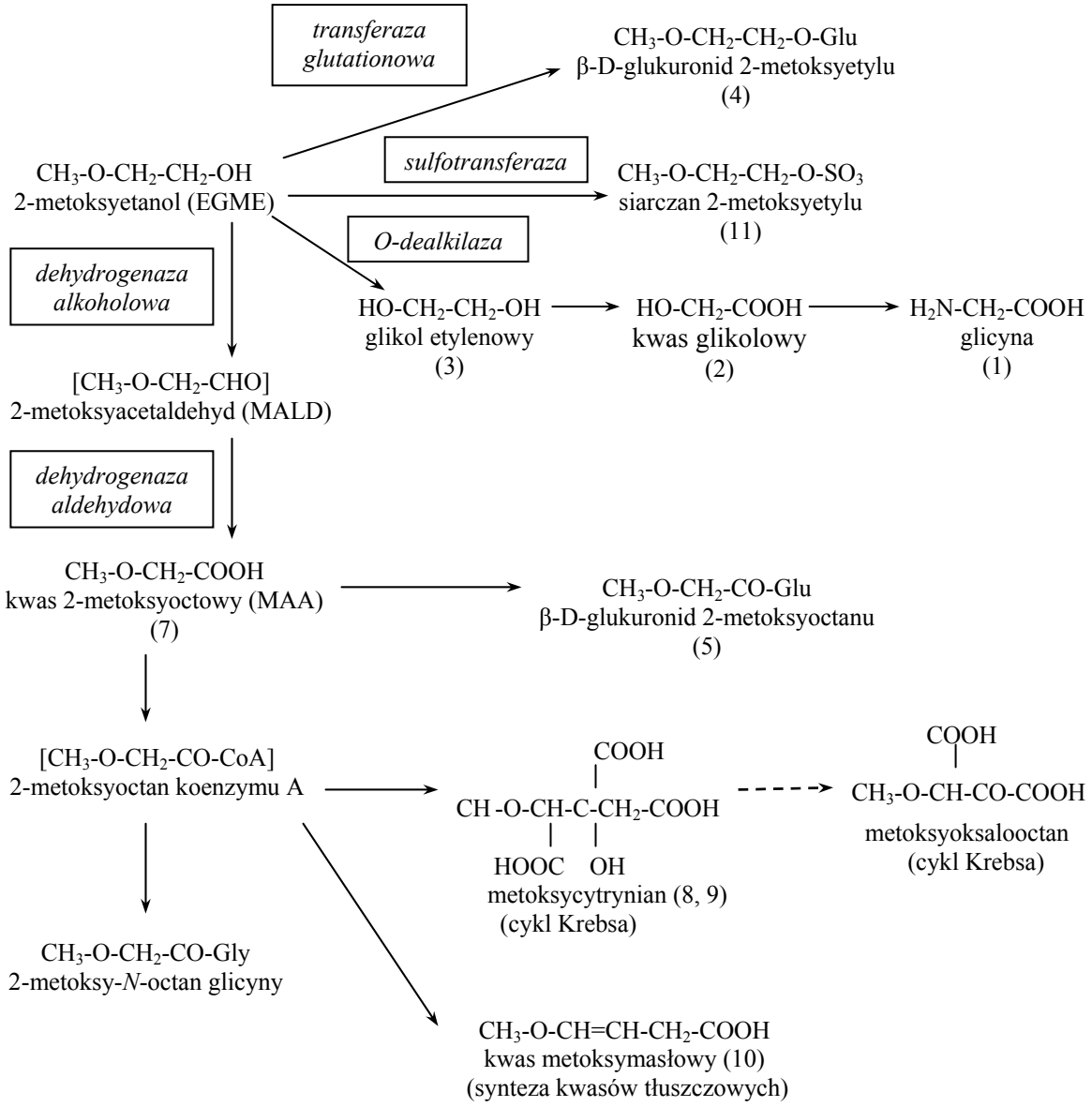
Po 48 h od jednorazowego, dożołądkowego podania [2-^{14}C]-ME szczurom (samcom F344) stwierdzono obecność około 10% znacznika w organizmie. Najwięcej było go w wątrobie – około 1,6% podanej dawki (współczynnik podziału tkanka/krew = 0,66), krwi – 1% (współczynnik podziału = 1), nerkach – 0,2% (współczynnik podziału = 0,35) i jądrach – 0,13% (współcz. podz. = 0,19). Nie stwierdzono obecności znacznika w tkance tłuszczowej (*Miller* i in. 1984).

W doświadczeniu, w którym związek podawano ciężarnym myszom, stwierdzono, że współczynniki podziału wynosiły: wątroba/krew – 1,02; łożysko/krew – 1,2; płyn embrionalny – 1,48 i płód/krew – 1,52. Dane te wskazują na wysoką penetrację 2-metoksyetanolu z krwi matki do organizmu płodu (*Clarke* i in. 1993).

Metabolizm

Metabolizm 2-metoksyetanolu (2-ME) przebiega dwutorowo (rys. 2.). Podstawową drogą metabolizmu 2-metoksyetanolu (EGME) jest enzymatyczne utlenianie przez 2-metoksyacetaldehyd (MALD) do kwasu 2-metoksyoctowego (MAA) (*Sumner* i in. 1995; *Jenkins-Sumner* i in. 1996). Przemiana ta zachodzi przy udziale dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehydowej

(*Foster* i in. 1984; *Medinsky* i in. 1990). Kwas metoksyoctowy może ulegać sprzęganiu z glicyną do 2-metoksy-*N*-octanu glicyny (*Sumner* i in. 1995; *Jenkins-Sumner* i in. 1996).



Rys. 2. Metabolizm 2-metoksyetanolu (2-ME) u szczurów i myszy (*Sumner* i in. 1992; *Jenkins-Sumner* i in. 1996)

Drugi tor przemian przy udziale *O*-dealkilazy (*O*-demetylacja) prowadzi do powstania glikolu etylenowego, który podlega utlenianiu do kwasu glikolowego.

W moczu szczurów i myszy narażanych na działanie 2-metoksyetanolu znaleziono szereg metabolitów. Oprócz 2-metoksyacetaldehydu (MAA) były to: glikol etylenowy, kwas glikolowy, glicyna, glukuronid 2-metoksyetylu, 2-metoksyacetaldehyd, kwas 2-metoksyoctowy, glukuronid 2-metoksyoctanu, 2-metoksy-*N*-octan glicyny, metoksycytrynian, metoksyoksylooctan oraz kwas metoksymasłowy (*Sumner* i in. 1995; *Jenkins-Sumner* i in. 1996).

Powstający w toku przemian metoksycytrynian 2-metoksyetanolu może być włączony do cyklu Krebsa. Jako „fałszywy" substrat może być odpowiedzialny za szkodliwe skutki działania 2-metoksyetanolu obserwowane w układzie rozrodczym (*Mebus* i in. 1992).

