

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
mgr ADAM DARAGÓ
Akademia Medyczna
Akademia Medyczna w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

Kobalt i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Co

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

NDS: 0,02 mg/m³

NDSch: –

NDSP: –

DSB: 15 µg Co/l moczu; 1 µg Co/l krwi. Próbkę moczu i próbki krwi powinny być pobrane pod koniec ostatniej zmiany roboczej w tygodniu

I – substancja o działaniu drażniącym

A – substancja o działaniu uczulającym

Ft – substancja działa toksycznie na płód

Rakotw. – kategorię rakotwórczości związków należy ustalić na podstawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (dichlorek kobaltu – Rakotw. Kat. 2; R49; siarczan(VI) kobaltu – Rakotw. Kat. 2; R49)

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 21.06.2007

Weryfikacja: luty 2008

Data przekazania przez Komisję ds. NDS i NDN do ponownego rozpatrzenia: 20.03.2008

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 3.03.2010

Słowa kluczowe: kobalt, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: cobalt, toxicity, occupational exposure, MAC.

W większości związków kobalt (Co) występuje na II lub III stopniu wartościowości. Związki kobaltu(III) reagują z różnymi kwasami, tworząc sole, podczas gdy kobalt(II) jest mniej reaktywny. Pierwia-

¹ Wartość NDS i DSB kobaltu i jego związków nieorganicznych zostały przedłożone w 2010 r. (wniosek nr 76) ministrowi pracy i polityki społecznej w celu wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w załączniku nr 1. rozporządzenia ministra pracy i polityki społecznej.

Metoda oznaczania kobaltu i jego związków nieorganicznych w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-Z-04291:2003, a także została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 20110, nr 1(63).

stek ten występuje w organizmach żywych i jest zaliczany do mikroelementów oraz jest składnikiem witaminy B₁₂. Kobalt jest stosowany jako składnik stopów stali szybko tnących (stopy zawierające 45 ÷ 50% kobaltu i 25 ÷ 30% chromu), stopów magnetycznie twardych, twardych stopów narzędziowych itp. Związki kobaltu są stosowane do produkcji farb (błękit Thenarda, smalta) i lakierów w przemysłach szklarskim i ceramicznym.

W warunkach przemysłowych występuje głównie narażenie na kobalt w postaci dymów i pyłów. Szacuje się, że obecnie w Polsce narażonych na kobalt i jego związki jest około 5000 osób. W 2000 r. w jednym z zakładów województwa śląskiego stwierdzono narażenie pracowników na ponadnormatywne stężenie kobaltu metalicznego (dymy, pyły). Narażonych było 20 osób zatrudnionych przy produkcji gotowych wyrobów metalowych (z wyjątkiem maszyn i innych urządzeń). Natomiast wg danych Główniej Inspekcji Sanitarnej w 2007 r. nie było przekroczeń wartości NDS (0,05 mg/m³) kobaltu metalicznego (dymy i pyły).

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących ostrych zatrueń kobaltem u ludzi. Zatrucia przewlekłe niezawodowe spowodowane spożyciem dużej ilości piwa z dodatkiem siarczanu kobaltu spowodowały uszkodzenie mięśnia sercowego, zwiększenie liczby czerwonych krwinek (czerwieńca) i zaburzenie metabolizmu tarczycy. U ludzi narażonych na kobalt drogą inhalacyjną i dermalną obserwowano alergię i słabe działania drażniące. Układem krytycznym działania kobaltu jest układ oddechowy, w którym najczęściej obserwowano zmiany o typie astmatycznym i podłożu alergicznym, a także zmiany czynnościowe polegające na upośledzeniu wydolności oddechowej.

Na podstawie wyników badań toksyczności ostrej kobalt i jego związki nieorganiczne można zaklasyfikować do czynników toksycznych lub szkodliwych. W badaniach przewlekłych główne skutki działania toksycznego kobaltu dotyczyły zmian zapalnych i martwiczych nabłonka dróg oddechowych, a w większych dawkach zmian zwłóknieniowych dolnych partii układu oddechowego. W badaniach wpływu na rozrodczość kobalt wykazywał działanie fetotoksyczne. Badania NTP wykazały działanie rakotwórcze siarczanu kobaltu u myszy i szczurów. IARC zaklasyfikował kobalt i jego związki nieorganiczne do grupy 2B (związki o udowodnionym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieudowodnionym działaniu rakotwórczym na ludzi).

Do ustalenia wartości NDS dla kobaltu i jego związków nieorganicznych za skutek krytyczny przyjęto zmiany astmatyczne w układzie oddechowym o podłożu alergicznym, które manifestowały się kaszlem, świszczącym oddechem oraz spłyceniem oddechu. Zespół tych objawów określa się jako „*hard metal asthma*”. Większość opisywanych przypadków astmy było związanych z narażeniem na kobalt w przemyśle metali ciężkich. U kilku pacjentów z objawami „*hard metal asthma*” w badaniach immunologicznych wykazano obecność specyficznych przeciwciał i/lub pozytywny wynik testu transformacji limfocytów. Badania te dotyczyły osób narażonych zarówno na sole kobaltu, jak i metal oraz proszek metalu.

Narażenie na pyły kobaltu u pracowników przemysłu metali ciężkich (produkcja metali) oraz w rafineriach (produkcja kobaltu) wywoływało zmiany czynnościowe w drogach oddechowych polegające na upośledzeniu wydolności oddechowej. Działanie kobaltu na inne narządy i układy, a w szczególności na skórę, układ krążenia, krew oraz tarczycę występowało po znacznie większych dawkach lub stężeniach związku. Z tego względu skutki te pominięto przy ustalaniu wartości dopuszczalnego stężenia kobaltu w powietrzu na stanowiskach pracy.

Za postawę do wyznaczenia wartości NDS kobaltu i jego związków nieorganicznych przyjęto wyniki badania przeprowadzonego w Finlandii wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji kobaltu. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że ryzyko astmy wzrastało 5-krotnie u pracowników narażonych na siarczan kobaltu o stężeniu 0,1 mg/m³ (w przeliczeniu na kobalt). U pracowników narażonych na aerozol siarczanu kobaltu o stężeniach < 0,1 mg/m³ przez 6 ÷ 8 lat nie wykazano wzrostu ryzyka przewlekłego zapalenia oskrzeli.

Stężenie kobaltu wynoszące 0,1 mg/m³ przyjęto za wartość LOAEL i przy zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności zaproponowano wartość NDS równą 0,02 mg/m³ zarówno dla kobaltu, jak i jego związków nieorganicznych z uwzględnieniem narażenia na pyły zawierające kobalt. Wartość normatywu higienicznego na tym samym poziomie przyjęto w ACGIH i w Holandii. Mniejszą wartość normatywną kobaltu wynoszącą 0,01 mg/m³ przyjęto w Danii. W Niemczech, ze względu na udowodnione działanie rakotwórcze kobaltu u zwierząt doświadczalnych, nie ustalono dla kobaltu wartości MAK (grupa 3A). Nie było także wystarczających danych do zaproponowania wartości najwyższego

dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) kobaltu. Zaproponowano natomiast przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla stężeń kobaltu w moczu 15 µg/l moczu (µg/g kreatyniny) i we krwi 1 µg/l. Przyjęto także, że normatyw należy oznaczyć literami: „I” – substancja o działaniu drażniącym; „A” – substancja o działaniu uczulającym, „Ft” – substancja działa toksycznie na płód oraz „Rakotw.” – kategorię rakotwórczości związków należy ustalić na podstawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem, np. dichlorek kobaltu – Rakotw. Kat. 2; R49; siarczan(VI) kobaltu – Rakotw. Kat. 2; R49.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka kobaltu (Co),(WHO 2006; HSDB 2007):

– nazwa chemiczna	kobalt
– symbol chemiczny	Co
– nazwa CAS	Cobalt
– numer CAS	7440-48-4
– numer RTECS	GF8750000
– numer indeksowy	027-001-00-9
– numer WE	231-158-0
– synonimy:	cobalt; aquacat; cobalt-metallic; cobalt –59; NCI-C60311; super-cobalt; C.I. 77320.

Kobalt to stosunkowo rzadki metal, stanowiący około 0,001% skorupy ziemskiej. Pierwiastek o liczbie atomowej 27 umieszczony w grupie VIII tablicy okresowej (żelazowce). Jest srebrnobiałym metalem z niebieskawoszarym połyskiem. Kobalt istnieje w dwu alotropowych formach, sześciokątnej formie alfa, która przekształca się do formy beta (sześcienniej) w temperaturze powyżej 417 °C. W temperaturze pokojowej, sześciokątna forma jest bardziej stała niż sześcienna forma, jednak obie formy mogą istnieć w temperaturze pokojowej.

Kobalt występuje na 1., 2., 3., 4. albo 5. stopniu utlenienia. W większości związków kobalt występuje na 2. albo 3. stopniu utlenienia; stopnie utlenienia 4. i 5. występują rzadko. Związki kobaltu(III) (Co^{+3}) reagują z różnymi kwasami, tworząc sole, podczas gdy forma (Co^{+2}) jest niereaktywna.

Metaliczny kobalt jest nierozpuszczalny w wodzie, a rozpuszczalny w kwasach (np. kwasie azotowym). Kobalt ulega wolnej korozji pod wpływem kwasu solnego lub zimnego kwasu siarkowego. Tworzy trzy nierozpuszczalne w wodzie tlenki CoO , Co_2O_3 oraz Co_3O_4 .

Do najważniejszych związków kobaltu należą: oliwkowy tlenek kobaltu(II) (dawniej kobałtawy) CoO , różowy wodorotlenek kobaltu(II) $\text{Co}(\text{OH})_2$, sole kobaltu(II) rozpuszczalne w wodzie: chlorek $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, azotan(V) $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i siarczan(VI) $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Nierozpuszczalny w wodzie, liliowy węglan $\text{CoCO}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Czarny tlenek kobaltu(II, III) Co_3O_4 jest analogonem magnetytu. Mniej trwałe sole kobaltu(III), np. fluorek kobaltu CoF_3 , alun kobałtowo-amonowy $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot \text{Co}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$, trwałe związki kompleksowe kobaltu(III), jak np. tzw. kobałtiaki (związki z kationem $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ i ich pochodne). Wielordzeniowe karbonylki kobaltu $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, $\text{Co}_6(\text{CO})_{12}$ (silnie toksyczne).

Kobalt występuje w organizmach żywych i jest zaliczany do mikroelementów, jest również składnikiem witaminy B_{12} .

Klasyfikację kobaltu i jego niektórych związków nieorganicznych, 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 (zwane rozporządzeniem CLP), (Dz.Urz. UE z dnia 31 grudnia 2008 r., nr L 353), zamieszczono w tabeli 1. oraz przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Klasyfikacja i oznakowanie kobaltu (Co) i jego niektórych związków nieorganicznych zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 (Dz.Urz. WE L 353)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja	Oznakowanie	Stężenia graniczne	Uwagi
027-001-00-9	kobalt kobalt	231-158-0	7440-48-4	R42/43 R53	Xn R: 42/43-53 S: (2-)22-24-37-61		
027-002-00-4	kobalt oxide tlenek kobaltu(II)	215-154-6	1307-96-6	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
027-003-00-X	kobalt sulphide siarczek kobaltu(II)	215-273-3	1317-42-6	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
027-004-00-5	kobalt dichloride dichlorek kobaltu	231-589-4	7646-79-9	Carc. Cat. 2; R49 Xn; R22 R42/43 N; R50-53	T; N R: 49-22-42/43-50/53 S: (2-)22-53-45-60-61	Carc. Cat. 2; R49: C ≥ 0,01 % Xn; R22: C ≥ 2,5 %	E 1
027-005-00-0	kobalt sulphate siarczan(VI) kobaltu	233-334-2	10124-43-3	Carc. Cat. 2; R49 Xn; R22 R42/43 N; R50-53	T; N R: 49-22-42/43-50/53 S: (2-)22-53-45-60-61	Carc. Cat. 2; R49: C ≥ 0,01 %	E 1

Objaśnienia:

- T – produkt toksyczny
- Xn – produkt szkodliwy
- N – produkt niebezpieczny dla środowiska
- R22 – działa szkodliwie po połknięciu
- R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą
- R49 – może powodować raka w następstwie narażenia drogą oddechową
- R42/43 – może powodować uczulenie w przypadku narażenia drogą oddechową oraz w przypadku kontaktu ze skórą
- R53 – może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym
- R50/53 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

U w a g a E (tabela 3.2.):

Substancjom mającym szczególnie wpływ na ludzkie zdrowie (patrz rozdział 4. załącznika VI Dyrektywy 67/548/EWG), które są zaklasyfikowane jako rakotwórcze, mutagenne i/lub działające szkodliwie na rozrodczość w kategoriach 1. lub 2., przypisano Uwagę E, jeśli są one także zaklasyfikowane jako bardzo toksyczne (T+), toksyczne (T) lub szkodliwe (Xn). W przypadku tych substancji zwroty: R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R39, R68 (szkodliwy), R48 i R65 oraz zawierające je zwroty łączone poprzedza się wyrazem „również”.

U w a g a 1:

Podane stężenie lub – w przypadku nieobecności takiego stężenia – ogólnie stężenia w niniejszym rozporządzeniu (tabela 3.1.) lub ogólne stężenia w dyrektywie 1999/45/WE (tabela 3.2.), stanowią procenty wagowe pierwiastka metalicznego, obliczone w stosunku do całkowitej masy mieszaniny. Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie dla kobaltu

– 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/EEG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., 1–1355 ze zm.), a dla pozostałych związków nieorganicznych kobaltu zgodnie z rozporządzeniem Komisji (WE) nr 790/2009 z dnia 10 sierpnia 2009 r. dostosowujące do postępu naukowo-technicznego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin (Dz.Urz. WE L 235 z dnia 5 września 2009 r., 1–439) – przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie kobaltu (Co) i jego niektórych związków nieorganicznych zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 (Dz.Urz. WE L 353)

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		
027-001-00-9	cobalt	231-158-0	7440-48-4	Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 4	H334 H317 H413	GHS08 Dgr	H334 H317 H413		
027-002-00-4	cobalt oxide	215-154-6	1307-96-6	Acute Tox. 4 (*) Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H302 H317 H400 H410	GHS07 GHS09 Wng	H302 H317 H410	M = 10	
027-003-00-X	cobalt sulphide	215-273-3	1317-42-6	Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H317 H400 H410	GHS07 GHS09 Wng	H317 H410	M = 10	
027-004-00-5	cobalt dichloride	231-589-4	7646-79-9	Carc. 1B Muta. 2 Repr. 1B Acute Tox. 4 * Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H341 H360 F*** H302 H334 H317 H400 H410	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350i H341 H360F*** H302 H334 H317 H410	Carc. 1B; H350i; C ≥ 0,01 % M = 10	1
027-005-00-0	cobalt sulphate	233-334-2	10124-43-3	Carc. 1B Muta. 2 Repr. 1B Acute Tox. 4 * Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H341 H360 F*** H302 H334 H317 H400 H410	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350i H341 H360F*** H302 H334 H317 H410	Carc. 1B; H350i; C ≥ 0,01 % M = 10	1

Objaśnienia:

- Resp. Sens. 1 – działanie uczulające na drogi oddechowe, kategoria zagrożenia 1.
- H334 – może powodować objawy alergii lub astmy, lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania
- Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.
- H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry
- Aquatic chronic 4 – stwarzają zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria zagrożenia 4.
- H413 – może powodować długotrwałe szkodliwe skutki dla organizmów wodnych

- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 4.
- H302 – działa szkodliwie po połknięciu
- Aquatic acute 1 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie ostre, kategoria 1.
- H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne
- Aquatic chronic 1 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie przewlekłe, kategoria 1.
- H410 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany
- Carc. 1.B – rakotwórczość, kategoria zagrożeń 1.B
- H350i – wdychanie może spowodować raka
- Muta. 2 – działanie mutagenne na komórki rozrodcze, kategoria zagrożeń 2.
- H341 – podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne <podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia >.
- Repr. 1.B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożeń 1.B
- H360F – może działać szkodliwie na płodność.
- współczynnik „M” oznacza współczynnik stosowany w odniesieniu do stężeń substancji zaklasyfikowanej jako stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego, narażenie przewlekłe kategoria 1. lub narażenie ostre kategoria 1., wykorzystywany do klasyfikacji mieszaniny, w której występuje dana substancja, metodą obliczeniową.
- Współczynniki M dla substancji zaklasyfikowanych jako stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego narażenie ostre kategoria 1. lub narażenie przewlekłe kategoria 1. są ustalane przez producentów, importerów i dalszych użytkowników.
- kody haseł ostrzegawczych „Dgr” dla „niebezpieczeństwo” lub „Wng” dla „uwaga”.