Wydalanie

U samców szczurów (F344) po dożołądkowym podaniu sondą dawki 25 mg/kg m.c. [2-^{13}C]-ME głównym metabolitem w moczu był kwas 2-metoksyoctowy (54,3%), (*Jenkins-Sumner* i in. 1995). Łącznie w postaci kwasu 2-metoksyoctowego, pochodnych 2-metoksyetanolu (m.in. 2-metoksy-*N*-octanu glicyny i związków wchodzących w cykl Kresa – metoksycytrynianu i metoksyoksalooctanu) wydaliło się z moczem 85,4% znacznika (*Jenkins-Sumner* i in. 1995), (rys. 2.). Po zwiększeniu podanej dawki 2-metoksyetanolu do 250 mg/kg m.c. zaobserwowano większy procentowy udział 2-MAA w moczu (60,2% podanej dawki), (tab. 17.).

Tabela 17.

Procentowy udział metabolitów 2-metoksyetanolu (2-ME) po dożołądkowym podaniu związku myszom i szczurom (*Jenkins-Sumner* i in. 1995)

Metabolity w moczu po 24 h od podania [2-^{14}C]-ME	Szczury F344, samce		Ciężarne myszy CD-1	
	25 mg/kg	250 mg/kg	25 mg/kg	250 mg/kg
2-metoksyetanol (2-ME)	1,6 %	7,1 %	n.d.	0,4 %
Glicyna	n.d.	n.d.	n.d.	0,3 %
Kwas glikolowy	n.d.	0,6 %	3,2 %	1,2 %
Glikol etylenowy	12,6 %	6 %	6,3 %	2 %
β-D-glukuronid 2-metoksyetylu	n.d.	0,6 %	0,4 %	2,1 %
Siarczan 2-metoksyetylu	n.d.	0,5 %	0,2 %	1,3 %
Pochodne 2-ME	14,6 %	16,3 %	10,9 %	7,5 %
2-Metoksy-*N*-octan glicyny	14,8 %	12,1 %	29,5 %	25,3 %
Kwas 2-metoksyoctowy (MAA)	54,9 %	60,2 %	49,9 %	58,9 %
Cykl Krebsa (metoksycytrynian, metoksyoksalooctan)	14,1 %	9,9 %	9 %	6,4 %
Kwas metoksymasłowy	n.d.	0,2 %	n.d.	1,5 %
Pochodne MAA	85,4 %	83,7 %	89,1 %	92,5 %

Po 24 h po podaniu szczurom (samce, F344) 2-metoksy-[U-^{14}C]-etanolu w wodzie do picia stwierdzono, że znacznik izotopowy wydalał się głównie z moczem (40 ÷ 50%) oraz jako ditlenek węgla (CO_2) z powietrzem wydychanym (20 ÷ 30%), a mniej niż 5% wydaliło się w formie niezmienionej z moczem. Głównym metabolitem 2-metoksyetanolu w moczu był MAA (34% podanej dawki). Dość znaczną część (21%) stanowił także glikol etylenowy, co wskazuje, że oprócz oksydacji ważnym szlakiem przemian 2-metoksyetanolu może być dealkilacja (*Medinsky* i in. 1990).

Po jednorazowym dożołądkowym podaniu samcom szczurów [2-^{14}C]-ME (500 mg/kg, 25 μCi/kg) stwierdzono, że w ciągu pierwszej doby z moczem wydaliło się 58,5% dawki, z kałem – 1%, a z powietrzem wydychanym – 2,3%. W drugiej dobie wydaliło się odpowiednio: 11,5; 0,5 i 0,5% znacznika. W tkankach pozostało około 12,5% izotopu. W ciągu 48 h wydaliło się ponad 85% ^{14}C (*Foster* i in. 1984).

W doświadczeniu wykonanym na ochotnikach (po 4 h narażenia na związek o stężeniu 16 mg/m^3) stwierdzono, że półokres eliminacji 2-metoksyetanolu z organizmu wynosił 77,1 h, a całkowita ilość wydalonego z moczem MAA wynosiła prawie 86% (*Groeseneken* i in. 1989). Kwas 2-metoksyoctowy jest głównym metabolitem 2-metoksyetanolu w moczu ludzi. Oznaczenie jego stężenia może być dogodnym wskaźnikiem podczas oceny narażenie na działanie 2-metoksyetanolu.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego 2-metoksyetanolu (2-ME) jest podobny do innych eterów glikolowych. Przyjmuje się, że toksyczność tych związków, w tym 2-metoksyetanolu, jest związana z ich niekorzystnym działaniem na szybko dzielące się komórki występujące w: zarodkach, układzie krwiotwórczym oraz spermatocytach dorosłych osobników (NTP 1993). Dokładny mechanizm biochemiczny tego działania nie jest poznany. Duże znaczenie odgrywają jednak metabolity 2-metoksyetanolu. W wielu doświadczeniach wykonywanych w warunkach in vitro i in vivo wykazano, że dwa główne metabolity 2-metoksyetanolu – aldehyd 2-metoksyoctowy (2-MALD) i kwas 2-metoksyoctowy (2-MAA) powstające przy udziale dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej są odpowiedzialne za toksyczne działanie związku (EHC 1990). Uważa się, że kwas 2-metoksyoctowy jest odpowiedzialny za toksyczne działanie na jądra. Może także powodować embriotoksyczność i fetotoksyczność (*Foster* i in. 1984; *Gray* i in. 1985).

W badaniach przeprowadzonych w warunkach in vitro na mieszanych kulturach komórek rozrodczych i komórek Sertoliego pobranych z jąder szczura nie wykazano zmian morfologicznych po podaniu 2-metoksyetanolu o stężeniach do 50 mmol/l medium. Podanie jednak metabolitu kwasu metoksyoctowego o stężeniach 2 ÷ 10 mmol/l powodowało zmiany degeneracyjne komórek (*Grey* i in. 1985). Jeszcze silniejsze działanie toksyczne wykazywał aldehyd 2-metoksyoctowy. Powodował on niekorzystne skutki po podaniu go o stężeniach 0,2 ÷ 0,5 mmol/l (*Foster* i in. 1986).

W innych doświadczeniach kwas metoksyoctowy podany szczurom jednorazowo dożołądkowo w dawkach równoważnych: 100; 250 lub 500 mg 2-ME/kg masy ciała spowodował uszkodzenie spermatocytów po 24 h (*Foster* i in. 1987).

U myszy 2-metoksyetanol i kwas metoksyoctowy wykazywały działanie teratogenne (wady rozwojowe palców), (*Sleet* i in. 1987).

Skutkom embriotoksycznym i teratogennym można zapobiegać, podając inhibitory dehydrogenazy alkoholowej, hamując w ten sposób powstawanie toksycznych metabolitów 2-metoksyetanolu. Potwierdzono to w doświadczeniu wykonanym na ciężarnych myszach, którym z 2-metoksyetanolem podawano 4-metylopirazol. Podanie pirazolu w połączeniu z kwasem 2-metoksyoctowym (2-MAA) nie zapobiegało skutkom toksycznego działania związku na płody (*Sleet* i in. 1988).