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

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne kobaltu (Co) (The Marck... 1996; ATSDR 2004; Cheminfo 2004):

- | | |
|----------------------------|--|
| – postać i wygląd: | |
| – kobalt metaliczny | szary, twardy, magnetyczny, plastyczny i ciągliwy metal |
| – dymy i pyły kobaltu | czarny osad lub dobrze rozpraszające się w powietrzu cząstki |
| – masa cząsteczkowa | 58,9 |
| – temperatura topnienia | 1493 °C |
| – temperatura wrzenia | 2870 °C |
| – magnetyczny | do 1150 °C |
| – gęstość | 8,92 g/cm ³ |
| – rozpuszczalność w wodzie | praktycznie nierozpuszczalny |
| – rozpuszczalny w: | kwasie azotowym, kwasie fluorowodorowym, kwasie siarkowym i kwasie solnym. |

Właściwości fizykochemiczne kobaltu i wybranych związków kobaltu przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Właściwości fizykochemiczne kobaltu (Co) i wybranych jego związków (ICPS 2006)

Związek	Numer CAS	Wzór cząsteczkowy	Masa cząsteczkowa	Gęstość	Temperatura topnienia	Temperatura wrzenia	Rozpuszczalność	Klasyfikacja unijna
Kobalt	7440-48-4	Co	58,93	8,9 g/cm ³	1493 °C	2870 °C	nierozpuszczalny w wodzie	Xn; R42/43; R53
Octan kobaltu(II)	71-48-7	Co(CH ₃ CO ₂) ₂	177,03	brak danych	brak danych	brak danych	w wodzie; 2,1 g/100 g metanolu	brak danych
Octan kobaltu(II) cztero-uwodniony	6147-53-1	Co(CH ₃ CO ₂) ₂ · 4H ₂ O	249,1	1,7 g/cm ³	140 °C	brak danych	dobrze rozpuszczalny w wodzie	brak danych
Octan kobaltu(III)	917-69-1	Co(CH ₃ CO ₂) ₃	236,07	brak danych	rozpad w temp. 100 °C	–	rozpuszczalny w wodzie, alkoholu i kwasie octowym	brak danych
Węglan kobaltu(II)	513-79-1	CoCO ₃	118,94	brak danych	brak danych	brak danych	0,18/100 g wody	brak danych
Karbonyl kobaltu(II)	10210-68-1	Co ₂ (CO) ₈	341,9	1,7 g/cm ³	51 °C	rozpad w temp. 52 °C	nierozpuszczalny w wodzie; rozpuszczalny w eterze	brak danych
Chlorek kobaltu(II)	7646-79-9	CoCl ₂	129,84	3,4 g/cm ³	724 °C	1049 °C	450 g/l wody; 544 g/l etanolu; 86 g/l acetonu	Rakotw. Kat.2; R49; Xn; R22; R42/43; N; R50-53
Wodoro-tlenek kobaltu(II)	21041-93-0	Co(OH) ₂	92,95	brak danych	brak danych	brak danych	0,0032 g/l wody	brak danych
Mezoporfi-ryna kobaltu(II)	21158-51-0	C ₃₄ H ₃₄ CoN ₄ O ₄	621,2	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych
Naftenian kobaltu(II)	61789-51-3	Co(C ₁₁ H ₁₀ O ₂) ₂	407,0	0,9 g/cm ³	140 °C	brak danych	nierozpuszczalny w wodzie	brak danych
Azotan kobaltu(II)	10141-05-6	Co(NO ₃) ₂	182,96	2,49 g/cm ³	rozpad w temp. 100 ÷ 105 °C	–	rozpuszczalny w wodzie (133,8 g/l), etanolu i acetonie	brak danych
Azotan kobaltu(II) sześć-uwodniony	10026-22-9	Co(NO ₃) ₂ · 6H ₂ O	291,03	1,88 g/cm ³	55 °C	rozpad w temp. 74 °C	133,8 g/100 ml wody w temp. 0 °C	brak danych
Tlenek kobaltu(II)	1307-96-6	CoO	74,93	5,7 ÷ 6,7 g/cm ³	1935 °C	brak danych	nierozpuszczalny w wodzie	Xn; R22; R43; N; R50-53
Tlenek kobaltu(III)	1308-04-9	Co ₂ O ₃	165,86	5,2 g/cm ³	rozpad w temp. 895 °C	–	nierozpuszczalny	brak danych
Tlenek kobaltu(II, III)	1308-06-1	Co ₃ O ₄	250,80	brak danych	-O ₂ w temp. 900 ÷ 950 °C	–	nierozpuszczalny	brak danych
Siarczan kobaltu(II)	10124-43-3	CoSO ₄	154,99	3,71 g/cm ³	rozpad w temp. 735 °C	–	36,2 g/100 ml wody w temp. 20 °C	Rakotw. Kat.2; R49; Xn; R22; R42/43; N; R50-53
Siarczan kobaltu(II) siedmio-uwodniony	10026-24-1	CoSO ₄ · 7H ₂ O	281,1	1,95 g/cm ³	96,8 °C	420 °C	60,4 g/100 ml wody w temp. 3 °C	brak danych
Siarczek kobaltu(II)	1317-42-6	CoS	91,0	5,5 g/cm ³	> 1116 °C	brak danych	nierozpuszczalny w wodzie	R43; N; R50-53

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (ACGIH 2004; ICPS 2005)

Kobalt (Co) występuje w skorupie ziemskiej w nieznacznych ilościach, głównie w związkach z arsenem i siarką. Najważniejszymi minerałami (rudami) kobaltu są: linneit, smaltyn i kobaltyn, które występują najczęściej w złożach miedzi, srebra, bizmutu i uranu. Kobalt otrzymuje się z rud lub odpadów otrzymanych podczas przeróbki innych metali (głównie miedzi, niklu i manganu) zawierających domieszki tego metalu.

Największe złoża rud znajdują się:

- w Kongo i Zambii (złoża miedziowo-kobaltowe)
- w Australii, Kanadzie, Finlandii i Rosji (rudę siarczku niklu)
- na Kubie, w Nowej Kaledonii, Australii i Rosji (złoża rud tlenku niklu).

Po wzbogaceniu rudy kobalt oddziela się od pozostałych metali i następnie wytrąca się w postaci wodorotlenku, po którego prażeniu uzyskuje się tlenek. Kobalt otrzymuje się przez redukcję tlenku kobaltu węglem, wodorem lub tlenkiem węgla. Czysty kobalt otrzymany w postaci proszku może być spiekany w atmosferze wodoru, kuty i wyciągany w druty. Elektrolityczny zawiera zwykle 99,2% Co i 0,7% Ni. Światowa roczna produkcja kobaltu jest oceniana na około 40 000 ton.

Kobalt jest stosowany jako składnik stopów stali szybko tnących (stopy zawierające 45 ÷ 50% kobaltu i 25 ÷ 30% chromu), stopów magnetycznie twardych (alniki), twardych stopów narzędziowych (stellitów zawierających 60 ÷ 65% Co) służących do produkcji zaworów i pierścieni silników lotniczych, samochodowych, parowych itp., węglików spiekanych i stopów odpornych na korozję (żarowytrzymałych). Kobalt stosuje się również do wyrobu drutów elektrycznych grzejnych oraz taśm do pieców elektrycznych.

Związki kobaltu są stosowane do produkcji farb (błękit Thenarda, smalta) i lakierów w przemyśle szklarskim i ceramicznym. Ponad 40% z nieorganicznych związków kobaltu stosuje się w katalizie. Większość katalizatorów kobaltowych jest wykorzystywana do odwadniania/odsierczania w przemyśle petrochemicznym, produkcji kwasu tereftalowego i dimetylotereftalowego oraz produkcji aldehydów. Związki kobaltu używane głównie jako katalizatory to: octan kobaltu(III), bromek kobaltu(II), węglan, manganian, szczawian i siarczek, karbonyl kobaltu i naftenian kobaltu. Węglan kobaltu i chromian są głównie używane jako pigmenty. Octan kobaltu(II), linoleinian, naftenian, azotan, oleinian i stearynian są głównie używane jako osuszacze. Coraz większe znaczenie ma zastosowanie kobaltu jako składnika baterii (akumulatorów) Ni/Cd, Ni-wodorkowych oraz litowo-jonowych (LiCoO₂).

W 2002 r. zużycie kobaltu ogółem w Stanach Zjednoczonych Ameryki wyniosło 7930 t, z wyraźną tendencją wzrostową.

Narażenie na kobalt w warunkach przemysłowych występuje głównie w postaci dymów i pyłów, które są wchłaniane drogą oddechową i wywołują głównie zatrucia przewlekłe. Stężenia kobaltu w powietrzu w warunkach narażenia zawodowego wahają się od 0,01 do 1,7 mg/m³ (IARC 1991; Barceloux 1999). Szacuje się, że obecnie w Polsce narażonych na kobalt i jego związki jest prawie 5000 osób. W 2000 r. w jednym z zakładów województwa śląskiego stwierdzono narażenie pracowników na kobalt o ponadnormatywnym stężeniu (dymy, pyły). Narażonych było dwadzieścia osób zatrudnionych przy produkcji gotowych wyrobów metalowych (z wyjątkiem maszyn i innych urządzeń), (Dawydzik i in. 2001). Natomiast według danych Stacji Sanitarно-Epidemiologicznej w Bydgoszczy w 2007 r. nie notowano przekroczeń wartości NDS (0,05 mg/m³) dla kobaltu metalicznego (dymy i pyły), (GIS 2007). W 2010 r. według danych GIS trzy osoby zatrudnione przy produkcji gotowych wyrobów metalowych (25 dział PKD) były narażone na kobalt o ponadnormatywnych stężeniach (GIS 2010).

Tytoń zawiera około 0,3 ÷ 2,3 µg kobaltu/g suchej masy, z czego około 0,5% jest obecne w dymie papierosowym (Munita, Mazzilli 1986; Ostapczuk i in. 1987; Stebbins i in. 1992; Barceloux 1999).

W tabeli 4. i 5. przedstawiono niepublikowane dane z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, opracowywanego przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi, odnośnie do dwóch soli nieorganicznych kobaltu sklasyfikowanych jako rakotwórcze kategorii 2. Na chlorek kobaltu(II) w latach 2005-2008 było narażonych więcej kobiet niż mężczyzn i pracujących głównie w laboratoriach oraz przy produkcji barwników i w zakładach farmaceutycznych.

Tabela 4.

Narażenie na chlorek kobaltu(II) w latach 2005-2008

Lata	Liczba zakładów	Liczba narażonych osób
2005	43	342
2006	51	535
2007	60	536
2008	74	666

Na siarczan(VI) kobaltu(II) były także narażone kobiety pracujące głównie na stanowiskach pracy w laboratoriach.

Tabela 5.

Narażenie na siarczan(VI) kobaltu(II) w latach 2005-2008

Lata	Liczba zakładów	Liczba narażonych osób
2005	36	347
2006	43	385
2007	61	346
2008	58	481

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Prawie wszystkie informacje o szkodliwych skutkach zawodowego narażenia na pyły i dymy metalicznego kobaltu pochodzą z zakładów produkujących twarde metale. Pierwsze doniesienia o zwłóknieniach w płucach robotników zatrudnionych w tego typu zakładach pochodzą z Niemiec, gdzie w 1940 r. opublikowano pracę poświęconą temu zagadnieniu (NIOSH 1981). W niedługim czasie podobne obserwacje opublikowano w innych państwach.

Do objawów klinicznych zatruc metalicznym kobaltem zalicza się: kaszel, niewydolność oddechową, przewlekłe zapalenie oskrzeli i płuc. Znane są także przypadki: czerwienicy, zmian kardiologicznych, zaburzeń pracy tarczycy i zmian skórnych typu wyprysku kontaktowego (*Barborik 1966; 1967; Kerfoot 1975; Rystedt, Fischer 1983; Fischer, Rystedt 1983; van Joost, van Everdingen 1982*).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra na ludzi

W warunkach przemysłowych nie obserwuje się ostrych zatruc kobaltem i jego związkami u ludzi.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła na ludzi

Od połowy lat sześćdziesiątych w browarach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Europie dodawano do piwa siarczan kobaltu jako stabilizator piany. U ludzi, którzy spożywali duże ilości piwa z dodatkiem siarczanu, kobaltu zaobserwowano rozwój kardiomiopatii (Morin, Daniel 1967; Kesteloot i in. 1968; Aleksander 1969; 1972; Bonenfant i in. 1969; Sullivan i in. 1969; Morin i in. 1971). Narażenie na kobalt na poziomie od 0,04 do 0,14 mg/kg masy ciała na dzień przez kilka lat (w przybliżeniu 4 do 15 litrów piwa dziennie) powodowało zejścia śmiertelne. Przypadki nagłej śmierci stanowiły 18% z wszystkich zaobserwowanych (Aleksander 1972). W przybliżeniu 40 ÷ 50% pacjentów, u których zdiagnozowano chorobę mięśnia sercowego, zmarło w przeciągu kilku lat od chwili postawienia diagnozy (Aleksander 1972). Możliwe, że rozwój choroby mięśnia sercowego spowodowany spożyciem kobaltu był wynikiem diety ubogobiałkowej oraz wpływu alkoholu u osób pijących duże ilości piwa. Choroba mięśnia sercowego wywołana przez kobalt zawarty w piwie była podobna do kardiomiopatii alkoholowej i choroby beri-beri, z tą różnicą, że wystąpienie objawów było nagłe. Zdiagnozowani pacjenci mieli uszkodzoną wątrobę z cechami martwicy centralnej części zrazika i podwyższony poziom bilirubiny oraz enzymów w surowicy.

Davis i Fields (1958) prowadzili badania z udziałem sześciu zdrowych ludzi w wieku 20 ÷ 47 lat narażonych drogą pokarmową na dawkę 150 mg/dzień chlorku kobaltu przez 22 dni. U wszystkich narażonych osób zaobserwowano czerwienicę (*polycythemię*). Liczba czerwonych krwinek zwiększyła się od 0,5 do 1,19 miliona w porównaniu do wartości początkowej (od 16 do 20% wzrostu). Nastąpił również wzrost poziomu hemoglobiny o 6 ÷ 11%.

Większość badań dotyczących inhalacyjnego zawodowego narażenia na kobalt i jego związku dotyczy występowania zaburzeń ze strony układu oddechowego.

U ludzi narażonych na kobalt drogą inhalacyjną i dermalną obserwowano alergię (Marcussen 1963; Valer i in. 1967; Dooms-Goossens i in. 1980; Bencko i in. 1983; Fischer, Rystedt 1983; Alomar i in. 1985; Goh i in. 1986; Kanerva i in. 1988; Shirakawa i in. 1988; 1989). Alergia kontaktowa wystąpiła u 22 z 223 (9,9%) pielęgniarek, u których wykonano testy płatkowe z zastosowaniem 1,0% chlorku kobaltu (Kieć-Świerczyńska, Kręcisz 2000), jak również u 16 z 79 (20,3%) z przebadanych dentystów (Kieć-Świerczyńska, Kręcisz 2002). Nielsen i in. (2000) przedstawili wyniki badań, w których codzienne powtarzane narażenie na wodne roztwory soli kobaltu nie spowodowało egzemy u osób uczulonych na kobalt. Autorzy sugerowali, że alergiczne właściwości kobaltu ujawniają się tylko w kontakcie z samym metalem, a nie jego solami, lecz Shirakawa i in. (1989) wykazały, że wdychanie aerozoli chlorku kobaltu może powodować atak astmy u osób uczulonych. Uczulenie z objawami astmy było obserwowane u osób narażanych na metaliczny kobalt o stężeniach 0,007 ÷ 0,893 mg/m³ po okresie narażenia sięgającym 3 lub więcej lat (Shirakawa i in. 1988; 1989). Astmę oskrzelową opisywano u pracowników narażonych na różne formy kobaltu, tj. nie tylko u pracowników narażonych na pyły metalu, lecz także narażonych na czysty metal (Swennen i in. 1993; Linna i in. 2003). U ludzi w surowicy krwi zostały wyizolowane specyficzne dla kobaltu przeciwciała IgE i IgA (Bencko i in. 1983; Shirakawa i in. 1988; 1989).

W pracy opublikowanej przez Swennen i in. (1993) badaniom poddano 82 pracowników zatrudnionych w rafinerii kobaltu. Pracownicy byli narażeni na: sole kobaltu, tlenki i metaliczny kobalt (pyły). U badanych osób oznaczono: stężenie kobaltu we krwi i w moczu, liczbę erytrocytów oraz aktywność wybranych enzymów w surowicy krwi. Badano także funkcję tarczycy, płuc oraz reakcje dermalne. Stężenia kobaltu we krwi i w moczu korelowały ze stężeniem kobaltu oznaczonym w powietrzu, które wynosiło średnio (śred. geometryczna) 0,125 mg/m³ (0,001 ÷ 7,7 mg/m³). W zależności od wielkości narażenia wykazano znamiennej statystycznie wzrost liczby osób, u których wystąpiły: objawy duszności, świszczący oddech oraz takie zmiany skórne, jak egzema i rumień. Zaobserwowano zależność dawka-odpowiedź między zmniejszeniem natężonej objętości wydechowej

pierwszosekundowej (FEV_1) a wielkością narażenia na kobalt oszacowaną przez pomiar stężenia kobaltu we krwi, w moczu lub w powietrzu.