Działanie hematotoksyczne obserwowane po narażeniu na 2-metoksyetanol jest spowodowane hemolitycznym działaniem metabolitu związku kwasu 2-metoksyoctowego na erytrocyty, co prowadzi do powstania anemii hemolitycznej. Skutkiem narażenia jest początkowo hiperplazja szpiku kostnego i pozaszpikowa erytropoeza. Oprócz tego 2-metoksyetanol działa supresyjnie na układ białokrwinkowy, czego wyrazem jest leukopenia (*Starek* i in. 2008).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie znajdują się informacje, dotyczące narażenia przemysłowego 2-metoksyetanolu (2-ME) z innymi rozpuszczalnikami. Są nimi przeważnie inne etery glikolowe, alkohole (głównie etylowy i glikolowy) oraz toluen i ksyleny. Większość tych danych pochodzi sprzed wielu lat i dlatego brakuje dokładnych analiz składu tych mieszanin. Wiadomo jednak, że 2-metoksyetanol i inne etery glikolowe mają podobny mechanizm działania i zbliżone skutki toksycznego działania (*Welch, Cullen* 1988; *Welch* i in. 1988; *Cook* i in. 1982; *Lamm* i in. 1996).

Związki chemiczne, które powodują zmiany aktywności dehydrogenazy alkoholowej i/lub aldehydowej, mogą mieć wpływ na działanie i toksyczność innych substancji metabolizowanych przez te enzymy. Na podstawie wyników doświadczeń na zwierzętach wiadomo, że takie inhibitory dehydrogenazy alkoholowej, jak pirazol i disulfiram, mogą wykazywać efekt ochronny (*Moss* i in. 1985). Działanie takie stwierdzono w eksperymencie, w którym samcom szczurów razem z 2-metoksyetanolem podawano pirazol lub disulfiram, co chroniło zwierzęta przed niekorzystnym wpływem związku na jądra. Zaobserwowano także zmianę parametrów toksykokinetycznych. Podanie mieszanin wydłużało czas wystąpienia maksymalnego stężenia znacznika izotopowego ^{14}C w surowicy i w moczu. Zjawisko to można wytłumaczyć wystąpieniem kompetycyjnej inhibicji utleniania 2-metoksyetanolu przez dehydrogenazę alkoholową (*Moss* i in. 1985).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Na podstawie analizy wyników doświadczeń wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych (szczurach, myszach, królikach i małpach), jak i z obserwacji ludzi narażonych zawodowo na 2-metoksyetanol (2-ME) wynika, że związek wykazuje dwa podstawowe kierunki działania toksycznego – jest hematotoksyczny i wpływa na rozrodczość (tab. 18.).

Podstawowym skutkiem działania toksycznego 2-metoksyetanolu u zwierząt laboratoryjnych było niekorzystne działanie związku na rozrodczość samców. Obserwowano m.in. zmiany histopatologiczne w kanalikach nasiennych, zaburzenia spermatogenezy i atrofię jąder. Niewielkie zmiany histopatologiczne w kanalikach nasiennych obserwowano już po 10 dniach inhalacyjnego narażenia samców szczurów na 2-metoksyetanol o stężeniu 310 mg/m^3 (*Doe* i in. 1983; 1984). Należałoby więc uznać stężenie 310 mg/m^3 za wartość LOAEL. Jednak w innych doświadczeniach trwających nawet 5 ÷ 13 tygodni u szczurów narażanych na działanie związku o stężeniu 310 mg/m^3 nie obserwowano żadnych zmian, więc można tę wartość przyjąć za wartość NOAEL (*Nagano* i in. 1979; *Hanley* i in. 1984 b; *Johanson* 1999; *Miller* i in. 1984), (tab. 18.).

Znacznie bardziej wrażliwe na działanie 2-metoksyetanolu były samce królików. Trzynastotygodniowe narażenie inhalacyjne na 2-metoksyetanol o stężeniu 93 mg/m^3 w jednym eksperymencie uznano za niedziałające (NOAEL), (*Miller* i in. 1983), lecz w innym – za powodujące zaburzenia w rozmnażaniu i zmniejszenie masy jąder (*Miller* i in. 1984), (tab.18.).

Hematotoksyczne działanie 2-metoksyetanolu na zwierzęta laboratoryjne uwidaczniało się po narażeniu na związek o większych stężeniach niż podczas badań zaburzeń związanych z płodnością. Zaburzenia hematologiczne obserwowano po narażeniu szczurów i królików na związek o stężeniu 930 mg/m^3 (*Nagano* i in. 1979; *Johanson* 1999; *Miller* i in. 1984).

U ludzi narażonych w warunkach przemysłowych na 2-metoksyetanol zaobserwowano wyraźne zaburzenia hematologiczne. Widoczne one były u pracowników narażonych w przemyśle na

2-metoksyetanol (stosowany jako rozpuszczalnik) o stężeniach 12 ÷ 13 mg/m^3 (*Shih* i in. 2000), (tab. 18.).

Tabela 18.

Proponowane wartości NOAEL i LOAEL 2-metoksyetanolu (2-ME)

Gatunek	Czas narażenia	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL		Piśmiennictwo
			wartość	objawy działania toksycznego dla LOAEL	
Narażenie inhalacyjne					
Ludzie	przewlekle (rozpuszczalnik)	–	12 ÷ 13 mg/m^3	zaburzenia hematologiczne, niedokrwistość u 26% pracowników	*Shih* i in. 2000
Szczury ♂	10 dni	–	310 mg/m^3	niewielkie zmiany histopatologiczne w kanalikach nasiennych	*Doe* i in. 1983; 1984
Szczury ♂	5 tygodni	310 mg/m^3	930 mg/m^3	atrofia jąder, leukopenia	*Nagano* i in. 1979
Szczury ♂	13 tygodni	310 mg/m^3	930 mg/m^3	zaburzenia rozmnażania	*Hanley* i in. 1984a; 1984b
Szczury ♂	13 tygodni	310 mg/m^3	930 mg/m^3	zaburzenia płodności, zaburzenia hematologiczne	*Johanson* 1999; *Miller* i in. 1984
Króliki ♂	2 tygodnie		310 mg/m^3	zaburzenia hematologiczne	*Miller* i in. 1981
Króliki ♀	2 tygodnie	310 mg/m^3	930 mg/m^3	zaburzenia hematologiczne	*Miller* i in. 1981
Króliki ♂	13 tygodni	93 mg/m^3			*Millerapor* 1982
Króliki ♂	13 tygodni	–	93 mg/m^3	zaburzenia rozmnażania	*Miller* i in. 1983
Narażenie drogą pokarmową					
Szczury ♂	2 tygodnie	113 mg/kg	175 mg/kg	zmniejszenie masy jąder (o 45%)	NTP 1993
Szczury ♂	13 tygodni	71 mg/kg	165 mg/kg	zmniejszenie masy jąder (o 55%), zmniejszenie liczby plemników o 90% i brak ich ruchliwości	NTP 1993
Szczury ♀	13 tygodni	70 mg/kg	135 mg/kg	wydłużenie cyklu rujowego	NTP 1993
Myszy ♂	5 tygodni	125 mg/kg	250 mg/kg	atrofia jąder	*Johanson* 1999
Króliki ♂	12 tygodni	12,5 mg/kg	25 mg/kg	zmniejszenie masy jąder, zaburzenia spermatogenezy	*Berdtson, Foote* 1995; 1997
Działanie embriotoksyczne i teratogenne – narażenie inhalacyjne (w okresie organogenezy)					
Szczury ♀	organogeneza	31 mg/m^3	155 mg/m^3	opóźnienie kostnienia, wady rozwojowe żeber	*Hanley* i in. 1984a; 1984b
Szczury ♀	organogeneza		78 mg/m^3	wady rozwojowe żeber	*Driscoll* i in. 1998
Myszy ♀	organogeneza	31 mg/m^3	155 mg/m^3	wady rozwojowe żeber	*Hanley* i in. 1984a; 1984b

cd. tab. 18.