Verougstraete i in. (2004) badali funkcję płuc wśród 122 pracowników zatrudnionych w fabryce produkującej kobalt przez 13 lat (w latach 1988-2001). U badanych osób wskaźnik FEV_1 ulegał zmniejszeniu wraz z czasem narażenia, lecz tylko u osób palących papierosy.

Przekrojowe badania 194 pracowników zatrudnionych przy szlifowaniu brylantów w 10 warsztatach w Belgii (grupa narażona) i 59 pracowników zatrudnionych w tym przemyśle, ale nienarażonych (grupa kontrolna) przeprowadził Nemery i in. (1992). Narażenie na kobalt drogą inhalacyjną u szlifierzy brylantów jest wynikiem stosowania kobaltu jako materiału wchodzącego w skład dysków do polerowania. Analiza próbek powietrza wykazała obecność kobaltu z małymi śladami innych metali. Pracownicy objęci badaniem wypełniali kwestionariusze, podając następujące informacje: okres zatrudnienia, warunki pracy, historia choroby, objawy ze strony układu oddechowego i palenie lub niepalenie papierosów. Pobrano również próbki moczu od pracowników i poddano je analizie w celu określenia poziomów kobaltu. Autorzy stwierdzili dużą korelację między poziomem kobaltu w moczu a stężeniem kobaltu w powietrzu. Pracownicy zostali podzieleni na trzy grupy, w zależności od wielkości narażenia: grupa kontrolna – średnie stężenie kobaltu w próbce z dozymetru indywidualnego $0,0004 \pm 0,0006 \text{ mg/m}^3$, grupa o mniejszym narażeniu (a) – odpowiednio $0,0053 \pm 0,0032 \text{ mg/m}^3$ oraz grupa o większym narażeniu (b) – odpowiednio $0,0151 \pm 0,0117 \text{ mg/m}^3$. Osoby z grupy (b) skarżyły się na dolegliwości ze strony układu oddechowego w postaci podrażnienia gardła, oczu, nosa oraz kaszlu. W grupie (a) odnotowano przypadki podrażnienia dróg oddechowych objawiające się odchrząkiwaniem czy odksztuszeniem płwociny, jednak liczba tych przypadków była podobna, jak w grupie kontrolnej. Funkcje płuc oceniano na podstawie następujących parametrów: FVC (natężona pojemność życiowa), FEV_1 , $MMEF$ (maksymalny uśredniony przepływ wydechowy między wartościami 75 i 25% FVC) i średnie wartości $PEFR$ (szczytowy przepływ wydechowy zarejestrowany w trakcie badania maksymalnie natężonego wydechu). Wszystkie parametry okazały się znamienne mniejsze w grupie (b) narażonej w stosunku do grupy (a) oraz grupy kontrolnej (tab. 6.). Skutki narażenia były bardziej widoczne w grupie kobiet niż mężczyzn, chociaż różnice między obiema płciami nie były statystycznie istotne. W grupie (a) autorzy nie odnotowali zmian w funkcji płuc w porównaniu do grupy kontrolnej. Procent osób palących był jednakowy we wszystkich badanych grupach. Średni poziom narażenia w grupie (a) przyjęto za wartość NOAEL ($0,0053 \text{ mg/m}^3$).

Tabela 6.

Zmiany wybranych parametrów spirometrycznych płuc u osób zatrudnionych przy szlifowaniu diamentów (Nemery i in. 1992).

Parametry spirometryczne	Grupa kontrolna (n = 59)	Grupa (a) (n = 102)	Grupa (b) (n = 92)
Mężczyźni/kobiety	46/13	93/9	73/19
FVC , ml:			
– mężczyźni	5648 ± 936	5445 ± 754	5184 ± 799^a
– kobiety	4033 ± 688	4018 ± 627	3733 ± 592^a
FEV_1 , ml:			
– mężczyźni	4644 ± 803	4451 ± 679	4191 ± 712^a
– kobiety	3416 ± 634	3468 ± 684	3123 ± 599^a
FEV_1/FVC , %:			
– mężczyźni	$82,3 \pm 5,7$	$81,9 \pm 6,5$	$80,9 \pm 6,5$
– kobiety	$84,7 \pm 5,3$	$86,0 \pm 7,3$	$83,6 \pm 8,6$

cd. tab. 6.

Parametry spirometryczne	Grupa kontrolna (n = 59)	Grupa (a) (n = 102)	Grupa (b) (n = 92)
<i>MMEF</i> , ml/s			
– mężczyźni	4721 ± 1,394	4565 ± 1,296	4086 ± 1,242 ^a
– kobiety	3818 ± 962	3902 ± 1,269	3449 ± 1,942 ^a
Średnia <i>PEF</i> , l/min			
– mężczyźni	–	611 ± 65	582 ± 76 ^a
– kobiety	–	475 ± 56	445 ± 65 ^a

^a Wynik znamieny statystycznie w stosunku do grupy (a).

W populacji kobiet zawodowo narażonych na związki kobaltu stosowane do szklwienia ceramiki (krzemian cynkowo-kobaltowy, średni poziom narażenia na kobalt 0,05 mg/m³) odnotowano statystycznie znamienne podwyższenie poziomów tyroksyny w surowicy i wolnej tyroksyny, przy jednoczesnym braku zmian w poziomach trijodotyroniny (Prescott i in. 1992). W przeciwieństwie do tych badań Swennen i in. (1993) nie wykryli znaczących zmian w poziomach tyroksyny, natomiast odnotowali znamieny statystycznie spadek poziomu trijodotyroniny w surowicy u pracowników narażonych na: tlenki, sole kobaltu oraz kobalt metaliczny.

Śródmiąższowa choroba płuc spowodowana przez pył zawierający kobalt jest rzadką chorobą zawodową. W kilku pracach autorzy donoszą o chorobie polegającej na zwłóknieniu pęcherzyków płucnych, którą nazwano „*hard metal lung disease*” (Bech i in. 1962; Anthoine i in. 1982; Hartung 1986; Balmes 1987; van Den Eeckhout i in. 1988; Cugell 1992; Seghizzi i in. 1994; Lison 1996; Newman i in. 1998; Nemery i in. 2001a; 2001b).

Badania epidemiologiczne

W 1980 r. Roto opublikował rezultaty badania przeprowadzonego w Finlandii wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji kobaltu (Co) i cynku. W zakładach produkowano od 1000 do 1200 t metalicznego kobaltu rocznie, używając 240 000 t pirytu lub 0,5-procentowego koncentratu kobaltu. Przy produkcji kobaltu było zatrudnionych 230 ÷ 240 osób. Od rozpoczęcia badań w 1966 r. stwierdzano rocznie u badanych od jednego nowego przypadku do dwóch nowych przypadków astmy oskrzelowej. W zakładach przeprowadzano następujące operacje: prażenie kobaltu, oczyszczanie roztworów kobaltu, wypłukiwanie, przesączanie i procesy redukcji. Całkowite stężenie pyłu w pomieszczeniach, gdzie odbywało się jego prażenie, wynosiło 8 i 19 mg/m³. Pyły zawierały 0,5 ÷ 1% rozpuszczalnych w wodzie związków kobaltu. Autor przeprowadził także badanie typu kliniczno-kontrolnego u 21 pracowników narażonych na kobalt ze stwierdzoną astmą i u 55 losowo wybranych pracowników, u których nie stwierdzono astmy oskrzelowej. Pracownicy musieli być zatrudnieni co najmniej przez 6 miesięcy, żeby mogli być zaklasyfikowani do grupy narażonej na kobalt. Badanie wykazało, że ryzyko względne wynosi 4,1 dla pracowników narażonych na kobalt w porównaniu z pracownikami z grupy kontrolnej. Podkreślono, że niektórzy pracownicy narażeni na kobalt byli także narażeni na ditlenek siarki. Autorzy wykazali, że ryzyko astmy wzrosło 5-krotnie u pracowników narażonych na siarczan kobaltu o stężeniu 0,1 mg/m³ (w przeliczeniu na kobalt).

W badaniu przekrojowym badano, czy aerozole zawierające kobalt lub cynk powodują wzrost występowania objawów przewlekłego zapalenia oskrzeli albo zmniejszenie pojemności życiowej płuc (Roto 1980). Autorzy wnioskują, że u pracowników narażonych na siarczan kobaltu o stężeniach < 0,1 mg/m³ przez 6 do 8 lat nie wykazano wzrostu ryzyka rozwinięcia się przewlekłego

zapalenia oskrzeli. *Roto* podkreślił, że nie ma dowodów na to, aby narażenie badanych na kobalt było przyczyną wystąpienia u nich przewlekłego zapalenia oskrzeli.

W innym badaniu przekrojowym *Morgan* (1983) zbadał 49 pracowników narażonych na kobalt w rafinerii kobaltu przy produkcji soli kobaltu. Stężenie kobaltu wynosiło $0,5 \text{ mg/m}^3$ (w zakresie $0,1 \div 3 \text{ mg/m}^3$). Grupę kontrolną stanowiło 49 pracowników nienarażonych na kobalt. Przeprowadzono wśród narażanych na kobalt badania kwestionariuszowe dotyczące występowania dolegliwości ze strony układu oddechowego, RTG klatki piersiowej, funkcji płuc, EKG i badania krwi. Nie stwierdzono u pracowników żadnych zmian w stanie zdrowia związanych z narażeniem na kobalt.

Wytwarzanie „materiałów twardych” opiera się na metalurgii proszkowej wykorzystującej głównie wolfram i węgiel (węglik wolframu) oraz małe ilości kilku innych związków metali (np. węglik tytanu, niobu i tantalu) oraz kobaltu jako czynnika wiążącego. Kobalt występuje jako proszek o wymiarach cząstek $0,01 \text{ }\mu\text{m}$. *Alexandersson* (1979a; 1979b); *Alexandersson, Hedenstierna* (1979) oraz *Alexandersson, Atterhog* (1980; 1983) przeprowadzili szereg badań pracowników zatrudnionych przy stosowaniu kobaltu jako środka wiążącego w przemyśle karbidu wolframu. Na podstawie otrzymanych wyników badań opisano następujące skutki zdrowotne narażenia:

- przewlekła obturacyjna choroba płuc występowała u pracowników narażonych na kobalt o średnim stężeniu $0,06 \text{ mg/m}^3$ (*Alexandersson* 1979a)
- pracownicy narażeni na kobalt o średnim stężeniu $0,06 \text{ mg/m}^3$ uskarżali się na skutki wynikające z podrażnienia błon śluzowych układu oddechowego, a dodatnią korelację znaleziono między stężeniem kobaltu w powietrzu a w moczu i we krwi (*Alexandersson* 1979b)
- upośledzenie funkcji płuc występowało 4 tygodnie po zakończeniu narażenia na kobalt o średnim stężeniu $0,06 \text{ mg/m}^3$ (*Alexandersson, Atterhog* 1980).
- u pracowników narażonych na kobalt o stężeniu $0,01 \text{ mg/m}^3$ podczas prac: rozdrabniania, kruszenia, polerowania i szlifowania, obserwowano zmiany w EKG, jednak autorzy nie rozpatrywali tych zmian jako zależnych od narażenia na kobalt (*Alexandersson, Atterhog* 1983).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek i stężeń letalnych związków kobaltu (Co) zamieszczono w tabeli 7. Wartość LC_{50} dla 30-minutowego narażenia inhalacyjnego szczurów na wodorowęglan kobaltu wynosi 165 mg/m^3 (*Palmer* i in. 1959). W eksperymencie, w którym chomiki narażano drogą inhalacyjną na tlenek kobaltu o stężeniu 106 mg/m^3 przez 3 h, odnotowano padnięcie jednego z czternastu zwierząt w okresie pierwszych 24 h (*Wehner, Craig* 1972). Wartości DL_{50} po podaniu dożołądkowym zależały od rodzaju podanego związku kobaltu i gatunku zwierząt poddanych eksperymentowi. Wartość DL_{50} dla szczurów rasy Wistar i Sprague Dawley wynosiła od $42,4 \text{ mg/kg}$ m.c. w przeliczeniu na kobalt (w postaci chlorku kobaltu) do 317 mg/kg m.c. kobaltu (w postaci węglanu kobaltu), (FDRL 1984a; 1984b; 1984c; *Singh, Junnarkar* 1991), a dla tlenku kobaltu(II, III) wartość DL_{50} (szczury Sprague Dawley) wynosiła $3672 \text{ mg kobaltu/kg}$ m.c. (FDRL 1984c). *Speijers* i in. (1982) ustalili wartość DL_{50} dla szczurów Wistar na poziomie 418 mg Co/kg m.c. dla chlorku kobaltu. Dla samców myszy Swiss wartość DL_{50} wyniosła od $89,3 \text{ mg Co/kg}$ m.c. (dla chlorku kobaltu) do 123 mg Co/kg m.c. (dla siarczanu), (*Singh, Junnarkar* 1991).

Tabela 7.

Wartości CL_{50} i DL_{50} związków kobaltu (Co) ustalone w doświadczeniu na zwierzętach

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartości CL_{50} lub DL_{50} ^a	Badany związek	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjna 30 min	165 mg/m ³	wodorowęglan kobaltu(II)	<i>Palmes</i> i in. 1959
Szczur	dożołądkowa	42,4 mg/kg m.c.	chlorek kobaltu(II)	FDRL 1984a;
Szczur	dożołądkowa	317 mg/kg m.c.	węglan kobaltu(II)	1984b; 1984c; <i>Singh, Junnarkar</i> 1991
Szczur	dożołądkowa	3672 mg/kg m.c.	tlenek kobaltu(II, III)	FDRL 1984c
Szczur	dożołądkowa	418 mg/kg m.c.	chlorek kobaltu(II)	<i>Speijers</i> i in. 1982
Mysz	dożołądkowa	89,3 mg/kg m.c.	chlorek kobaltu(II)	<i>Singh, Junnarkar</i> 1991
Mysz	dożołądkowa	123 mg/kg m.c.	siarczan kobaltu(II)	

^a Wartość DL_{50} w przeliczeniu na kobalt.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Narażenie inhalacyjne szczurów i myszy na siedmiowodny siarczan kobaltu o stężeniach 1,9 lub 19 mg/m³ przez 16 dni spowodowało, niezależnie od wielkości dawki, martwicę oraz zapalenie nabłonka dróg oddechowych. U narażanych szczurów w obydwu narażonych grupach rozwinęła się też martwica grasicy oraz atrofia jąder (*Bucher* i in. 1990; NTP 1991). Narażenie samców szczura (CFY) na chlorek kobaltu dożołądkowo w dawce 1,4 mg kobaltu/kg/dzień przez okres 3 tygodni z jednoczesnym narażeniem na 10-procentowy etanol i 5-procentowy roztwór cukru w wodzie do picia spowodowało uszkodzenie serca w postaci wieloogniskowych zmian (*myocytolysis*) z degeneracją włókienek mięśniowych (*Morvai* i in. 1993).

Narażenie szczurów na pył kobaltu o średnicy ziaren 20 nm o stężeniu 2,72 mg/m³ przez 5 h na dobę oraz o stężeniu 2,12 mg/m³ przez 5 h na dobę przez 4 dni spowodowało: ogniskowy przerost lub rozrost nabłonka dolnych dróg oddechowych, uszkodzenia makrofagów, obrzęk międzykomórkowy pneumocytów typu I nabłonka pęcherzyków płucnych i obrzęk międzykomórkowy pneumocytów oraz proliferację typu II nabłonka pęcherzyków płucnych (*Kyono* i in. 1992).

U szczurów (szczepu nie podano), królików doświadczalnych (szczepu nie podano) oraz psów (beagle) narażanych na kobalt – w postaci wodorowęglanu o stężeniu 9 mg Co/m³ przez 6 h na dobę, 5 dni w tygodniu, przez 3 miesiące – ujawniono skupienie komórek piankowatych (*Palmes* i in. 1959). Skupienia te były utworzone przez duże makrofagi o piankowej cytoplazmie, czemu towarzyszyło umiarkowane zwłóknienie, rozedma i rozrost okołoskrzelowej tkanki limfatycznej. Takich skupień nie obserwowano u zwierząt zabitych po 3 lub 6 miesiącach od rozpoczęcia narażenia.

U królików, które narażano drogą inhalacyjną na chlorek kobaltu o stężeniach 0,4 ÷ 2 mg/m³ (0,18 ÷ 0,91 mg Co/m³) przez okres od miesiąca do 4 miesięcy, obserwowano uszkodzenia w obrębie pęcherzyków płucnych w postaci guzkowatego skupienia typu II komórek nabłonkowych i zapalenia śródmiąższowego (*Johansson* i in. 1984; 1987; 1991; 1992).