Gatunek	Czas narażenia	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL		Piśmiennictwo
			wartość	objawy działania toksycznego dla LOAEL	
Króliki ♀	organogeneza	9,3 mg/m^3	31 mg/m^3	wzrost resorpcji płodów, opóźnienie kostnienia mostka	*Hanley* i in. 1984a; 1984b
Działanie embriotoksyczne i teratogenne – narażenie drogą pokarmową (w okresie organogenezy)					
Szczury ♀	organogeneza		25 mg/kg	zmniejszenie wielkości miotu, wady rozwojowe układu naczyniowego	*Torrason* i in. 1985
Makaki ♀	organogeneza		12 mg/kg	resorpcja płodów (u 29%)	*Scott* i in. 1989

Porównanie wartości NOAEL i LOAEL zamieszczonych w tabeli 18. wskazuje, że ludzie są bardziej wrażliwi na hematotoksyczne działanie 2-metoksyetanolu niż zwierzęta.

Skutki działania toksycznego na działanie 2-metoksyetanolu po narażeniu drogą inhalacyjną są podobne do narażania zwierząt innymi drogami, np. drogą pokarmową. U samców szczurów narażanych przez 2 tygodnie na 2-metoksyetanol za wartość NOAEL można uznać dawkę 113 mg/kg m.c., a za wartość LOAEL (zmniejszenie względnej masy jąder o 45%) dawkę 175 mg/kg m.c. (NTP 1993), (tab. 18.). Po 13-tygodniowym podawaniu szczurom 2-metoksyetanolu w dawkach 70 mg/kg m.c. (samcom i samicom) dawkę tę można przyjąć za wartość NOAEL. Wartość LOAEL dla samców ustalono na poziomie 165 mg/kg m. c. (zmniejszenie masy jąder, spadek liczby plemników o 90% oraz brak ich ruchliwości), a dla samic na poziomie 135 mg/kg m.c. (zaburzenia cyklu rujowego), (NTP 1993).

Znacznie bardziej wrażliwe na działanie 2-metoksyetanolu podawanego przez 12 tygodni w wodzie do picia były króliki. Zmniejszenie masy jąder i zaburzenia spermatogenezy obserwowano u nich już po podaniu dawki 25 mg/kg m.c. (LOAEL), (*Berdtson, Foote* 1995; 1997).

Według dostępnych danych z badań wydaje się, że 2-metoksyetanol po narażeniu w okresie organogenezy był bezpieczny dla płodów zwierząt laboratoryjnych o stężeniach (NOAEL):

– 31 mg/m^3 – u szczurów i myszy

– 9,3 mg/m^3 – u królików (*Hanley* i in. 1984a; 1984b), (tab. 18.).

Działanie teratogenne (wady rozwojowe żeber) pojawiły się u płodów, których matki były narażane na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 78 mg/m^3 (LOAEL), (*Driscoll* i in. 1998), u myszy na związek o stężeniu 155 mg/m^3 i u królików na związek o stężeniu 31 mg/m^3 (*Hanley* i in. 1984a; 1984b).

U małp (makaki) fetotoksyczne działanie 2-metoksyetanolu (resorpcja 29% płodów) zaobserwowano po podawaniu dawki 12 mg/kg m.c. związku (*Scott* i in. 1989).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Najwyższe dopuszczalne stężenia 2-metoksyetanolu (2-ME) w powietrzu (wartości NDS i NDSCh) przedstawiono w tabeli 19. W większości państw stężenie 15 mg/m^3 stanowi obowiązującą warto-

ścią NDS. Ustalony w 2007 r. normatyw 2-metoksyetanolu w ACGIH jest bardzo mały i wynosi 0,3 mg/m^3 (0,1 ppm). W propozycji Unii Europejskiej (projekt dyrektywy, SCOEL/SUM/120 z 2006 r.) przewidziano przyjęcie stężenia 3 mg/m^3 (1 ppm) za wartości NDS 2-metoksyetanolu.

Podstawą proponowanych przez ACGIH (2006) i SCOEL (2006) wartości NDS było działanie hematotoksyczne 2-metoksyetanolu oraz jego niekorzystny wpływ na rozrodczość ludzi i zwierząt laboratoryjnych.

Wartość TLV-TWA zaproponowana przez ACGIH (2006) wynosząca 0,3 mg/m^3 (0,1 ppm) miała swoje podstawy, m.in. w obserwacjach poczynionych u ludzi w warunkach przemysłowych. Narażenie inhalacyjne pracowników na 2-metoksyetanol o stężeniu 1,71 mg/m^3 (0,55 ppm) nie wywoływało działania hematotoksycznego obserwowanego wcześniej po narażeniu na związek o stężeniach 111 ÷ 8,24 mg/m^3 (*Shih* i in. 2003). Podczas wyznaczania wartości TLV-TWA 2-metoksyetanolu w ACGIH wzięto również pod uwagę niekorzystne działanie 2-metoksyetanolu na rozrodczość samców królików, u których zaburzenia płodności obserwowano po 13-tygodniowym inhalacyjnym narażeniu ich na działanie związku o stężeniu 93 mg/m^3 (*Miller* i in. 1983). Inhalacyjne narażenie ciężarnych szczurów na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 78 mg/m^3 powodowało wady rozwojowe żeber (*Driscoll* i in. 1998). Opóźnienie kostnienia mostka i zwiększoną resorpcję płodów zaobserwowano także po narażeniu (w okresie organogenezy) ciężarnych królików na 2-metoksyetanol o stężeniu 31 mg/m^3 (*Hanley* i in. 1984a; 1984b). W ACGIH zalecono prowadzenie monitoringu biologicznego związku przez oznaczanie MAA w moczu, ale ze względu na niewystarczające dane nie zarekomendowano żadnej wartości liczbowej związku (ACGIH 2006).

Tabela 19.

Wartości dopuszczalnych stężeń 2-metoksyetanolu (2-ME) przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2008; Dokument UE SCOEL/SUM/120, 2005; DzU 2002 ze zm.; RTECS 2008; MAK 2008)

Państwo/ instytucja/ Organizacja	Wartość NDS		Wartość NDSCh		Wartość DSB	Uwagi
	ppm	mg/m^3	ppm	mg/m^3		
Belgia (2002)	5s	16 s	–	–		
Austria (2006)	5s	15s	20	60		
Dania (2002)	5s	16s	–	–		
Finlandia (2005)	0,5	1,6 s	–	–		
Francja (2006)	5 s	16 s	–	–		
Holandia (2003)	–	1 s	–	–		
Niemcy (2008)	1	3,2 H	Grupa II (8)	–	BAT: 15 mg kwasu 2--metoksyoctowego (MAA)/g kreatyniny w moczu zebranym pod koniec dnia pracy lub pod koniec tygodnia pracy	grupa B ryzyka wpływu na rozrodczość – zgodnie z dostępnymi danymi uszkodzenie zarodków i płodów może wystąpić nawet przy przestrzeganiu wartości MAK i BAT
Norwegia (1999)	5	16	–	–		
Polska (2002)	–	15	–	60	Ft, Sk; DSB: nie ustalono	

cd. tab. 19.

Państwo/ instytucja/ Organizacja	Wartość NDS		Wartość NDSCh		Wartość DSB	Uwagi
	ppm	mg/m^3	ppm	mg/m^3		
Szwecja (2005)					0,1 ppm należy wziąć pod uwagę przy ocenie ryzyka jako *benchmark* dla 8 h narażenia	działający szkodliwie na rozrodczość, grupa B – zakaz stosowania w produktach dla konsumentów bez zgody Swedish Work Environment Authority
Szwajcaria (2006)	5 s	15 s	40 s	120		
Wielka Brytania (2005)	5 s	16 s	–	–		
Unia Europejska (dyrektywa 2009/161/WE)	1	3 s	–	–	8 mg kwasu 2-metoksyoctowego (MAA)/g kreatyniny w moczu zebranym pod koniec tygodnia pracy	
USA:						
– ACGIH (2006)	0,1 s	0,3 s	–	–	ACGIH zaleca prowadzenie monitoringu biologicznego przez oznaczanie MAA w moczu zebranym pod koniec tygodnia pracy, ale ze względu na niewystarczające dane nie ustalono wartości liczbowej BEI	
– NIOSH (1991)	0,1 s	0,3 s	–	–		
– OSHA (2002)	25 s	80 s	–	–		

S, H – substancja wchłania się przez skórę.
II(8) – substancja o działaniu układowym, dopuszczalna 8-krotna wartość MAK przez 15 min 4 razy w ciągu dnia pracy i 1-godzinnych odstępach czasowych.

Podstawą wartości OEL ustalonej przez SCOEL dla 2-metoksyetanolu na poziomie 3 mg/m^3 (1 ppm) były zaburzenia hematologiczne występujące u ludzi narażonych zawodowo oraz dane z badań na zwierzętach dotyczące wpływu związku na rozrodczość. Według badań wykonanych przez *Shiha* i współpracowników (2000) narażenie ludzi na 2-metoksyetanol o stężeniach 12 ÷ 13 mg/m^3 (3,98 ÷ 4,27 ppm) spowodowało niedokrwistość u 26% badanych.

Istotnymi przesłankami do ustalenia wartości NDS 2-metoksyetanolu na poziomie 3 mg/m^3 (1 ppm) przez SCOEL było także teratogenne działanie związku na płody samic szczurów i myszy. Wykazano, że w okresie organogenezy bezpieczne dla tych zwierząt było narażenie na związek o stężeniu 31 mg/m^3 (NOAEL), (*Hanley* i in. 1984a; 1984b). Embriotoksyczne działanie 2-metoksyetanolu (resorpcja 29% płodów) dla makaków obserwowano po dożołądkowym podaniu im dawki 12 mg/kg/dzień 2-metoksyetanolu (w okresie organogenezy), (*Scott* i in. 1989).

Z powodu długiego półokresu eliminacji 2-metoksyetanolu (u ludzi średnio 77 h), produkty metabolizmu mogą kumulować się w organizmie. Na podstawie ekstrapolacji wyników narażenia ludzi przez 4 h na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 16 mg/m^3 (*Groeseneken* i in. 1989) można

założyć, że w moczu narażonych pracowników na 2-metoksyetanol o stężeniu 3 mg/m^3 (1 ppm) (dzienne narażenie przez 8 h bez uwzględnienia wchłaniania dermalnego), pod koniec tygodnia pracy wydalać się będzie z moczem 8 ÷ 12 mg MAA/g kreatyniny. W SCOEL (2006) zaproponowano więc przyjęcie za wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) stężenia 8 mg MAA/g kreatyniny w moczu zebranym pod koniec tygodnia pracy.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Podstawami do zaproponowania wartości NDS 2-metoksyetanolu (2-ME) mogą być wyniki badań pracowników długotrwale narażonych na stanowiskach pracy na działanie tego związku.

Shih i in. stwierdzili, że u 26% robotników narażanych na działanie 2-metoksyetanolu o stężeniu 12,38 mg/m^3 (3,98 ppm) wystąpiła niedokrwistość (*Shih* i in. 2000). Stężenie to uznano za wartość LOAEL, a do wyliczenia wartości NDS przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

– $A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
– $B = 1$ – długotrwałe narażenie ludzi na stanowiskach pracy
– $C = 1$ – długotrwałe narażenie inhalacyjne ludzi
– $D = 2$ – do ustalenia wartości NDS przyjęto wartość LOAEL zamiast wartości NOEAL
– $E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Wartość NDS 2-metoksyetanolu obliczono, podstawiając wartości współczynników do wzoru:

$$\text{NDS} = 12{,}38\ \text{mg/m}^3 / 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 = 3{,}1\ \text{mg/m}^3 \approx 3\ \text{mg/m}^3.$$

Autorki dokumentacji zaproponowały przyjęcie stężenia 3 mg/m^3 za wartość NDS 2-metoksyetanolu, która jest mniejsza od obowiązującej w Polsce wartości NDS wynoszącej 15 mg/m^3. Zapproponowały także przyjęcie stężenia 8 mg kwasu 2-metoksyoctowego (MAA)/g kreatyniny w moczu zabranym pod koniec drugiego tygodnia pracy za wartość DSB oraz oznaczenie normatywu literami „Sk" – substancja wchłania się przez skórę i „Ft" – substancja działająca toksycznie na płód. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) 2-metoksyetanolu, gdyż w badaniach na zwierzętach związek nie wykazywał działania drażniącego.

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.

Badania pomocnicze: morfologia krwi ze wzorem odsetkowym.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: morfologia krwi ze wzorem odsetkowym.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 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.
Badania pomocnicze: morfologia krwi ze wzorem odsetkowym.

Narządy (układy) krytyczne

Układ krwiotwórczy i układ rozrodczy (nabłonek plemnikotwórczy).

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające z zaburzeniami procesu hematopoezy (niedokrwistości, leukopenie), ciąża oraz zaburzenia reprodukcji u mężczyzn (oligospermia i azoospermia).

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 dynamikę zmian chorobowych.
Ze względu na toksyczne działanie na płód, nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży w narażeniu na działanie 2-metoksyetanolu.
W badaniu wstępnym należy poszerzyć badanie podmiotowe o wywiad ginekologiczno-położniczy ukierunkowany na występowanie poronień, wad rozwojowych u potomstwa i zaburzenia reprodukcji u mężczyzn. Pracownicy powinni być informowani o embriotoksycznym i fetotoksycznym działaniu 2-metoksyetanolu i o jego wpływie na rozrodczość.

PIŚMIENNICTWO

Abbondandolo A. i in. (1980) The use of organic solvents in mutagenicity testing. Mutat. Res. 79, 141–150 [cyt. za: NTP 1993].

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) 2-Methoxyethanol.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2007) TLVs and BEIs Based on the documentation of the Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents.

Ahmed A.E., Jacob S., Au W.W. (1994) Quantitative whole body autoradiographic disposition of glycol ether in mice: effect of route of administration. Fundam. Appl. Toxicol. 22, 266–276.