Szczury (F344/N) i myszy (B6C3F1) narażano drogą inhalacyjną na siedmiowodny siarczan kobaltu o stężeniach: 0; 0,11; 0,38; 1,14; 3,80 lub 11,38 mg kobaltu/m³ przez 6 h na dobę, 5 dni w tygodniu, przez 13 tygodni (*Bucher* i in. 1990; NTP 1991). Zaobserwowano, że kobalt o stężeniach ≥ 0,11 mg/m³, zarówno u szczurów, jak i myszy powodował metaplastację płaskonabłonkową

(*squamous metaplasia*) w błonach śluzowych górnych dróg oddechowych. U szczurów rozwinęło się przewlekłe zapalenie krtani o stężeniach $\geq 0,38 \text{ mg/m}^3$. Narażenie myszy spowodowało ostre zapalenie nosa po narażeniu na kobalt o stężeniach $\geq 1,14 \text{ mg/m}^3$. Narażenie myszy na kobalt o stężeniu $11,38 \text{ mg/m}^3$ wywołało rozrost śródpiersiowych węzłów chłonnych i zanik jąder oraz wydłużenie cyklu rujowego u samic. Zarówno u szczurów, jak i u myszy autorzy zaobserwowali nacieki z histocytów w płucach po podobnych poziomach narażenia. Narażenie szczurów przez okres $2 \div 3$ miesięcy na kobalt w diecie (siarczan) lub wodzie do picia (chlorek) w dawkach $26 \div 30,2 \text{ mg Co/kg m.c./dzień}$ spowodowało wzrost masy serca i zwyrodnieniowe uszkodzenie mięśnia sercowego (Grice i in. 1969; Domingo i in. 1984). U szczurów narażanych na kobalt (siarczan) w diecie ($8,4 \text{ mg Co/kg m.c.}$ dziennie przez 24 tygodnie) stwierdzono zmniejszenie poziomów aktywności takich enzymów sercowych, jak: manganowa dysmutaza ponadtlenkowa, bursztynianowa oksydaza cytochromu c, NADH reduktaza cytochromu c i oksydaza cytochromu c oraz redukcja mitochondrialnej syntezy ATP (Clyne i in. 2001). Narażenie szczurów na kobalt (chlorek kobaltu) w dawce $10 \div 18 \text{ mg Co/kg m.c.}$ dziennie przez okres $4 \div 5$ miesięcy spowodowało uszkodzenie kanalików proksymalnych w nerkach (Holly 1955; Murdock 1959).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

U dwudziestu sześciu pracowników zawodowo narażonych na: kobalt, chrom, nikiel i żelazo, stwierdzono zwiększoną wymianę chromatyd siostrzanych, które korelowały z narażeniem na metale oraz paleniem przez tych pracowników papierosów (Gennart i in. 1993).

De Boeck i in. (2000) wykonali test kometowy na limfocytach pobranych od niepalących pracowników zawodowo narażonych na kobalt lub pyły metali i nie zaobserwowali żadnych znaczących skutków narażenia. Na podstawie otrzymanych wyników potwierdzono jedynie pozytywną korelację między narażeniem na metal a zwiększonym występowaniem mikrojąder tylko u osób palących.

Hengstler i in. (2003) wykonali badania liczby pęknięć pojedynczej nici DNA w jednojądrowych komórkach krwi u 78 pracowników zawodowo narażonych na kobalt (o średnim stężeniu w powietrzu $0 \div 10 \text{ } \mu\text{g Co/m}^3$), kadmu ($0,05 \div 138 \text{ } \mu\text{g Cd/m}^3$) i ołowiu ($0 \div 125 \text{ } \mu\text{g Pb/m}^3$), porównany z 22 nienarażanymi pracownikami. Nieparametryczna analiza korelacji wykazała znaczącą zależność między uszkodzeniem pojedynczej nici DNA a narażeniem na kobalt ($P < 0,001$; $r = 0,401$) i kadm ($P < 0,001$; $r = 0,371$).

W piśmiennictwie światowym nie ma danych dotyczących skutków genotoksycznych u zwierząt narażanych inhalacyjnie. Po jednokrotnej dożołądkowej dawce kobaltu (chlorek): 0; 4,96; 9,92 lub $19,8 \text{ mg Co/kg m.c.}$ u samców myszy Swiss wystąpił skorelowany z dawką procentowy wzrost pęknięć i aberracji chromosomów w komórkach szpiku kostnego (Palit i in. 1991a; 1991b; 1991c; 1991d). Pojedyncze dootrzewnowe podanie kobaltu (chlorek) w dawkach: 6,19; 12,4 lub $22,3 \text{ mg Co/kg m.c.}$ spowodowało u myszy BALB/c wzrost liczby mikrojąder po 30 h (Suzuki i in. 1993). U szczurów F344, którym podano dootrzewnowo dawki 3 lub 6 mg/kg m.c. kobaltu, stwierdzono wzrost poziomu uszkodzeń DNA w: wątrobie, nerce i płucach, po 2 i 10 dniach po narażeniu (Kasprzak i in. 1994).

Związki kobaltu na 2. stopniu utlenienia wykazywały przeważnie negatywne wyniki w testach mutagennych prowadzonych na *Salmonelli* Typhimurium, *Escherichia coli* i drożdżach oraz słabo pozytywne wyniki w testach na *Bacillus subtilis* (Kanematsu i in. 1980; Tso, Fung 1981; Fukunaga i in. 1982; Singh 1983; Arlauskas i in. 1985; Kharab, Singh 1985; Ogawa i in. 1986).

Jedyne pozytywne wyniki dla kobaltu(II) odnotowano w testach na *Salmonelli* Typhimurium TA100 z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej S9 (NTP 1998). Testy na *Salmonelli* Typhimurium TA98 i TA1535 były negatywne. Związki kobaltu(II) spowodowały genetyczne zmiany u *S. cerevisiae* (Fukunaga i in. 1982; Singh 1983; Kharab, Singh 1985). Związki kobaltu +3 dały pozytywny wynik w układach z *S. Typhimurium* i *E. coli* (Schultz i in. 1982).

W badaniach na komórkach ssaków związki kobaltu i sam metal w testach wykazywały skutki klastogenne w komórkach ssaków (w tym ludzkich limfocytach), (Malarz, Howard 1982; Hamilton-Koch i in. 1986; Anard i in. 1997), transformacje w komórkach chomika (Costa i in. 1982), wymianę chromatyd siostrzanych w komórkach limfocytów ludzkich (Andersen 1983) oraz formowanie mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy (Suzuki i in. 1993), ludzkich limfocytach (Capomazza, Botta 1991; Olivero i in. 1995; van Goethem i in. 1997) i pneumocytach typu II u szczura (De Boeck i in. 2003). Wykazano działanie genotoksyczne cząstek sproszkowanego kobaltu w warunkach in vitro na ludzkie monocyty krwi obwodowej (Anard i in. 1997; van Goethem i in. 1997; De Boeck i in. 1998; 2003).

W badaniach przeprowadzonych przez NTP nad rakotwórczością siedmiowodnego siarczanu kobaltu po narażeniu inhalacyjnym na myszach (B6C3F1) dokonano oceny częstości mutacji K-ras w nowotworach płuca. Większa częstość transwersji G do T (5/9; 55%) była zaobserwowana w kodonie 12 z K-ras w porównaniu do grupy kontrolnej (0/1) i kontroli historycznej (1/24). Transwersja G do T jest wspólną cechą zmian DNA związanych z działaniem aktywnych form tlenu. Działanie to jest dowodem na uszkodzanie DNA przez siedmiowodny siarczan kobaltu wywołujący stres oksydacyjny (NTP 1998; Bucher i in. 1999).

Działanie rakotwórcze na ludzi

Za wynik narażenia zawodowego na kobalt metaliczny (Co) często przyjmuje się objawy przewlekłych zatruc wykrywanych w badaniach lekarskich oraz badaniach epidemiologicznych wykonywanych w przemyśle, głównie w zakładach wytwarzających twarde metale i spiekających węgliki metali (NIOSH 1981). Jednakże narażenie na pojedyncze substancje w warunkach przemysłowych występuje bardzo rzadko. Podobnie jest w przypadku kobaltu. Większość prac opisujących wyniki badań pracowników narażonych na kobalt zawiera informacje o równoczesnym występowaniu innych substancji w powietrzu, głównie: węgla wolframu, niklu, chromu, żelaza, wanadu, molibdenu, a także związków arsenu (Barborik 1966; NIOSH 1981). Powstający w tych warunkach zespół chorobowy, definiowany w literaturze anglosakiej jako „hard metal disease” ma następujące cechy: w pierwszym okresie narażenia pracownicy cierpią na kaszel i odczuwają trudności oddechowe. Po dłuższym, rzędu kilku lat narażeniu, obserwuje się postępujące zwłóknienie w płucach stwierdzone radiologicznie oraz zmniejszoną pojemność płuc stwierdzoną spirometrycznie (Miller i in. 1953). Ponadto występują: przewlekłe zapalenia oskrzeli i płuc (Barborik 1966; Miller i in. 1953), bóle w jamie brzusznej, powiększenie wątroby i śledziony (NIOSH 1981), zmiany w obrazie krwi, obniżenie ciśnienia krwi, częstoskurcz serca, czerwienica (Barborik 1967; NIOSH 1981) oraz zmiany skórne (Fischer, Rystedt 1983; Rystedt, Fischer 1983).

Wytwarzanie „materiałów twardych” opiera się na metalurgii proszkowej wykorzystującej głównie wolfram i węgiel (węgiel wolframu) oraz małe ilości kilku innych związków metali (np. węgiel tytanu, niobu i tantalu) oraz kobaltu jako czynnika wiążącego.

Dokonano analizy śmiertelności w populacjach osób zatrudnionych przy produkcji metali twardych. Hogstedt i Alexandersson (1990) przeanalizowali grupę 3163 mężczyzn narażonych zawodowo co najmniej rok w fabrykach w Szwecji w latach 1940-1982 na podstawie danych z lat 1951-1982. Narażenie pracowników obejmowało oprócz kobaltu, również niewielkie ilości innych metali, łącznie z węglikiem wolframu. Wskaźnik SMR (*standarized mortality ratio*) dla raka płuc wy-

niósł 1,34 (95% CI = 0,77 ÷ 2,13), a wskaźnik *SMR* dla wszystkich przyczyn zgonów był nieznacznie mniejszy od jedności. Pośród pracowników z ponad 10-letnim stażem pracy i ponad 20-letnim odstępem czasu od pierwszego narażenia, odnotowano znaczący wzrost śmiertelności z powodu raka płuc (*SMR* = 2,78; 95% CI = 1,11 ÷ 5,72). Liczba osób palących wśród pracowników była porównywalna z odsetkiem palaczy w populacji generalnej.

Lasfargues i in. (1994) przeprowadzili badania nad umieralnością w populacji liczącej 709 mężczyzn zatrudnionych co najmniej przez rok przy produkcji „materiałów twardych” w centralnej Francji. Analizą objęto lata 1956-1989. Badani zostali podzieleni na grupy, w których uwzględniono poziom kobaltu w moczu oraz rodzaj pyłu, na jaki byli narażeni w 1983 r. Ogólnie śmiertelność wśród badanych pracowników nie różniła się od śmiertelności oczekiwanej (*SMR* = 1,05; 95% CI = 0,82 ÷ 1,31). Śmiertelność z powodu raka płuc była podwyższona (*SMR* = 2,13; 95% CI = 1,02 ÷ 3,93), a najwyższy standaryzowany wskaźnik umieralności odnotowano w grupie narażonej na kobalt o najwyższym stężeniu w powietrzu (*SMR* = 5,03; 95% CI = 1,85 ÷ 10,95).

Badania nad wzrostem śmiertelności z powodu nowotworów płuc w grupie francuskich pracowników kontynuował *Moulin* i in. (1998). Badaniami mającymi ocenić potencjalne ryzyko raka płuc powiązanych z narażeniem zawodowym na kobalt i węglík wolframu objęto 5777 mężczyzn i 1682 kobiety (7459 pracowników) w dziesięciu fabrykach. Pracownicy objęci badaniem pracowali co najmniej trzy miesiące albo rok, w przypadku osób objętych wcześniejszymi badaniami przeprowadzonymi przez *Lasfargues* i in. (1994). Badania objęły okres między 1968 a 1991 r. Losy 1131 pracowników nie zostały wyjaśnione (15% populacji narażonej). Całkowity standaryzowany wskaźnik umieralności wyniósł 0,93, podczas gdy wskaźnik *SMR* dla raka płuc wyniósł 1,30 (95% CI = 1,00 ÷ 1,66). Sześćdziesiąt jeden z 63 przypadków zgonów z powodu raka płuc w populacji narażonej zostało objęte badaniami kliniczno-kontrolnymi. Analiza została oparta na podziale na 320 okresów pracy oraz intensywności narażenia podzielonej na 10 grup (0 ÷ 9). Dane na temat palenia tytoniu dostępne były w 80% przypadków. Iloraz szans dla pracowników narażonych na kobalt i węglík wolframu wynosił 1,93 (95% CI = 1,03 ÷ 3,62) dla poziomów narażenia 2. ÷ 9. w stosunku do grup narażonych na poziomie 0 ÷ 1. Iloraz szans dla łącznego narażenia na kobalt i węglík wolframu wzrastał w miarę wydłużenia czasu trwania narażenia i zwiększenia dawki skumulowanej. Weryfikacja danych pod kątem narażenia na znane lub przypuszczalne kancerogeny oraz palenie papierosów nie miała wpływu na wyniki końcowe.

Wild i in. (2000) kontynuowali badania na grupie pracowników z największej fabryki objętej wcześniejszymi badaniami, przeprowadzonymi przez *Moulin* i in. (1998). Autorzy podzielili pracowników na te same grupy, ze względu na narażenie jak *Moulin* i in. (1998), lecz do analizy wykorzystali bardziej szczegółowe dane. Dla populacji zatrudnionej w fabryce w latach 1968-1992 wskaźnik *SMR* wyniósł 1,02 (95% CI = 0,92 ÷ 1,13), dla raka płuc wynosił dla całej narażonej populacji 1,70 (95% CI = 1,24 ÷ 2,26). Wskaźnik *SMR* dla raka płuc u pracowników z grup narażenia 2. i większych wyniósł 2,02 (95% CI = 1,32 ÷ 2,96). W modelu regresji Poissona uwzględniającym palenie i inne zawodowe czynniki rakotwórcze, ryzyko dla raka płuc wzrastało z czasem trwania narażenia u osób narażonych na kobalt i wolfram przed ich spiekaniem. Autorzy nie odnotowali zwiększonego ryzyka u osób narażonych na pyły spieku.

Moulin i in. (1993) przeanalizowali populację 1148 pracowników zakładu produkującego kobalt i sód na drodze elektrochemicznej, kontynuując wcześniejsze badania przeprowadzone przez *Mur* i in. (1987). Analizie poddano dane dotyczące wszystkich pracowników zatrudnionych minimum rok w okresie między 1950 a 1980 r. rozszerzone w późniejszym okresie do 1988 r. Z powodu trudności w ustaleniu losów pracowników niebędących obywatelami Francji, analiza została zawężona do 870 pracowników (brak danych dotyczył 24% narażonych). Wskaźnik *SMR* dla wszystkich przyczyn zgonu wyniósł 0,95 (95% CI = 0,78 ÷ 1,26). Wskaźnik *SMR* dla raka płuc wyniósł 1,16 (95% CI = 0,24 ÷ 3,40) wśród pracowników zatrudnionych wyłącznie przy produkcji

kobaltu i 1,18 (95% CI = 0,32 ÷ 3,03) wśród pracowników kiedykolwiek zatrudnionych przy produkcji kobaltu.

Tüchsen i in. (1996) nie znaleźli dowodu zwiększonego ryzyka zapadalności na raka płuc wśród populacji 874 kobiet zawodowo narażonych na spinel (glinian kobaltu) w dwu fabrykach porcelany w Danii w porównaniu do ryzyka oczekiwanego dla generalnej populacji Duneck.

Działanie rakotwórcze na zwierzętach

Badania działania rakotwórczego kobaltu (Co) po narażeniu inhalacyjnym myszy zostały przeprowadzone przez NTP (NTP 1998; Bucher i in. 1999). Grupy 50 samców i 50 samic myszy B6C3F1 narażano na siedmiowodny siarczan kobaltu o stężeniach: 0; 0,3; 1; 3 lub 10 mg/m³ przez 6 h na dobę, 5 dni w tygodniu, w ciągu 105 tygodni. Stężenia w przeliczeniu na kobalt wynosiły odpowiednio: 0; 0,11; 0,38; 1,14 lub 3,80 mg/m³. Średni przyrost masy ciała uległ zwiększeniu u wszystkich narażanych samic i zwiększeniu tylko w grupie samców w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie odnotowano wpływu wielkości narażenia na liczbę padłych zwierząt w zależności od wielkości dawki, natomiast we wszystkich narażanych grupach samców i samic wystąpił zależny od wielkości dawki wzrost liczby osobników, u których wystąpiły łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe obejmujące pęcherzyki płucne oraz oskrzela. U samców w miarę wzrostu wielkości dawek liczba osobników z nowotworami wynosiła odpowiednio: 11/50, 14/50, 19/50 i 28/50, a u samic: 4/50, 7/50, 13/50 i 18/50 odpowiednio dla stężeń: 0,11; 0,38; 1,14 i 3,80 mg/m³ w przeliczeniu na kobalt. Nie stwierdzono zmian nowotworowych w innych tkankach.