Anderson D. i in. (1987) Effect of ethylene glycol monomethyl ET on spermatogenesis dominant lethality and F-1 abnormalities in the rat and mouse after treatment of F-0 males. Teratog. Carcinogen. Mutagen 7, 141–158 [cyt. za: ACGIH 2006; NTP 1993].

Au W.W., Morris D.L., Legator M.S. (1993) Evaluation of the rat thymus by 2-methoxyethanol is decreased by Phenobarbital pre-treatment. Occup. Hyg. 2, 275–281 [cyt. za: *Johanson* 2000].

Balasubramanian H. i in. (1995) Induction of apoptosis in the rat thymus by 2-methoxyethanol is decreased by Phenobarbital pre-treatment. Occup. Hyg. 2, 275–281 [cyt. za: *Johanson* 1999].

Beaumont J.J. i in. (1995) Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the semiconductor health study: epidemiologic methods and analyses of risk in fabrication overall and in fabrication work groups. Am. J. Ind. Med. 28, 735–750 [cyt za: SCOEL 2006].

Berndtson W.E., Foote R.H. (1997) Disruption of spermatogenesis in rabbits consuming ethylene glycol monomethyl ether. Reprod. Toxicol. 11, 29–36.

Butterworth M., Creasy D., Timbrell J.A. (1995) The detection of subchronic testicular damage using urinary creatinine: studies with 2-methoxyethanol. Arch. Toxicol. 69, 209–211 [cyt. za: *Johanson* 1999].

Chapin R.E. i in. (1985) Effects of ethylene glycol monomethyl ether (EGME) on mating performance and epididymal sperm parameters in F344 rats. Fundam. Appl. Toxicol. 5, 182–189 [cyt. za: ACGH 2006; EHC 1990].

Chiewchanwit T., Au W.W. (1995) Mutagenicity and cytotoxicity of 2-butoxyethanol and its metabolite, 2-butoxyacetaldehyde, in chinese hamster ovary (CHO-AS52) cells. Mutat. Res. 334(3), 341–346 [cyt. za: Toxnet 2008].

Clarke D.O., Elswick B.A., Welsch F., Conolly R.B. (1993) Pharmacokinetics of 2-methoxy-ethanol and 2-methoxyacetic acid in the pregnant mouse: a physiologically based mathematical model. Toxicol. Appl. Pharmacol. 121, 239–252.

Cohen R. (1984) Reversible subacute ethylene glycol monomethyl ether toxicity associated with microfilm production. A case report. Am. J. Ind. Med. 6, 441–446 [cyt. za: ACGIH 2006; NTP 1993].

Cook R.R. i in. (1982) A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. Arch. Environ. Health 37(6), 346–351.

Cordier S. i in. (1997) Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. Epidemiology 8(4),: 355–363.

Doe J.E. (1984) Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment. Environ. Health Persp. 57, 199–206.

Doe J.E. i in. (1983) Comparative aspects of the reproductiive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether. Toxicol. Appl. Pharmacol. 69, 43–47.

Donley D.E. (1936) Toxic encephalopathy and volatile solvents in industry, report of a case. J. Ind. Hyg. Toxicol. 18, 571–577 [cyt. za: ACGIH 2006; NTP 1993].

Driscoll C.D. i in. (1998) Developmental toxicity of diglyme by inhalation in the rat. Drug Chem. Toxicol. 21(2), 119–136.

Dugard P.H. i in. (1984) Absorption of some glycol ethers through human skin *in vitro*. Environ. Health Persp. 57, 193–197.

EHC, Environmental Health Criteria 115 (1990) 2-Methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates. Geneva, WHO 1990.

Elias Z. i in. (1996) Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers. Results of different short-term tests. Occup. Hyg. 2, 187–212 [cyt. za: SCOEL 2006; *Johanson* 2000].

Feuston M.H., Kerstetter S.L., Wilson P.D. (1990) Teratogenicity of 2-methoxyethanol applied as a single dermal dose to rats. Fundam. Appl. Toxicol. 15, 448–456.

Figa-Talamanka I. i in. (1997) Effects of glycol ethers on the reproductive health of occupationally exposed individuals: review of present day evidence. J. Clean Technol. Environ. Toxicol. Occup. Med. 6(4), 323–337.

Foote R.H. i in. (1995) Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits. Reprod. Toxicol. 9(6), 527–539.

Foster P.M.D. i in. (1986) Testicular toxicity of 2-methoxyacetaldehyde, a possible metabolite of ethylene glycol monomethyl ether, in the rat. Toxicol. Lett. 32, 73–80 [cyt. za: EHC 1990].

Foster P.M.D. i in. (1984) Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. Environ. Health Persp. 57, 207–217.

Foster P.M.D. i in. (1983) Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 69, 385–399.

Foster P.M.D., Lloyd S.C., Blackburn D.M. (1987) Comparison of the *in vivo* and *in vitro* testicular effects produced by methoxy-, ethoxy-, and n-butoxy acetic acids in the rat. Toxicology 43, 17–30 [cyt. za: EHC 1990].

Grant D. i in. (1985) Acute toxicity and recovery in the hemopoietic sysytem of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. Toxicol. Appl. Pharmacol. 77, 187–200.

Gray T.J.B. i in. (1985) Studies on the toxicity of some glycol ethers and alkoxyacetic acids in primary testicular cell cultures. Toxicol. Appl. Pharmacol. 79, 490–501 [cyt. za: EHC 1990].

Greenburg L. i in. (1938) Health hazards in the manufacture of "fused collars". I. Exposure to ethylene glycol monomether ether. J. Ind. Hyg. Toxicol. 20, 134–147 [cyt. za: ACGIH 2006; NTP 1993].

Groeseneken D. i in. (1989) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. Int. Arch. Occup. Environ. Health 61, 243–247.

Ha M.C. i in. (1996) Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers: a european collaborative case-control study. Occup. Hyg. 2, 417–421.

Hanley T.R. i in. (1984 a) Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. Toxicol. Appl. Pharmacol. 75, 409–422.

Hanley T.R. i in. (1984 b) Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits. Environ. Health Persp. 57, 7–12.

Hoflack J.C. i in. (1994) Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in *Salmonella typhimurium His*-. Mutat. Res. 341(4), 281–287 [cyt. za: Toxnet 2008].

Hong H.L. i in. (1988) Comparative effects of ethylene glycol and ethylene glycol monomethyl ether exposure on hematopoiesis and histopathology in B6C3F1 mice. J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 8, 27–38 [cyt. za: *Johanson* 1999; NTP 1993].

Horton V.L. i in. (1985) Developmental phase-specific and dose-related teratogenic effects of ethylene glycol monomethyl ether in CD-1 mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 80, 108–118 [cyt. za: *Johanson* 1999].

House R.V. i in. (1985) Immunologic studies in B6C3F1 mice following exposure to ethylene glycol monomethyl ether and its principal metabolite methoxyacetic acid. Toxicol. Appl. Pharmacol. 77, 358–362 [cyt. za: ACGIH 2006].

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2008) Bethseda, National Library of Medicine.

IUCLID Dataset (2000). European Commission, European Chemical Bureau.

Jäckh R., Gelbke H.P., Helmstädter G. (1985) In vitro cytotoxicity of glycol ethers and oxidation products in CHO cells. Toxicol. Lett. 26, 73–77.

Jacobs G. (1992) eye irritation tests on two ethylene glycol ethers. J. Am. Coll. Toxicol. 11, 738 [cyt. za: *Johanson* 1999].