W podobnym badaniu przeprowadzonym przez NTP na szczurach (dawki i czas narażenia takie same jak w przypadku narażenia myszy) nie odnotowano wpływu narażenia na średnie masy ciała oraz liczbę zwierząt, które padły (NTP 1998; Bucher i in. 1999). Autorzy wykazali korelację między wielkością narażenia a wzrostem zapadalności na nowotwory łagodne i złośliwe pęcherzyków płucnych i oskrzeli w grupie samców i samic oraz korelację między wielkością narażenia a zmianami łagodnymi i złośliwymi przyzwojowymi (*pheochromocytomas*) u samic. Zmiany nowotworowe (łagodne i złośliwe) pęcherzyków płucnych i oskrzeli wystąpiły u: 1/50, 4/50, 4/48 i 7/50 samców oraz u: 0/50, 3/49, 16/50 i 16/50 samic.

U pewnej liczby szczurów wystąpiły nowotwory płaskonabłonkowe pęcherzyków płucnych i oskrzeli. Ponadto u samic wystąpiły, zgodnie ze wzrostem stężeń, łagodne i złośliwe guzy chromochłonne rdzenia nadnerczy u: 2/48, 1/49, 4/50 i 10/48, natomiast u samców wystąpiły łagodne i złośliwe guzy chromochłonne rdzenia nadnerczy u: 15/50, 19/50, 25/50 i 20/50, odpowiednio po narażeniu na kobalt o stężeniach: 0,11; 0,38; 1,14 lub 3,8 mg/m³. Guzy chromochłonne rdzenia nadnerczy są częstym spontanicznym nowotworem u samców szczurów rasy Fischer F344/N, natomiast u samic nowotwór ten jest rzadko spotykany. Nie zaobserwowano zwiększenia liczby nowotworów w innych tkankach.

W NTP badania nad rakotwórczością narażenia na kobalt zakończono stwierdzeniem istnienia niepełnego dowodu rakotwórczości kobaltu u samców szczura i pełnym dowodem rakotwórczości związku u samic szczura. Wyniki obu badań przeprowadzonych przez NTP pozwalają wnioskować, że kobalt należy do związków o udowodnionym działaniu rakotwórczym na zwierzęta doświadczalne.

W dostępnym piśmiennictwie ukazały się ponadto wyniki badań kilku innych doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych ukierunkowanych na działanie kancerogenne kobaltu, jednak nie zostały one uwzględnione w tym opracowaniu, gdyż badane substancje zawierały znaczne ilości innych metali (Wehner i in. 1977; Steinhoff, Mohr 1991; Heath 1954; 1956; 1960; Heath i in. 1971; Swanson i in. 1973; Heath, Daniel 1962; Meachim i in. 1982; 1986).

Przeprowadzono także badanie działania rakotwórczego metalicznego kobaltu, podawanego zwierzętom doświadczalnym w postaci proszku. *Vollmann* (1938) wprowadził proszek metalicznego kobaltu pod skórę w okolicy pachwinowej 35 królikom (wielkości dawki nie podano). Po 3 latach od implantacji u badanych zwierząt nie odnotowano żadnych zmian. Dalsza obserwacja narażonych zwierząt zakończyła się ujawnieniem po 6 latach dwóch przypadków mięsaka w miejscu wszczepiania (*Schinz, Uehlinger* 1942).

Jasmin i Riopelle (1976) wstrzyknęli grupie 20 i 18 samic szczura (Sprague-Dawley) 5 mg metalicznego proszku kobaltu i (odpowiednio) sproszkowanego siarczku kobaltu do bieguna prawej nerki. Po 12 miesiącach od podania zwierzęta zostały uśmiercone. Analiza histopatologiczna nie ujawniła żadnych zmian nowotworowych u narażonych zwierząt.

W IARC zakwalifikowano kobalt i jego związki nieorganiczne do grupy 2B – związków o udowodnionym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieudowodnionym działaniu rakotwórczym na ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W doświadczeniach przeprowadzonych na szczurach, zwierzętom podawano dawki $13,3 \div 58,9$ mg/kg m.c. chlorku kobaltu dziennie przez $2 \div 3$ miesiące w wodzie do picia lub paszy (*Nation*, in. 1983; *Domingo* i in. 1984; *Corrier* i in. 1985; *Mollenhauer* i in. 1985; *Pedigo* i in. 1988; *Pedigo, Vernon* 1993), natomiast myszom podano dawkę 43,4 mg/kg m.c. chlorku kobaltu dziennie przez 13 tygodni w wodzie do picia. U obu gatunków wykryto liczne przypadki atrofii i degeneracji jąder (*Anderson* i in. 1992; 1993).

W badaniach opisanych przez *Elbetieha* i in. (2004) dojrzałe płciowo samce myszy, którym podano chlorek kobaltu o stężeniach: 200; 400 lub 800 mg/l w wodzie do picia przez 12 tygodni, skojarzono z nienarażonymi samicami. Liczba udanych zapłodnień była znamienne mniejsza w grupach samców otrzymujących chlorek kobaltu o stężeniach 400 lub 800 mg/l, co odpowiada dziennej dawce $46,91 \pm 4,78$ lub $93,01 \pm 6,76$ mg/kg m.c. Liczba żywych płodów była mniejsza u wszystkich samic zapłodnionych przez samce z grup narażonych. W grupie samców pijących wodę o stężeniu 800 mg/l chlorku kobaltu odnotowano bezwzględne zmniejszenie masy najądrza oraz znaczne zmniejszenie względnej i bezwzględnej masy jąder u samców z dwóch grup o największym narażeniu (400 i 800 mg/l). We wszystkich badanych grupach zmniejszyła się liczba plemników w płynie nasiennym, przy czym w grupach otrzymujących związek o większym stężeniu w wodzie do picia odnotowano zmniejszenie liczby plemników. Uszkodzenia jąder manifestowane były: przerostem śródmiąższowym komórek Leydiga, przeciążeniem naczyń krwionośnych, degeneracją spermatogoniów oraz martwicą kanalików plemnikotwórczych i tkanki śródmiąższowej.

W badaniach na myszach B6C3F1 narażonych drogą inhalacyjną na siedmiowodny siarczan kobaltu o stężeniach: 0; 0,3; 1; 3; 10 lub 30 mg/m³ (w przeliczeniu na kobalt: 0; 0,11; 0,38; 1,14; 3,80 lub 11,38 mg/m³) 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 13 tygodni, obserwowano przypadki atrofii jąder u samców i wydłużenie fazy rujowej u samic narażonych na związek o największym stężeniu. Ruchliwość plemników była zmniejszona u samców narażonych na kobalt o stężeniu 3 mg/m³ lub większym. U samców narażonych na związek o największym stężeniu zaobserwowano również zmniejszenie masy jąder i najądrzy (*Bucher* i in. 1990; NTP 1991).

Podanie dożołądkowe dawek 5,4 lub 21,8 mg Co/kg m.c. dziennie chlorku kobaltu samicom szczurów od 14. dnia ciąży do 21. dnia laktacji spowodowało u nowo narodzonych zwierząt zmniejszenie długości ciała oraz zmniejszenie odsetka zwierząt, które przeżyły. Skutki te występowały jedynie u zwierząt, których u matek występowały objawy działania toksycznego kobaltu:

zmniejszenie masy ciała i spożycia paszy oraz zmiany parametrów hematologicznych. Autorzy nie odnotowali żadnych skutków teratogennych wywołanych podaniem kobaltu (Domingo i in. 1985).

W innych badaniach, w których ciężarnym samicom szczura podawano dziennie dawki $0 \div 38$ mg Co/kg m.c. kobaltu (siarczynu), nie wykazano zwiększonej liczby uszkodzonych płodów, wpływu na masę samic, przeciętną liczebność miotu oraz masę noworodków i łożysk. Stwierdzono pozytywną korelację między wielkością narażenia a odsetkiem płodów wykazujących zmniejszoną masę ciała (Szakmary i in. 2001).

W badaniach przeprowadzonych przez Paternain i in. (1988) nie znaleziono żadnych skutków szkodliwych w postaci zmniejszenia masy urodzeniowej czy zmniejszenia liczebności miotów u szczurów narażonych na dawkę 24,8 mg Co/kg m.c. dziennie kobaltu (chlorek kobaltu) między 6. ÷ 15. dniem ciąży. Narażenie ciężarnych samic myszy na dawkę 19 mg/kg m.c. kobaltu (siarczynu) dziennie nie miało wpływu na: liczebność miotu, straty postimplantacyjne oraz masę urodzeniową myszy i łożysk (Szakmary i in. 2001).

Narażenie królików na dawki powyżej 38 mg/kg m.c. kobaltu (siarczynu) dziennie spowodowało padnięcie matek i zniszczenie embrionów. Po dawce 7,6 mg Co/kg m.c./dzień u królików wzrosła liczba zwierząt, które padły, a także resorpcja embrionów oraz liczba płodów ze zmniejszoną masą ciała (Szakmary i in. 2001).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Kobalt (Co) i jego związki nieorganiczne są wchłaniane głównie w drogach oddechowych i w przewodzie pokarmowym. W środowisku pracy wchłanianie w drogach oddechowych zależy od wdychanych cząstek i ich rozpuszczalności.

Wdychane cząstki kobaltu ulegają deponowaniu w górnych i dolnych odcinkach układu oddechowego (Casarett, Doull 1986). Wymiar cząstki jest podstawowym czynnikiem określającym miejsce deponowania cząsteczek kobaltu. Cząstki duże (średnica $> 2 \mu\text{m}$) deponują się w wyższych odcinkach dróg oddechowych. Mniejsze cząstki są deponowane w dolnych odcinkach dróg oddechowych. Ilość zdeponowanego w płucach tlenu kobaltu u ludzi zmienia się w przybliżeniu od 50% z wdychanej dawki dla cząstek o średnicy średniej geometrycznej $0,8 \mu\text{m}$ do, w przybliżeniu, 75% dla cząstek o średnicy średniej geometrycznej $1,7 \mu\text{m}$ (Foster i in. 1989).

Na podstawie wyników badań wykonanych u ludzi z wykorzystaniem tlenu kobaltu znakowanego izotopem ^{57}Co (Bailey i in. 1989) wykazano, że kobalt zawarty w cząstkach zdeponowanych w drogach oddechowych może być wchłonięty do krwi albo mechanicznie przeniesiony do jamy ustnej przez nabłonek migawkowy drzewa oskrzelowego i następnie połknięty. Cząstki duże ($> 2 \mu\text{m}$), które są deponowane w wyższych partiach układu oddechowego, częściej ulegają połknięciu. Mniejsze cząstki, które deponują się w niższych partiach układu oddechowego, zwykle ulegają fagocytozie przez makrofagi. Stosunek cząstek ulegających fagocytozie do przemieszczanych do układu pokarmowego u ludzi wynosi 5:1 dla cząstek o średnicy $0,8 \div 1,7 \mu\text{m}$ (Foster i in. 1989).

Na podstawie wyników badań na chomikach wykazano, że jedynie $0,3 \div 1,1\%$ wdychanej ilości tlenu kobaltu ulega zdeponowaniu w płucach niezależnie od czasu narażenia. W badaniu tym chomiki (samce) narażano na pyły tlenu kobaltu o wymiarach ziaren $1,6 \div 2,6 \mu\text{m}$ 3 h dziennie przez pięć dni w tygodniu w ciągu 3 tygodni (jedna grupa zwierząt) i 3 miesięcy (druga grupa zwierząt), (Wehner, Craig 1972).

Wykazano także znaczące różnice indywidualne w wydajności wchłaniania kobaltu drogą pokarmową. Wchłanianie kobaltu w układzie pokarmowym u ludzi waha się od 18 do 97% podanej dawki, w zależności od chemicznej struktury kobaltu i jego dawki oraz stanu odżywienia i stosowanej diety (*Harp, Scoular 1952; Valberg i in. 1969; Sorbie i in. 1971; Smith i in. 1972*). Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na ochotnikach, którym podawano chlorek kobaltu, wykazano, że wydajność absorpcji z układu pokarmowego waha się od 5 do ponad 20% dla dawek $1\mu\text{g} \div 1,2\text{ mg}$ kobaltu (*Smith i in. 1972*). Wchłanianie kobaltu było zwiększone u osób, które wykazywały niedobory żelaza ($31 \div 71\%$ absorpcji w stosunku do $18 \div 44\%$ u osób zdrowych), (*Valberg i in. 1969; Sorbie i in. 1971*).

W badaniach przeprowadzonych na szczurach rozpuszczalny chlorek kobaltu był absorbowany w $13 \div 34\%$, podczas gdy nierozpuszczalne tlenki kobaltu były absorbowane tylko w $1 \div 3\%$ dawki (*Taylor 1962; Barnaby i in. 1968; Schade i in. 1970; Hollins, McCullough 1971; Bailey i in. 1989; Collier i in. 1989; Patrick i in. 1989; Kirchgessner i in. 1994; Ayala-Fierro i in. 1999*). *Bailey i in. (1989)* stwierdzili, że wymiar cząstki nie wpływał na absorpcję w układzie pokarmowym u takich zwierząt, jak: pawiany, króliki doświadczalne, szczury (HMT, F-344), chomiki oraz myszy (CBA/H).

Na podstawie wyników badań na szczurach stwierdzono, że chlorek kobaltu (znakowany ^{58}Co) w kompleksach z: histydyną, lizyną, glicyloglicyną, EDTA, kazeiną albo glicyną był wchłaniany w mniejszym stopniu niż wolny chlorek kobaltu (*Taylor 1962*). Podawanie chlorku kobaltu łącznie z mlekiem krowy powodowało zwiększenie wchłaniania związku w układzie pokarmowym (około 40%), (*Taylor 1962*).

Rozpuszczalne w wodzie związki kobaltu wchłaniają się z większą wydajnością niż związki nierozpuszczalne (*Kinoshita, Fujita 1972; Inaba i in. 1980; Deka i in. 1981; Firriolo i in. 1999*). Podobnie jak u ludzi, niedobór żelaza u zwierząt powodował zwiększone wchłanianie kobaltu, podczas gdy jednoczesne podanie kobaltu i żelaza powodowało zmniejszenie wchłaniania (*Schade i in. 1970; Reuber i in. 1994*). Odnotowano również zmniejszenie wydajności wchłaniania kobaltu ze wzrostem podanej dawki (*Houk i in. 1946; Taylor 1962; Kirchgessner i in. 1994*). U młodych szczurów i świnek morskich (w wieku od jednego dnia do 60 dni życia) wydajność wchłaniania była od ponad 3- do 15-krotnie większa niż wydajność wchłaniania u dorosłych osobników (w wieku od 200 do ponad 200 dni życia), (*Naylor, Harrison 1995*). Wchłanianie rozpuszczalnych związków kobaltu było większe w przypadku szczurów ($13 \div 34\%$) niż krów ($1 \div 2\%$) czy świnek morskich ($4 \div 5\%$), (*Taylor 1962; Barnaby i in. 1968; Schade i in. 1970; Hollins, McCullough 1971; van Bruwaene i in. 1984; Bailey i in. 1989; Kirchgessner i in. 1994; Naylor, Harrison 1995; Ayala-Fierro i in. 1999*).

Rozmieszczenie

Kobalt (Co) jest uważany za pierwiastek niezbędny w organizmie (komponent witaminy B12). Jego obecność można stwierdzić w większości takich tkanek, jak: mięśnie, płuca, węzły chłonne, serce, skóra, kości, włosy, żołądek, mózg, sok trzustkowy, nerki, osocze, pęcherz moczowy i wątroba (najwyższe poziomy stwierdzono u osób nienarażonych zawodowo), (*Forbes i in. 1954; Yamagata i in. 1962; Yukawa i in. 1980; Teraoka 1981; Collecchi i in. 1986; Ishihara i in. 1987; Hewitt 1988; Muramatsu, Parr 1988*). Całkowita zawartość kobaltu w organizmie ludzi jest szacowana na $1,1 \div 1,5\text{ mg}$, a z tego na wątrobę przypada $0,11\text{ mg}$ (*Yamagata i in. 1962; ICRP 1979*).

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących dystrybucji kobaltu u ludzi po narażeniu drogą pokarmową. Z przeprowadzonych badań na zwierzętach doświadczalnych wynika, że jest on deponowany głównie w wątrobie (*Simesen 1939; Greenberg i in. 1943; Ayala-Fierro i in. 1999*). Część podanej dawki znaleziono w: nerkach, sercu, żołądku i jelitach (*Simesen 1939*;

Persson i in. 1992; Ayala-Fierro i in. 1999). Narażenie na kobalt drogą dożołądkową ciężarnych samic szczura spowodowało zależny od wielkości dawki wzrost poziomu kobaltu we krwi embrionalnej oraz płynie owodniowym (Szakmary i in. 2001). Przewlekłe narażenie szczurów drogą dożołądkową spowodowało znaczące zwiększenie poziomu kobaltu w: wątrobie, nerce, mięśniach, mózgu i jądrach (Barnaby i in. 1968; Thomas i in. 1976; Bourg i in. 1985).