Jenkins-Sumner S. i in. (1996) Characterization of urinary metabolites produced following administration of [1,2-methoxy-^{13}C]-2-methoxyethanol to male F-344 rats and pregnant CD-1 mice. Occup. Hyg. 2: 25-31; [cyt. za: *Johanson* 2000].

Jenkins-Sumner S., Stedman D., Cheng S., Welsch F., Fennell T. (1995) Dose effects on the excretion of urinary metabolites of 2-[1,2,methoxy-^{13}C]methoxyethanol in rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 134, 139–147.

Johanson G. (1999) SCG basic for an occupational health standard: Ethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether acetate. Arbete och Hälsa 13, 1–43.

Johanson G. (2000) Toxicity review of ethylene glycol monomethyl ether and its acetate ester. Crit. Rev. Toxicol. 30(3), 307–345.

Kežić S. i in. (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. Occup. Environ. Med. 54, 38–43.

Lamm S.H., Kutcher J.S., Morris C.B. (1996) Spontaneous abortions and glycol ethers used in the semiconductor industry: an epidemiologic review. Occup. Hyg. 2, 339–354.

Ma H. i in. (1993) Mutagenicity and cytotoxicity of 2-methoxyethanol and its metabolites in chinese hamster cells (the CHO/HPRT and AS52/GPT assays). Mutat. Res. 298(3), 219–225 [cyt. za: Toxnet 2008].

McGregor D.B. (1984) Genotoxicity of glycol ethers. Environ. Health Perspect. 57, 97–103.

McGregor D.B. i in. (1983) Genetic effects of 2-methylethanol and bis(2-methoxyethanol)ether. Toxicol. Appl. Pharmacol. 70, 303–316 [cyt. za: ACGIH 2006; NTP 1993].

Mebus C.A., i in. (1992) 2-Methoxyethanol metabolism in pregnant CD-1 mice and embryos. Toxicol. Appl. Pharmacol. 112(1), 87–94 [streszczenie w PubMed, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed].

Medinsky M.A. i in. (1990) Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 102: 443-455.

Miller R.R. i in. (1981) Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 61, 368–377.

Miller R.R. i in. (1983) Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. Fundam. Appl. Toxicol. 3, 49–54 [cyt. za: ACGH 2006; EHC 1990].

Miller R.R. i in. (1984) Ethylene glycol monomethyl and propylene glycol monomethyl ether: metabolism, disposition, and subchronic inhalation toxicity studies. Environ. Health Persp. 57, 233–239.

Milleraport inhalation study with male rabbits. Report prepared for the Chemical manufacturers Assotiation. Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA, Midland, MI (March 25, 1982) [cyt. za: ACGH 2006].

Moss E.J. i in. (1985) The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 79, 480–489.

Nagano K. i in. (1979) Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers. Sangyo Igaku 21(1), 29–35 [cyt. za: PubMed, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed].

Nagano K. i in. (1981) Embryotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in mice. Toxicology 20, 335–343 [cyt. za: *Johanson* 1999].

Nelson B.K., Brightwell W.S. (1984) Behavioral teratology of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers. Environ. Health Persp. 57, 43–46.

Nelson B.K. i in. (1984) Comparative inhalation teretogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. Environ. Health Persp. 57, 261–271.

NIOSH (NOES Survey 1981-1983). National Occupational Exposure Survey (NOES) (1983) [cyt. za: HSDB 2008].

Nitter-Hauge S. (1970) Poisoning with ethylene glycol monomethyl ether. Acta Med. Scand. 188, 277–280.

NTP (1993) Technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers: 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice.

Ohi G., Wegman D.H. (1978) Transcutaneous ethylene glycol monomethyl ether poisoning in the work setting. J. Occup. Med. 20, 675–682 [cyt. za: ACGIH 2006; NTP 1993].

Parsons C.E., Parsons M.E.M. (1938) Toxic encephalopathy and granulopenic anemia due to volatile solvents in industry: report of two cases. J. Ind. Hyg. Toxicol. 20, 124–133 [cyt. za: ACGIH 2006; NTP 1993].

Pastides H. i in. (1988) Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers. J. Occup. Med. 30(7), 543–551 [cyt. za: *Figa-Talamanka* i in. 1997].

Pinney S.M., Lemasters G.K. (1996) Spontaneous abortions and stillbirths in semiconductor employeers. Occup. Hyg. 2, 387–401 [cyt za: SCOEL 2006].

Patty's toxicology (2001) 5th ed., vol. 7. New York, Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc.

Rao K.S. i in. (1983) Ethylene glycol monomethyl ether. II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. Fundam. Appl. Toxicol. 3, 80–85 [cyt. za: NTP 1993].

Riddle M.M., Williams W.C., Smialowicz R.J. (1996) Repeated high dose oral exposure Or continuous subcutaneous infusion of 2-methoxyacetic acid doas not suppress humoral immunity in the mouse. Toxicology 109, 67–74 [cyt. za: *Johanson* 1999].

Rowe V.K., Wolf M.A. (1982) Derivatives of glycols. [W:] Patty's Industrial hygiene nad Toxicology. 3rd rev. ed., Vol 2C, Toxicology. F.E. Clayton [Red.] 3911–3919. New York, John Wiley & Sons [cyt. za: ACGIH 2006; NTP 1993].

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy, ze zm.: 2002, nr 217, poz. 1833. DzU 2005, nr 212, poz. 1769; DzU 2007, nr 161, poz. 1142.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacja i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.

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 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. DzUrz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.; Rozporządzenie Komisji (WE) nr 790/2009 DzUrz. UE L 235 z dnia 5.9.2009 r.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2008) Cincinnati, National Institutes for Occupational Safety and Health.

Saavedra D., Arteaga M., Tena M. (1997) Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage. Ann. N Y Acad. Sci 837, 126–137 [cyt za: SCOEL 2006].

Samuels D.M., Doe J.E., Tinston D.J. (1984) The effects on the rat testis of single inhalation exposures to ethylene glycol monoalkyl ethers, in particular ethylene glycol monomethyl ether. Arch. Toxicol. 7(Suppl. 7), 167–170 [cyt. za: *Johanson* 1999).

SCOEL (2006) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-methoxyethanol and 2-methoxyethyl acetate. SCOEL/SUM/120. September 2006.

Scott W.J. i in. (1989) Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human promates. Teratology 39, 363–373 [cyt. za: ACGH 2006; SCOEL 2006].

*Shih T.*S. i in. (2000) Haematological and spermatotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in cooper clad laminate factories. Occup. Environ. Med. 57, 348–352.

Shih T.S. i in. (2003) Follow up study of haematological effects in workers exposed to 2-methoxyethanol. Occup. Environ. Med. 60, 130–135.

Shih T.S. i in. (1999) Correlation between urinary 2-methoxyacetic acid and exposure of 2-methoxyethanol. Occup. Environ. Med. 56, 674–678.

Sleet R.B., Greene J.A., Welsch F. (1987) The teratogenicity and disposition of the glycol ether 2-methoxyethanol and their relationship in CD-1 mice. [W:] F. Welsch: Approaches to elucidate mechanisms in teratogenesis. New York, hemisphere Publishing Co., 33–57 [cyt. za: EHC 1990].