U osób zawodowo narażonych na kobalt drogą inhalacyjną odnotowano znacząco wyższe poziomy tego metalu w wycinkach pośmiertnych płuc, w porównaniu do osób nienarażonych. Wysokie poziomy kobaltu odnotowano u pracowników: przemysłu metalurgicznego, hut miedzi oraz u górników zawodowo narażonych na pyły kobaltu (Teraoka 1981; Hillerdal, Hartung 1983; Gerhardsson i in. 1984; Hewitt 1988). U pracowników zajmujących się wytopem miedzi nie odnotowano wzrostu poziomu kobaltu w wątrobie ani w nerkach w porównaniu do osób nienarażonych (Gerhardsson i in. 1984). Jednak u metalurgów odnotowano podwyższone poziomy kobaltu w: węzłach chłonnych, wątrobie, śledzionie i nerkach (Teraoka 1981; Hillerdal, Hartung 1983).

Dystrybucja kobaltu w tkankach zwierząt doświadczalnych jest podobna do obserwowanej u ludzi. Po narażeniu inhalacyjnym wyraźnie wzrosły poziomy tego pierwiastka w płucach (Barnes i in. 1976; Brune i in. 1980; Kreyling i in. 1986; Patrick i in. 1989; Talbot, Morgan 1989; Collier i in. 1991; Kyono i in. 1992). Histopatologiczna analiza tkanki płucnej ujawniła, że cząstki kobaltu były zlokalizowane w makrofagach w granicach ściany oskrzeli albo w bliskiej odległości od nich (Brune i in. 1980). Podwyższone poziomy kobaltu odnotowano również w: wątrobie, nerce, tchawicy, śledzionie, kościach i sercu, z najwyższymi poziomami w wątrobie i nerce (Wehner, Craig 1972; Kerfoot 1975; Barnes i in. 1976; Brune i in. 1980; Kreyling i in. 1986).

W eksperymencie, w którym dwóm ochotnikom podano drogą dożylną znakowany chlorek kobaltu ($^{55}\text{CoCl}_2$ i $^{56}\text{CoCl}_2$), najwyższe poziom radioaktywności stwierdzono w wątrobie i nerkach (Jansen i in. 1996). W badaniach na szczurach, którym podano $^{57}\text{CoCl}_2$ drogą dożylną, zawartość kobaltu po 2 h od podania wynosiła: w wątrobie 22,8% podanej dawki, w nerkach 10,2% podanej dawki i w jelitach 3,16% podanej dawki (Gregus, Klaassen 1986). U szczurów po dosercowym podaniu azotanu kobaltu rozmieszczenie chlorku kobaltu w narządach było podobne i wynosiło: 29% podanej dawki w wątrobie, 10% w nerkach i 4,6% w jelitach (Patrick i in. 1989). W badaniach na szczurach, którym drogą dożylną podano znakowany chlorek kobaltu ($^{60}\text{CoCl}_2$), zbadano poziomy kobaltu po upływie 100 dni od podania związku i stwierdzono najwyższe poziomy w śledzionie, a następnie w sercu i kościach (Thomas i in. 1976). W wątrobie i w nerkach, początkowe poziomy radioaktywności po podaniu kobaltu były najwyższe, natomiast po upływie 100 dni od narażenia nie odnotowano znacząco wyższych poziomów tego pierwiastka.

Wydalenie

Po inhalacyjnym narażeniu ludzi na kobalt (Co) w postaci nierozpuszczalnych związków eliminacja kobaltu z płuc przebiegała w trzech fazach. Faza pierwsza to śluzowo-rzęskowe oczyszczenie z cząstek zdeponowanych w obrębie oskrzeli z czasem połowicznego zaniku wynoszącym od 2 do 44 h (Apostoli i in. 1994; Mosconi i in. 1994). Za drugą fazę oczyszczania płuc były odpowiedzialne makrofagi fagocytyjące cząstki zawierające kobalt. Okres połowicznego zaniku w tej fazie wynosił około 10 ÷ 78 dni (Beleznay, Osvay 1994; Mosconi i in. 1994). Trzecia faza obejmowała długoterminowe oczyszczanie płuc z okresem połowicznego zaniku szacowanym na kilka lat (Newton, Rundo 1971; Bailey i in. 1989; Beleznay, Osvay 1994; Mosconi i in. 1994).

Na podstawie wyników badań z udziałem ochotników narażonych na areozol zawierający znakowany tlenek kobaltu (^{57}Co) stwierdzono, że z początkowo zaabsorbowanej dawki tlenu kobaltu po upływie 6 miesięcy od narażenia nadal 40% dawki znajdowało się w płucach (Foster i in. 1989). W pierwszym tygodniu po narażeniu 17% z początkowej dawki zostało wyeliminowane z płuc, z czego 90% zostało przeniesione mechanicznie do przewodu pokarmowego i wydalone z kałem. Do 6 miesięcy od narażenia 33% z początkowej dawki w płucach zostało wydalone z moczem, a 28% z kałem. Wydalanie z moczem zwiększało się wraz z upływem czasu, jaki następował po narażeniu. Rozmiar cząstki miał zasadniczy wpływ na eliminację kobaltu, ponieważ więcej kobaltu jest mechanicznie usuwane do układu pokarmowego, kiedy cząstki są większe (Bailey i in. 1989; Foster i in. 1989).

Dane na temat eliminacji kobaltu u zwierząt wskazują, że rozpuszczalność związków kobaltu ma decydujące znaczenie, jeśli chodzi o czas połowicznego zaniku. Na przykład, bardziej rozpuszczalny tlenek kobaltu(II) jest usuwany z płuc w szybszym tempie niż mniej rozpuszczalny tlenek kobaltu(II, III), (Barnes i in. 1976; Kreyling 1984). Rozpuszczalne związki kobaltu są wchłaniane do krwi w szybszym tempie niż mniej rozpuszczalne związki i wydalone z moczem oraz kałem (Barnes i in. 1976). Szybkość wydalania z moczem wydaje się być zależna od wchłaniania kobaltu z płuc do krwi, podczas gdy szybkość wydalania z kałem od mechanicznego oczyszczenia płuc z kobaltu, czego skutkiem jest przedostanie się go do układu pokarmowego (Kreyling i in. 1986; 1989; Andre i in. 1989; Bailey i in. 1989; Collier i in. 1989; Patrick i in. 1989; Talbot, Morgan 1989). Pomijając początkowy wysoki poziom kobaltu w kale, wydalanie z moczem stanowi podstawowy szlak eliminacji kobaltu po jednokrotnym oraz trzymiesięcznym narażeniu drogą inhalacyjną (Barnes i in. 1976; Kerfoot 1975).

Po podaniu kobaltu drogą pokarmową u ludzi stwierdzono w kale obecność od 3 do 99% podanej dawki, w zależności od podanego związku kobaltu i stanu odżywienia (Harp, Scoular 1952; Paley i in. 1958; Valberg i in. 1969; Sorbie i in. 1971; Smith i in. 1972). Po kilku dniach od podania dożołądkowego, 10 razy więcej kobaltu było wydalone z kałem niż z moczem (Paley i in. 1958). U osób z niedoborem żelaza wydajność wchłaniania uległa zwiększeniu (Valberg i in. 1969; Sorbie i in. 1971).

Ze względu na fakt, że od 5 do 30% podanej dawki kobaltu (azotan kobaltu) wydaliło się z kałem po dożylnym podaniu tego związku u różnych zwierząt laboratoryjnych, można uznać, że wydalanie z kałem jest wynikiem wydalania kobaltu z żółcią, a nie jedynie z małą wydajnością wchłaniania po podaniu dożołądkowym (Andre i in. 1989; Bailey i in. 1989; Collier i in. 1989; Patrick i in. 1989; Talbot, Morgan 1989). Inni autorzy podają, że wydalanie z żółcią kobaltu stanowiło od 2 do 7% podanej dawki (Sheline i in. 1945; Cikrt, Tichy 1981; Gregus, Klaassen 1986).

Po podaniu dożylnym chlorku kobaltu ludziom, 30% z podanej dawki zostało wydalone w moczu w pierwszej dobie, $56 \div 73\%$ po 48 h i 57% po 2 tygodniach (Kent, McCance 1941; Paley i in. 1958; Smith i in. 1972).

Po podaniu dożołądkowym zwierzętom doświadczalnym ilości kobaltu wydalone z kałem były odwrotnie proporcjonalne do rozpuszczalności związków kobaltu. Tlenek kobaltu(II, III) (znakowany ^{57}Co) ulegał szybkiej eliminacji z kałem ($> 96\%$ podanej dawki), (Bailey i in. 1989). Nie stwierdzono różnic międzygatunkowych w eliminacji tlenu kobaltu(II, III) po podaniu dożołądkowym (Andre i in. 1989; Bailey i in. 1989; Collier i in. 1989; Patrick i in. 1989; Talbot, Morgan 1989). Chlorek kobaltu(II), który jest bardziej rozpuszczalny, podany dożołądkowo szczurom był wydalany głównie z kałem ($70 \div 83\%$ z podanej dawki), pozostała część dawki została wydalone z moczem (Barnaby i in. 1968; Hollins, McCullough 1971; Ayala-Fierro i in. 1999). W przypadku krów mlecznych, 97% z podanej dożołądkowo dawki chlorku kobaltu zostało wydalone z kałem w ciągu 70 dni po narażeniu, podczas gdy z moczem i z mlekiem wydaliło się odpowiednio 0,26% i 0,012% podanej dawki (van Bruwaene i in. 1984). Po jednorazowym podaniu psom (beagle) nie-

rozpuszczalnego tlenku kobaltu(II, III) stwierdzono w kale i w moczu odpowiednio 90 i 5% podanej dawki, podczas gdy lepiej rozpuszczalny azotan kobaltu był wydany w 70% z kałem i 25% z moczem (Kreyling i in. 1986). Podobnie jak u ludzi, niedobór żelaza u szczurów powodował mniejszą eliminację kadmu z kałem, podczas gdy współadministracja żelaza powodowała wzrost jego wydalania z kałem (Schade i in. 1970; Reuber i in. 1994).

Wydalanie z moczem stanowiło podstawowy szlak eliminacji po podaniu dożylnym azotanu kobaltu u różnych zwierząt laboratoryjnych (małp, psów, świnek morskich, szczurów, myszy i chomików), (Andre i in. 1989; Bailey i in. 1989; Collier i in. 1989; Patrick i in. 1989; Talbot, Morgan 1989). Około 80% ($69 \div 87\%$) podanej dawki zostało wydane z moczem w ciągu 21 dni i od 5 do 30% z kałem. Wydanie z żółcią stanowiło około $2 \div 7\%$ podanej dawki (Sheline i in. 1945; Cikrt, Tichy 1981; Gregus, Klaassen 1986).

Monitoring biologiczny

U osób nienarażonych zawodowo stężenia kobaltu (Co) w moczu wynoszą $< 2 \mu\text{g/l}$ (lub $\mu\text{g/g}$ kreatyniny) i około $0,5 \mu\text{g/l}$ krwi (Louwerys, Hoet 2001). Wzrost stężeń kobaltu w moczu i we krwi obserwuje się u pacjentów pobierających multiwitaminy, mających protezy zawierające kobalt oraz u palaczy (Alexandersson 1988).

U osób narażonych zawodowo na kobalt i jego związki pomiar kobaltu w moczu i we krwi jest stosowany jako biologiczny wskaźnik narażenia. Większość badań wykonano u pracowników narażonych przy produkcji i przetwarzaniu metali twardych.

W tabelach 8., 9. i 10. przedstawiono dane opracowane przez ACGIH (2009) dotyczące zależności między wielkością narażenia pracowników na kobalt i jego związki a poziomem oznaczonego kobaltu w moczu i we krwi tych osób.

Tabela 8.

Zależność między stężeniem kobaltu (Co) w powietrzu w miejscu pracy a jego poziomem w moczu (ACGIH 2009)

Rodzaj przemysłu, w którym pracowały osoby badane	N	Płeć	Stężenie Co w powietrzu	Poziom Co w moczu	Opis	Piśmiennictwo
Produkcja metali twardych (2 grupy)	10	M	(a) średnia: $0,09 \text{ mg/m}^3$ (b) średnia: $0,01 \text{ mg/m}^3$ (kontrola osobista)	(a) średnio: $130 \mu\text{g/L}$ (N = 5) (b) średnio: $3 \mu\text{g/L}$ (N = 5)	próby pobierano w piątek po południu.; korelacja między poziomami Co w powietrzu i moczu $r = 0,79$	Alexandersson, Lidums 1979 Alexandersson 1988
Rozdrabnianie metali twardych (7 podgrup)	153	M	powyżej $0,061 \text{ mg/m}^3$ (pomiar stacjonarny)	mediana: $18 \mu\text{g/L}$ (dla wszystkich podgrup)	próbki pobrano po pracy	Hartung i in. 1983
Produkcja narzędzi z metali twardych (11 podgrup)	170 5	M K	średnia: $0,028 \div 0,367 \text{ mg/m}^3$ (personal monitoring)	zakres: $10 \div 235 \mu\text{g/L}$	próby pobrane w środę lub czwartek po zakończeniu pracy; korelacja między poziomami Co w powietrzu i moczu $r = 0,99$	Ichikawa i in. 1985

cd. tab. 8.

Rodzaj przemysłu, w którym pracowały osoby badane	N	Płeć	Stężenie Co w powietrzu	Poziom Co w moczu	Opis	Piśmiennictwo
Produkcja metali twardych	27		zawartość pyłu w powietrzu: $0,3 \div 15,0 \text{ mg/m}^3$ z zawartością Co $4 \div 17\%$	zakres: $6,4 \div 63,3 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatyniny	próbki moczu ze zbiórki porannej	<i>Posma i in.</i> 1985
Produkcja metali twardych:	26	M	zakres: $0,002 \div 0,1 \text{ mg/m}^3$ mediana: $0,01 \text{ mg/m}^3$ (próbki indywidualne)	(a) powyżej $36 \text{ } \mu\text{g/L}$ (b) powyżej $63 \text{ } \mu\text{g/L}$	(a) próby pobrane w poniedziałek po zakończeniu pracy (b) próby pobrane w poniedziałek po zakończeniu pracy duża korelacja między poziomami Co w powietrzu i moczu dobowa zbiórka moczu w niedzielę	<i>Scansetti i in.</i> 1983
(a) produkcja sproszkowanego kobaltu	6		(a) zakres: $0,675 \div 10,000 \text{ mg/m}^3$	(a) średnia: $35,1 \text{ } \mu\text{g/L}$		<i>Pellet i in.</i> 1984
(b) produkcja spieków węgla wolframu	15		(b) zakres: $0,120 \div 0,284 \text{ mg/m}^3$	(b) średnia: $9,6 \text{ } \mu\text{g/L}$	24 h po narażeniu	
(c) użytkowanie metali twardych	7		(c) zakres: $0,18 \div 0,193 \text{ mg/m}^3$	(c) średnia: $11,7 \text{ } \mu\text{g/L}$		
Produkcja soli i sproszkowanego kobaltu (7 podgrup)	40	M	zakres: $0,046 \div 1,046 \text{ mg/m}^3$ (pomiar stacjonarny)	zakres: $19 \div 438 \text{ } \mu\text{g/L}$	próbki pobierane po pracy; korelacja między poziomami Co w powietrzu i w moczu $r = 0,61$	<i>Angerer i in.</i> 1989
Przetwarzanie tlenku kobaltu i produkcja jego soli	49	M	mediana: $0,52 \text{ mg/m}^3$ zakres: $0,1 \div 3 \text{ mg/m}^3$ (próbki indywidualne)	zakres: $100 \div 900 \text{ } \mu\text{g/L}$	słaba korelacja między poziomami Co w powietrzu i w moczu	<i>Morgan</i> 1983
Malowanie porcelany rozpuszczalnymi solami kobaltu	46	K	średnia: $0,0086 \text{ mg/m}^3$	średnia: $73,82 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatyniny ($1,7 \text{ } \mu\text{g/L}$)		<i>Christensen i in.</i> 1985
Malowanie porcelany słabiorozpuszczalnymi solami kobaltu	15	K	zakres: $0,005 \div 0,25 \text{ mg/m}^3$ (próbki indywidualne)	średnia: $1,15 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatyniny ($0,025 \text{ } \mu\text{g/L}$)		

Objaśnienia:

N– liczba osób w grupie; K – kobiety; M – mężczyźni.

Tabela 9.

Związek między wielkością narażenia a wydalaniem kobaltu (Co) z moczem

Rodzaj narażenia (liczba osób narażonych)	Równanie regresji $Co_{mocz} = Co_{pow.} + b$	Współ- czynnik korelacji	Uwagi	Szacowany poziom kobaltu w moczu po narażeniu $0,020 \text{ mg/m}^3$ ($\mu\text{g/L}$)	Piśmiennictwo
Pyły metali twardych (10)	$Co_{mocz} = 0,70 Co_{pow.} + 0,7$	0,81	średnie indywidualne poziomy narażenia w ciągu tygodnia porównane do poziomu kobaltu w indywidualnych próbkach moczu z piątku po południu	15	<i>Alexandersson, Lidums 1979; Alexandersson 1988</i>
Pyły metali twardych (175)	$Co_{mocz} = 0,67 Co_{pow.} + 0,9$	0,99	średnie indywidualne poziomy narażenia dziesięciu grup pracowników porównane do średniego poziomu kobaltu w próbkach moczu od dziesięciu grup pracowników po zakończeniu zmiany	14	<i>Ichikawa i in. 1985</i>
Pyły metali twardych: (26)	$Co_{mocz} = 0,29 Co_{pow.} + 0,8$	0,83	narażenie mierzone indywidualnie porównane do poziomu kobaltu w indywidualnych próbkach moczu pobranych w poniedziałek po południu	7	<i>Scansetti i in. 1985</i>
(26)	$Co_{mocz} = 0,70 Co_{pow.} + 0,8$	0,80	średni tygodniowy poziom narażenia indywidualnego porównane do poziomu kobaltu w indywidualnych próbkach moczu pobranych w piątek po południu	15	
Sole kobaltu i proszek (48)	$Co_{mocz} = 0,34 Co_{pow.} + 19,9$	0,61	średnie narażenie z pomiarów stacjonarnych z tygodnia porównane do poziomu kobaltu w indywidualnych próbkach moczu z piątku po południu	26	<i>Angerer i in. 1985</i>

Tabela 10.

Związek między wielkością narażenia a poziomem kobaltu (Co) we krwi osób narażonych

Rodzaj narażenia (liczba osób narażonych)	Stosunek między stężeniem kobaltu w powie- trzu a poziomem kobaltu we krwi	Współczynnik korelacji	Uwagi	Szacowany poziom kobaltu w moczu przy narażeniu $0,020 \text{ mg/m}^3$ ($\mu\text{g/L}$)	Piśmiennictwo
Pyły metali twardych (10)	$Co_{pow.} = Co_{krew}$ $0,090 \text{ mg/m}^3 = 10,5 \pm 10,9 \mu\text{g/L}$	0,87	średnie indywidualne poziomy narażenia z tygodnia porównane do poziomu kobaltu w indywidualnych próbkach krwi z piątku po południu	2,3 1,4	<i>Alexandersson, Lidums 1979; Alexandersson 1988</i>

cd. tab. 10.

Rodzaj narażenia (liczba osób narażonych)	Stosunek między stężeniem kobaltu w powietrzu a poziomem kobaltu we krwi	Współczynnik korelacji	Uwagi	Szacowany poziom kobaltu w moczu przy narażeniu 0,020mg/m ³ (µg/L)	Piśmiennictwo
Pyły metali twardych (175)	$Co_{krew} = 0,044 Co_{pow.} \pm 0,23$	0,96	średnie indywidualne poziomy narażenia dziesięciu grup pracowników porównane do średnich poziomów kobaltu we krwi u dziesięciu grup pracowników po pracy	1,1	<i>Ichikawa i in. 1985</i>
Sole kobaltu i proszek (40)	$Co_{krew} = 0,0425 Co_{pow.} \pm 0,476$	0,67	średnie narażenie tygodniowe mierzone stacjonarnie porównane do poziomu indywidualnego kobaltu we krwi	1,3	<i>Angerer i in. 1985</i>

Na podstawie analizy powyższych danych w ACGIH (2009) przyjęto stężenie 15 µg kobaltu na litr moczu pobranego pod koniec ostatniej zmiany roboczej w tygodniu za wartość BEI. Przyjęto także stężenie 1 µg kobaltu na litr krwi pobranej pod koniec ostatniego dnia w tygodniu pracy za wartość BEI (DSB). Obie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) odpowiadają wartości TLV-TWA dla kobaltu i jego związków nieorganicznych, który wynosi obecnie 0,02 mg/m³, w przeliczeniu na Co.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Coates i Watson (1971) opisali występowanie u pracowników przemysłu metali ciężkich skutków narażenia na kobalt (Co) związanych z układem oddechowym (kaszel, świszczący oddech i spływanie oddechu), które ustępowały po zaprzestaniu narażenia. Uważano, że objawy te mają podłoże alergiczne. Podobne objawy związane z narażeniem na kobalt badali także *Bech (1962)* oraz *Scherrer i Maillard (1982)*. Jednostka chorobowa została nazwana „*hard metal asthma*”. Narażenie na inne postacie kobaltu, takie jak jego sole (*Roto 1980*) lub kobalt metaliczny uwalniający się podczas szlifowania diamentów (*Gheysens 1985*) może także powodować typową atnę oskrzelową, ale tylko u niewielkiej liczby narażonych (< 5%). Większość opisanych przypadków astmy powstałej na skutek narażenia na kobalt pochodziła z przemysłu metali ciężkich (*Shirakawa 1989*). U kilku pacjentów z objawami „*hard metal asthma*” w badaniach immunologicznych wykazano obecność specyficznych przeciwciał i/lub pozytywny wynik testu transformacji limfocytów. Badania dotyczyły osób narażonych zarówno na sole kobaltu, jak i metal oraz proszek metalu.

Kobalt wywołuje odczyny alergiczne skóry, ale powiązanie jego działania alergizującego (uczulającego) z tą jednostką chorobową płuc nie zostało dotąd wyjaśnione. Czasami u niektórych pacjentów występowały objawy zapalenia skóry i śródmiąższowego zwłóknienia płuc (*Cassina i in. 1987; Demedts i in. 1984; Sjogren i in. 1980*). Z badań *Potolicchio i in. (1997; 1999)* wynika, że osoby posiadające polimorfizm w genie HLA-DP (obecność glutaminianu w pozycji 69 w β łańcuchu) mogą być bardziej podatne na zachorowanie na „*hard metal asthma*”. Pracownicy, u których stwierdzono schorzenia ze strony układu oddechowego, byli również bardziej podatni na powstawanie niekorzystnych skutków narażenia na kobalt.

Istnieją wątpliwości, czy kobalt odgrywa krytyczną rolę w patogenezie “*hard metal lung disease*”, która polega na zwłóknieniu pęcherzyków płucnych. Na podstawie wyników badań mieszaniny kobaltu i węgla wolframu, które są głównymi składnikami proszków twardych metali, wykazano większą pneumotoksyczność mieszaniny niż samego kobaltu. Wyjaśnienie takiego działania jest związane prawdopodobnie z tworzeniem się na powierzchni cząstek twardych metali bardzo toksycznych, aktywnych form tlenu (Keane i in. 2002; Lison i in. 1995). Podstawy wrażliwości osobniczej w rozwoju tej choroby nie są znane.

W kilku badaniach typu przekrojowych wykazano, że narażenie na pyły kobaltu pracowników: przemysłu metali ciężkich (produkcja metali twardych), (Alexandersson, Lindmus 1979), pracowników zatrudnionych przy szlifowaniu diamentów (Nemery i in. 1992) oraz w rafineriach przy produkcji kobaltu (Linna i in. 2003; Swennen i in. 1993), powodowało zmniejszenie: natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1), natężonej pojemności życiowej (FVC), maksymalnego uśrednionego przepływu wydechowego między wartościami $75 \div 25\%$ FVC (MMEF) i średniej wartości szczytowego przepływu wydechowego (PEFR). U badanych osób parametry te ulegały zmniejszeniu wraz z czasem, ale głównie u palących papierosy (Verougstraete i in. 2004).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W kilku badaniach udowodniono, że stop metali zawierający węgiel wolframu z matrycą kobaltu (Co) jest znacznie bardziej toksyczny niż oba te związki osobno. Mechanizm wyjaśniający to zjawisko został zaproponowany przez grupę belgijskich badaczy (Lasfargues i in. 1995; Lison i in. 1995; 1996). Stwierdzili oni, iż węgiel wolframu jest bardzo dobrym przewodnikiem elektronów, co ułatwia utlenianie metalicznego kobaltu do jonowego kobaltu (przypuszczalnie Co^{2+}) przez przeniesienie elektronów z atomu kobaltu na cząsteczkowy tlen przez cząsteczki węgla wolframu. Wynikiem tej reakcji jest zwiększona rozpuszczalność kobaltu i powstanie aktywnych form tlenu. Powstające jony kobaltu są następnie zaabsorbowane do krwi i transportowane do różnych tkanek i narządów, powodując skutki szkodliwe. W badaniach w warunkach *in vitro* udowodniono, że tylko jednoczesne występowanie obydwu substancji powodowało znaczącą peroksydację lipidów (Lison i in. 1995; Zanetti, Fubini 1997).

Kobalt na ogół występuje w mieszaninie z innymi toksycznymi substancjami. Brak jest danych jednoznacznie określających ich możliwości działania synergistycznego lub antagonistycznego. Badania wykonane na świnkach morskich, którym podawano wolfram, węgiel wolframu i mieszaninę węgla wolframu z kobałem w stosunku 91:9, wykazały, że tylko w przypadku mieszaniny płuca świnek morskich zawierały skupiska nagromadzonych cząstek pyłu otoczonych przez tkankę włóknistą. Wyniki badań jednak nie dają odpowiedzi, czy obecność węgla wolframu intensyfikuje ten proces (Delahant 1955; Schepers 1955; 1955a). Inne substancje towarzyszące kobaltowi w zakładach twardych metali wywołują także zwłóknieniowe zmiany w płucach, jednak informacje dostępne w piśmiennictwie nie dają odpowiedzi co do siły ich działania łącznego (ATSDR 2004).

Kobalt występujący z takimi silnymi alergenami, jak nikiel czy chrom zwiększa możliwość wyprysku kontaktowego u robotników. Badania prowadzone wśród 355 pracowników za pomocą testów płatkowych wykazały, że 25% osób wrażliwych na nikiel dawało pozytywną odpowiedź na kobalt, co jest dużą wartością w porównaniu z 5-procentową pozytywną odpowiedzią w ogólnej populacji badanych (Rystedt, Fisher 1983). Podobne wyniki uzyskano także w innych pracach (Fisher, Rystedt 1983; van Joost, van Everdingen 1982).

Istnieje powiązanie między działaniem uczulającym niklu i kobaltu (Bencko i in. 1983; Rystedt, Fisher 1983), jednak interakcje między tymi dwoma metalami nie są do końca zrozumiałe. Na podstawie wyników badań na świnkach morskich przypuszcza się, że działanie uczulające kobaltu i niklu wydaje się być powiązane i wzajemnie się wzmagające (Lammintausta i in. 1985), chociaż skutki działania krzyżowego nie były relacjonowane.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Większość badań dotyczących inhalacyjnego zawodowego narażenia na kobalt (Co) i jego związki dotyczy występowania zaburzeń ze strony układu oddechowego.

W pracy opublikowanej przez Swennen i in. (1993) badaniom poddano 82 pracowników zatrudnionych w rafinerii kobaltu. Pracownicy byli narażeni na sole kobaltu, tlenki i metaliczny kobalt (pyły). Średnie stężenie kobaltu w powietrzu wynosiło $0,125 \text{ mg/m}^3$ (zakres stężeń $0,001 \div 7,7 \text{ mg/m}^3$). W zależności od wielkości narażenia wykazano znamienne statystycznie wzrost liczby osób, u których wystąpiły objawy duszności oraz świszczący oddech, a także takie zmiany skórne, jak egzema i rumień. Zaobserwowano zależność dawka-odpowiedź między zmniejszeniem natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) a wielkością narażenia na kobalt, oszacowaną przez pomiar stężenia kobaltu we krwi, w moczu lub w powietrzu.

Zależność między stężeniem kobaltu w powietrzu i wynikami badań spirometrycznych zamieszczono w tabeli 6.

W 1980 r. Roto opublikował rezultaty badania przeprowadzonego w Finlandii wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji kobaltu i cynku. Od rozpoczęcia badań w 1966 r. u badanych rocznie stwierdzano $1 \div 2$ nowe przypadki astmy oskrzelowej. Całkowite stężenie pyłu w pomieszczeniach, gdzie odbywało się jego prażenie, wynosiło $8 \text{ i } 19 \text{ mg/m}^3$. Pyły zawierały $0,5 \div 1\%$ rozpuszczalnego w wodzie kobaltu.

Roto (1980) przeprowadził także badanie kliniczno-kontrolne u 21 pracowników narażonych na kobalt ze stwierdzoną astmą i u 55 losowo wybranych pracowników, u których nie stwierdzono astmy oskrzelowej. Wykazano, że ryzyko astmy wzrastało 5-krotnie u pracowników narażonych na siarczan kobaltu o stężeniu $0,1 \text{ mg/m}^3$ (w przeliczeniu na kobalt).

W badaniu przekrojowym badano, czy aerozole zawierające kobalt lub cynk powodują wzrost występowania objawów przewlekłego zapalenia oskrzeli lub obniżenie pojemności życiowej płuc (Roto 1980). Autorzy wnioskuje, że u pracowników narażonych na siarczan kobaltu o stężeniach $< 0,1 \text{ mg/m}^3$ przez 6 do 8 lat nie wykazano wzrostu ryzyka rozwinięcia się przewlekłego zapalenia oskrzeli. Roto (1980) podkreślił, że brak jest dowodów wskazujących, że narażenie na kobalt było przyczyną wystąpienia przewlekłego zapalenia oskrzeli.

W innym badaniu przekrojowym Morgan (1983) zbadał 49 pracowników narażonych na kobalt w rafinerii kobaltu przy produkcji soli kobaltu. Stężenie kobaltu wynosiło $0,5 \text{ mg/m}^3$ (w zakresie $0,1 \div 3 \text{ mg/m}^3$). Nie stwierdzono żadnych zmian w stanie zdrowia pracowników związanych z narażeniem na kobalt.

Badania pracowników zatrudnionych przy stosowaniu kobaltu jako środka wiążącego w przemyśle karbidu wolframu wykazały występowanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc przy narażeniu na średnie stężenie kobaltu $0,06 \text{ mg/m}^3$ (Alexandersson 1979a). Pracownicy narażeni na średnie stężenie kobaltu uskarżali się także na skutki wynikające z podrażnienia błon śluzowych układu oddechowego, a pozytywną korelację znaleziono między stężeniem kobaltu w powietrzu, w moczu i we krwi (Alexandersson 1979b). Upośledzenie funkcji płuc występowało 4 tygodnie po zakończeniu narażenia na kobalt o średnim stężeniu $0,06 \text{ mg/m}^3$ (Alexandersson, Atterhog 1980). U pracowników narażonych na kobalt o stężeniu $0,01 \text{ mg/m}^3$ obserwowano zmiany w

EKG, podczas: rozdrabniania, kruszenia, polerowania czy szlifowania, jednak autorzy nie rozpatrywali tych zmian jako zależnych od narażenia na kobalt (*Alexandersson, Atterhog 1983*).

U zwierząt doświadczalnych zależność skutków działania od poziomu narażenia na kobalt wykazano w badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach i myszach (drogą inhalacyjną) w zakresie stężeń $0,11 \div 3,8 \text{ mg Co/m}^3$ (NTP 1998; *Bucher i in. 1999*).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W tabeli 11. przedstawiono wartości normatywów higienicznych ustalonych dla kobaltu (Co). W większości państw europejskich wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) wynosi $0,05 \text{ mg/m}^3$, z wyjątkiem Wielkiej Brytanii, Austrii i Szwajcarii, w których przyjęto wartość $0,1 \text{ mg/m}^3$. Mniejszą wartość NDS kobaltu ustalono w Holandii ($0,02 \text{ mg/m}^3$) i Danii ($0,01 \text{ mg/m}^3$), natomiast w Niemczech nie ustalono wartości NDS (kobalt i jego związki w formie pyłów i areozoli zakwalifikowano do grupy IIIA2, czyli jako potencjalnego kancerogenu w środowisku pracy o udowodnionym działaniu rakotwórczym na zwierzęta). W Polsce wartość NDS dla kobaltu metalicznego (dymy i pyły) wynosi $0,05 \text{ mg/m}^3$, a wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) $0,2 \text{ mg/m}^3$ (Rozporządzenie... 2002, nr 217, poz. 1833).

W ACGIH wartość TLV-TWA dla kobaltu metalicznego i jego związków nieorganicznych ustalono na poziomie $0,02 \text{ mg/m}^3$. Podstawą tej wartości były badania przeprowadzone w przemyśle metalurgii proszkowej wykorzystującej węgiel wolframu oraz kobalt jako czynnik wiążący (*Alexandersson 1979a; 1979b; Alexandersson, Hedenstierna 1979; Alexandersson, Atterhog 1980; 1983*). Większość tych badań dotyczyła występowania zaburzeń ze strony układu oddechowego. Narażenie na kobalt metaliczny i jego związki nieorganiczne o stężeniu $0,1 \text{ mg/m}^3$ lub mniejszym powoduje astmę i zmiany czynnościowe płuc polegające na upośledzeniu wydolności oddechowej. W jednym badaniu kliniczno-kontrolnym u 21 pracowników narażonych na kobalt co najmniej przez 6 miesięcy, ryzyko względne wystąpienia astmy wynosiło 4,1. Autorzy wykazali, że ryzyko astmy wzrastało 5-krotnie u pracowników narażonych na siarczan kobaltu o stężeniu $0,1 \text{ mg/m}^3$ (w przeliczeniu na kobalt), (*Roto 1980*). Przewlekła obturacyjna choroba płuc występowała u pracowników narażonych na kobalt o średnim stężeniu $0,06 \text{ mg/m}^3$ (*Alexandersson 1979a*). Upośledzenie funkcji płuc występowało 4 tygodnie po zakończeniu narażenia na kobalt o średnim stężeniu $0,06 \text{ mg/m}^3$ (*Alexandersson, Atterhog 1980*).