Sleet R.B., Greene J.A., Welsch F. (1988) The relationship of embryotoxicity to disposition of 2-methoxyethanol in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 93, 195–207 [cyt. za: EHC 1990].

Smialowicz R.J. i in. (1991) Immunotoxicity of 2-methoxyethanol following oral administration in Fischer 344 rats. Toxicol. Appl. Pharmacology. 109, 494–506.

Smialowicz R.J. i in. (1992) Comparative immunosupression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats. Fundam. Appl. Toxicol. 18, 621–627 [cyt. za: ACGIH 2006; *Johanson* 1999].

Sparer J. (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. I. Evaluation of exposure. Am. J. Ind. Mrd. 14, 497–507 [cyt. za: SCOEL 2006; NTP 1993; *Johanson* 2000].

Starek A., Szymczak W., Zapor L. (2008) Hematological effects of four ethylene glycol monoalkyl ethers in short-term repeated exposure in rats. Arch. Toxicol. 82, 125–136.

Sumner S.C.J. i in. (1992) Characterization of urinary metabolites from [1,2,methoxy-^{13}C]2-methoxyethanol in mice using ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy. Chem. Res. Toxicol. 5, 553–560 [cyt za: *Jenkins-Sumner* i in. 1995].

Swan S.H. i in. (1995) Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the semiconductor health study: agent-level study. Am. J. Ind. Med. 28, 751–769 [cyt za: SCOEL 2006].

Terry K.K. i in. (1994) Developmental phase alters dosimetry-teratogenicity relationship for 2-methoxyethanol in CD-1 mice. Teratology 49, 218–227.

Toraason M., Breitenstein M.J., Smith R.J. (1986 a) ethylene glycol monomethyl ether (EGME) inhibits rat embryo ornithine decarboxylase (ODC) activity. Drug Chem. Toxiol. 9: 191-203 [cyt. za: *Johanson* 1999].

Toraason M., Stringer B., Smith R. (1986 b) Ornithine decarboxylase activity in the neonatal rat heart following prenatal exposure to ethylene glycol monomethyl ether. Drug. Chem. Toxicol. 9, 1–14 [cyt. za: *Johanson* 1999].

Toraason M. i in. (1985) Electrocardiographic study of rat fetuses exposed to ethylene glycol monomethyl ether (EGME). Teratology 32, 33–39 [cyt. za: *Johanson* 1999].

Toxnet (2008). [komputerowa baza danych toksykologicznych].

Vaulemans H. i in. (1987) Survey of ethylene glycol ether exposures in Belgian industries and workshops. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 48, 671–676 [cyt. za: *Johanson* 2000].

Vincent R. i in. (1996) Exposure assessment to glycol ethers by atmosphere and biological monitoring. Occup. Hyg. 2, 79–90 [cyt. za: *Johanson* 2000].

Welch L.S., Cullen M.R. (1988) Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hamatologic effects. Am. J. Ind. Med. 14, 527–536.

Welch L.S. i in. (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. Am. J. Ind. Med. 14, 509–526.

Welzbacher U. (1998) Niebezpieczne substancje – praktyczny poradnik. 2-Metoksyetanol. Warszawa. Wyd. Informacji Zawodowej. ALFA-WEKA Sp. z o.o.

Werner H.W., Mitchell J.L., Miller J.W. (1943 a) Effects of repeated exposures to monoalkyl ethylene glycol ether vapors. J. Ind. Hyg. Toxicol. 25, 409–414 [cyt. za: ACGIH 2006].

Werner H.W., Mitchell J.L., Miller J.W. (1943 b) The acute toxicity of vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. J. Ind. Hyg. Toxicol. 25, 157–163 [cyt. za: ACGIH 2006].

Williams W.C. i in. (1995) Immunological effects of 2-methoxyethanol administered dermally or orally to Fischer 344 rats. Toxicology 98, 215–223.

Young E.G., Woolner L.B. (1946) A case of fatal poisoning from 2-methoxyethanol. J. Ind. Hyg. Toxicol. 28, 267–268 [cyt. za: ACGIH 2006].

Zavon M.R. (1963) Methyl cellosolve inhalation. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 24, 36–41 [cyt. za: ACGIH 2006; NTP 1993].

Zeiger E. i in. (1992) *Salmonella* mutagenicity tests. V. Results from the testing of 311 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 19(Suppl. 21), 2–141 [cyt. za: SCOEL 2006; Toxnet 2008; NTP 1993].

Zissu D. (1995) Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers. Contact Dermatitis 32, 74–77.

JADWIGA A. SZYMAŃSKA, ELŻBIETA BRUCHAJZER

2-Methoxyethanol

A b s t r a c t

2-Methoxyethanol (2-ME) is a colorless liquid with a mild odor. 2-Methoxyethanol is used as a solvent in many products (e.g. dyes, resins, lacquers, inks, nitrocellulose, acethylcellulose). It has been used as a perfume fixative and a jet fuel de-icing additive. Industries using 2-methoxyethanol has included the printing, painting, furniture finishing, coating, and leather industries. 2-ME is used in photolithographic and photographic processes.

No people have been expose in Poland to 2-methoxyethanol concentration in the air exceeding the TWA value which is 15 mg/m^3 (data from 2000-2007).

Only limited information on the acute toxic effects of 2-methoxyethanol in human is available. These information come largely from case reports with accidental poisoning. In cases of unintentional ingestion of 2-ME (dose of 100 ml/man) muscular weakness, ataxia, nausea, vomiting and mental confusion and metabolic acidosis were apparent.

Haematologic abnormalities have been noted in human (26% of workers) after inhalation exposure on 2-ME at the concentration of 12 mg/m^3. Epidemiologic studies have demonstrated that 2-methoxyethanol at the concentration of 17 ÷ 26 mg/m^3 caused reproductive and fetotoxic effects.

The oral LD_{50} values for 2-methoxyethanol in rats were between 2370 and 3400 mg/kg of body weight. Short-term and repeated administration of 2-ME to animals resulted in haematologic abnormalities and reproduction consequences.

There was no evidence for mutagenic, genotoxic and carcinogenic activity of 2-methoxyethanol.

No observed embriotoxicity and teratogenic effects after exposure pregnant female rats and mice on 2-methoxyethanol (during organogenesis) at the concentration 31 mg/m^3. Fetotoxic effects on rodent embryos after inhalation on 2-ME at the concentration 155 ÷ 930 mg/m^3 have been reported.

2-Methoxyethanol is readily absorber through the skin, lungs, and gastrointestinal tract. The metabolic transformation of 2-ME gives two primary metabolites: 2-methoxyacetic acid (MAA) and 2-methoxyacethyl glicine. A major portion of a dose is eliminated as a MAA in urine. The excretion of MAA is slow, with a half-life of about 77 h in man.

The MAC-TWA values was calculated on the basis of haematotoxic effect in human. The Expert Group for Chemical Agents suggest reducing the MAC-TWA (OEL) value accepted in Poland from 15 mg/m^3 to 3 mg/m^3. No MAC-STEL has been recommended. The value of BEI is proposed (8 mg of 2-methoxyacetic acid per gram of urinary creatinine). Notation "Sk" (substance absorbed through the skin) and "Ft" (fetotoxicity) are recommended.