Przyjęta przez ACGIH wartość TLV-TWA kobaltu powinna zdaniem autorów zminimalizować jego negatywny wpływ na funkcje płuc oraz mięsień sercowy. Wartość ta powinna dodatkowo chronić przed negatywnymi skutkami łącznego narażenia na pyły metaliczne kobaltu i węgla wolframu. Badania na zwierzętach, którym podawano związki kobaltu różnymi drogami, skłoniły do zakwalifikowania kobaltu i jego związków do grupy A3 – związków o udowodnionym działaniu rakotwórczym na zwierzęta. Brak jednak było wystarczających danych do wprowadzenia wartości TLV-STEL oraz danych wskazujących na działanie uczulające i drażniące (ACGIH 2001). W osobnym opracowaniu w ACGIH zaproponowano wartość DSB (BEI) dla kobaltu i jego związków nieorganicznych z wyłączeniem tlenków (ACGIH 2009).

Tabela 11.

Wartości normatywów higienicznych kobaltu (Co) przyjęte w różnych państwach (RTECS 2009; ACGIH 2009; DFG 2008)

Państwo/organizacja/institucja (rok ustanowienia, forma związku)	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSC _h , mg/m ³
Australia (1993)	0,05	–
Austria (2006 kobalt i jego związki nieorganiczne)	wartość techniczna (TRK) 0,5 (jako Co)	–
Belgia (2002)	0,02 (jako Co)	–
Dania (2002 proszek, pyły, dymy oraz związki nieorganiczne)	0,01 (jako Co) skin	–
Finlandia (2005 metal oraz związki nie- organiczne II i III-wartościowe)	0,05 (jako Co) Skin	–
Norwegia (1999)	0,05	–
Irlandia (2002 kobalt i jego związki)	0,1 (jako Co)	–
Niemcy (2008 kobalt i jego związki)	H, Sah, kat. 3A	stężenie Co w powietrzu 0,01 mg/m ³ 6 µg Co/l 0,025 mg/m ³ 15 µg Co/l 0,05 mg/m ³ 30 µg Co/l 0,1 mg/m ³ 60 µg Co/l 0,5 mg/m ³ 300 µg Co/l
Polska (1999 kobalt metaliczny – dymy i pyły)	0,05	0,2; wartości DSB nie ustalono
Szwecja (2005 kobalt i związki nieorga- niczne, pył całkowity)	0,05 Sen	–
Szwajcaria (2009 kobalt i jego związki, w formie wdychalnych pyłów, aerozoli)	0,1 (jako Co)	–
Holandia (2003)	0,02	–
Wielka Brytania (2005 kobalt i jego związki)	0,1 (jako Co) Sen Carc (dichlorek i siarczan kobaltu)	–
ACGIH (1994 kobalt i jego związki nieorganiczne)	0,02 (jako Co) A3	– BEI: kobalt w moczu 15 µg/l kobalt w moczu 1 µg/l
NIOSH (2009)	0,05 pyły, dymy	–
OSHA (2009)	0,1 pyły, dymy	–

Objaśnienia:

- Skin – substancja wchłania się przez skórę
- Sen – substancja o działaniu uczulającym
- A3 (ACGIH) – zaklasyfikowany jako kancerogen u zwierząt o nieznanym działaniu rakotwórczym na ludzi

- H – niebezpieczeństwo wchłaniania przez naskórek
- Sah – substancja działająca uczulająco na drogi oddechowe i skórę
- kat. 3A (Niemcy) – substancje, dla których kryteria klasyfikacji kategorii 4. lub 5. są spełnione, lecz są niewystarczające do ustalenia wartości MAK i wartości BAT.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Większość badań dotyczących inhalacyjnego zawodowego narażenia na kobalt (Co) i jego związki dotyczy występowania zaburzeń ze strony układu oddechowego. Opisano występowanie takich skutków związanych z układem oddechowym, jak: kaszel, świszczący oddech, spłycenie oddechu, które ustępowały po zaprzestaniu narażenia, głównie u pracowników przemysłu metali ciężkich. Objawy te mają podłoże alergiczne i określa się je jako „*hard metal asthma*”. Narażenie na inne postaci kobaltu, takie jak jego sole (Roto 1980) lub kobalt metaliczny uwalniający się podczas szlifowania diamentów (Gheysens 1985) może także powodować typową atnę oskrzelową, lecz tylko u niewielkiej liczby narażonych (< 5%). W kilku badaniach wykazano, że narażenie na pyły kobaltu u pracowników przemysłu metali ciężkich przy produkcji metali twardych, przy szlifowaniu diamentów (Nemery i in. 1992) oraz w rafineriach przy produkcji kobaltu (Linna i in. 2003; Swennen i in. 1993) powodowało zmiany czynnościowe płuc polegające na upośledzeniu wydolności oddechowej. Jednak u badanych osób parametry funkcji płuc ulegały zmniejszeniu wraz z czasem, lecz głównie u palących papierosy (Verougstraete i in. 2004).

Alexandersson i Hedensteirn (1979) oraz Alexandersson i Atterhog (1980 i 1983) przeprowadzili szereg badań pracowników zatrudnionych przy stosowaniu kobaltu jako środka wiążącego w przemyśle karbidu wolframu.

U pracowników narażonych na kobalt o średnim stężeniu 0,06 mg/m³ wystąpiły przypadki upośledzenia funkcji płuc 4 tygodnie po zakończeniu narażenia na kobalt oraz przypadki obturacyjnej choroby płuc. Pracownicy uskarżali się ponadto na skutki wynikające z podrażnienia błon śluzowych układu oddechowego (Alexandersson 1979a; 1979b; Alexandersson, Atterhog 1980).

W badaniach przeprowadzonych przez Roto (1980) przy produkcji kobaltu było zatrudnionych 230 ÷ 240 osób narażonych na siarczan kobaltu o stężeniu 0,1 mg/m³ (w przeliczeniu na kobalt). Autorzy wykazali, że ryzyko astmy u osób zatrudnionych wzrastało 5-krotnie.

Za podstawę do wyznaczenia wartości NDS dla kobaltu i jego związków nieorganicznych przyjęto wyniki badań (Alexandersson 1979a; 1979b; Alexandersson, Atterhog 1980; Roto 1980). Autorzy tych prac wykazali, że opisane zmiany w obrębie układu oddechowego wystąpiły u pracowników narażonych na kobalt i jego związki o stężeniu 0,06 i 0,1 mg/m³. W związku z powyższym za wartość LOAEL przyjęto średnie stężenie z tych dwóch badań (0,16/2), czyli 0,08 mg/m³.

Do obliczenia wartości NDS kobaltu przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- A = 2 – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
- B = 1 – narażenie inhalacyjne
- C = 1 – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (narażenie zawodowe)
- D = 2 – zastosowanie do obliczeń wartości LOAEL
- E = 1 – ocena eksperta.

Podstawiając przyjęte wartości współczynników do wzoru, obliczamy wartość NDS kobaltu:

$$NDS = \frac{LOAEL}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = \frac{0,08}{4} = 0,02 \text{ mg/m}^3.$$

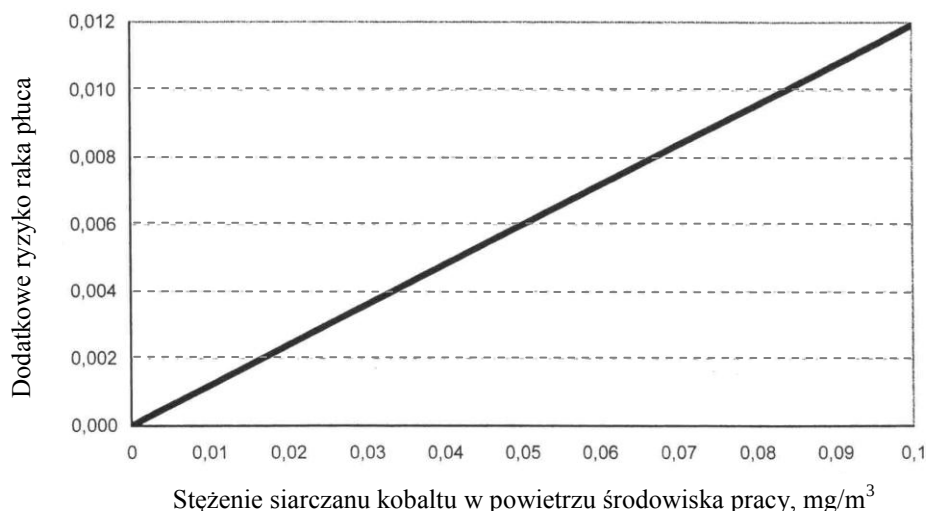
Proponuje się przyjęcie stężenia $0,02 \text{ mg/m}^3$ za wartość NDS zarówno dla kobaltu, jak i jego związków nieorganicznych, z uwzględnieniem narażenia na pyły zawierające kobalt. Taką wartość TLV-TWA ustalono w USA (ACGIH) i Holandii (mniejsza wartość $0,01 \text{ mg/m}^3$ obowiązuje tylko w Danii). W Niemczech ze względu na udowodnione działanie rakotwórcze kobaltu u zwierząt doświadczalnych nie ustalono wartości MAK (3A).

Nie ma wystarczających danych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) kobaltu i dlatego w żadnym państwie dotychczas nie ustalono tej wartości.

W IARC zaliczono kobalt i jego związki nieorganiczne do grupy 2B. Natomiast w ACGIH (2009) zaliczono kobalt i jego związki nieorganiczne do grupy A3 (kancerogen dla zwierząt). Trzeba jednak podkreślić, że dane doświadczalne uzyskane z badań na zwierzętach doświadczalnych są niespójne (np. działanie kancerogenne u szczurów wykazano tylko na samicach).

Przyjęta wartość NDS kobaltu powinna zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem szkodliwych skutków ze strony układu oddechowego, a także przed ewentualnym wystąpieniem skutków kancerogennych, gdyż obliczone ryzyko wystąpienia raka płuc w przypadku narażenia na kobalt o stężeniu $0,02 \text{ mg/m}^3$ wynosi $2 \cdot 10^{-3}$, co przedstawiono na rysunku 2.

Na podstawie prac *Alexandersson i Lidums (1979)* i *Alexandersson (1988)* proponujemy także przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla stężeń kobaltu w moczu i we krwi. Po uwzględnieniu nowej wartości NDS ($0,02 \text{ mg/m}^3$) kobaltu odpowiednia wartość DSB dla stężeń kobaltu w moczu wyniesie $15 \text{ } \mu\text{g/l}$ moczu ($\mu\text{g/g}$ kreatyniny), a dla krwi – $1 \text{ } \mu\text{g/l}$. Próbkę moczu i próbki krwi powinny być pobrane pod koniec ostatniej zmiany roboczej w tygodniu.



Rys. 2. Krzywa dawka-odpowiedź opisująca zależność między stężeniem siarczanu(VI) kobaltu w powietrzu środowiska pracy a dodatkowym ryzykiem raka płuca po 40-letnim okresie narażenia (*Stetkiewicz, Szymczak 2005*).

Normatyw należy dodatkowo oznaczyć literami: „I” – substancja o działaniu drażniącym; „A” – substancja o działaniu uczulającym, „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód (związek w badaniach na zwierzętach wykazywał działanie hamujące proces spermatogenezy) i „Rakotw.” – substancja o działaniu rakotwórczym (związek w badaniach na zwierzętach wykazał działanie rakotwórcze).

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i skórę.

Badania pomocnicze: zdjęcie rtg. klatki piersiowej, spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i skórę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań zdjęcie rtg. klatki piersiowej, spirometria.

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 ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i skórę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań zdjęcie rtg. klatki piersiowej, spirometria.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa, choroby przebiegające ze zmianami zwłóknieniowymi w płucach oraz nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego.

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.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2009) Cobalt: 2001 TLVs and BEIs: Threshold limit values for chemical substances and physical agents biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

Alexander C.S. (1969) Cobalt and the heart. *Annals of Internal Medicine* 70, 411–413.

Alexander C.S. (1972) Cobalt–beer cardiomyopathy. A clinical and pathological study of twenty-eight cases. *American Journal of Medicine* 53, 395–417.

Alexandersson R. (1979a) Studies on effects of exposure to cobalt. II. Reactions of the Respiratory Organs to Various Exposure Levels in the Hard Metal Industry. *Arbete och Halsa* No. 2 [in Swedish with English summary].

Alexandersson R. (1979b) Studies on effects of exposure to cobalt. VI. Exposure, uptake and pulmonary effects of Cobalt in the Hard Metal Industry. *Arbete och Halsa* No. 10 [in Swedish with English summary].

Alexandersson R. (1988) Blood and urinary concentrations as estimators of cobalt exposure. *Archives of Environmental Health* 43(4), 299–303.

Alexandersson R., Hedenstierna G. (1979) Studies on Effects of Exposure to Cobalt. III. Ventilation Capacity, Distribution of Inhaled Gas, and Closing of Respiratory Passages During On-Going Work and After Periods of Non-Exposure. *Arbete och Halsa* No. 7 [in Swedish with English summary].

Alexandersson R., Lidums V. (1979) Studies on the effects of exposure to cobalt. VII. Cobalt Concentrations in Blood and Urine as Exposure Indicators (in Swedish). *Arbete Halsa* 8, 2–23.

Alexandersson R., Atterhog J.M. (1980) Studies on Effects of Cobalt. in the Swedish Hard Metal Industry. VII. *Arbete och Halsa* No. 9 [in Swedish with English summary].

Alexandersson R., Atterhog J.M. (1983) Comparison of electrocardiograms among wet grinders in swedish hard metal industry before and after four weeks holiday. *Arbete och Halsa* No. 18 [in Swedish with English summary].

Alomar A., Conde-Salazar L., Romaguera C. (1985) Occupational dermatosis from cutting oils. *Contact Dermatitis* 12, 129–138.

Anard D., Kirsch-Volders M., Elhajouji A., Belpaeme K., Lison D. (1997) In vitro genotoxic effects of hard metal particles assessed by alkaline single cell gel and elution assays. *Carcinogenesis* 18(1), 177–184.

Andersen O. (1983) Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophage like cell line. *Environmental Health Perspectives* 47, 239–253.

Anderson M.B., Lepak K., Farinas V., George W.J. (1993) Protective action of zinc against cobalt-induced testicular damage in the mouse. *Reproductive Toxicology*, 7, 49–54.

Anderson M.B., Pedigo N.G., Katz R.P., George W.J. (1992) Histopathology of testes from mice chronically treated with cobalt. *Reproductive Toxicology* 6, 41–50.

Andre S., Metivier H., Masse R. (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled mono-disperse cobalt oxide particles – Part III: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in baboons. *Journal of Aerosol Science* 20(2), 205–217.

- Angerer J., Heinrich R., Szadkowski D., Lehnert G. (1985) Occupational exposure to cobalt powder and salts – biological monitoring and health effects. [W:] Proceedings of an International Conference on Heavy Metals in the Environment, Athens, September 1985, vol. 2, 11–13. Luxembourg, Commission of the European Communities.
- Anthoine D., Petiet G., Wurtz M.C., Simon B., Stefani F., François M.C. (1982) Hard metal pulmonary fibroses and their distribution in France. *Médecine et Hygiène* 40, 4280–4286 [in French].
- Apostoli P., Porru S., Alessio L. (1994) Urinary cobalt excretion in short time occupational exposure to cobalt powders. *Science of the Total Environment* 150, 129–132.
- Arlauskas A., Baker R.S., Bonin A.M., Tandon R.K., Crisp P.T., Ellis J. (1985) Mutagenicity of metal ions in bacteria. *Environmental Research* 36, 379–388.
- ATSDR (2004) Toxicological profile for cobalt. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Ayala-Fierro F., Firriolo J.M., Carter D.E. (1999) Disposition, toxicity, and intestinal absorption of cobaltous chloride in male Fischer 344 rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* 56, 571–591.
- Bailey M.R., Kreyling W.G., Andre S., Batchelor A., Collier C.G., Drosselmeyer E., Ferron G.A., Foster P., Haider B., Hodgson A., Masse R., Métivier H., Morgan A., Müller H.L., Patrick G., Pearman I., Pickering S., Ramsden D., Stirling C., Talbot R.J. (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles – Part 1. Objectives and summary of results. *Journal of Aerosol Science* 20(2), 169–188.
- Balmes J.R. (1987) Respiratory effects of hard-metal dust exposure. *Occupational Medicine* 2, 327–344.
- Barborik M. (1966) Lung diseases in workers engaged in the production of hard metals (sintered carbides)]. *Prac Lek.* 18(6), 241–247.
- Barborik M. (1967) Hematologic changes in workers employed in the production of hard metals. *Prac Lek.* Jan 19(1), 11–5.
- Barceloux D.G. (1999) Cobalt. *Clinical Toxicology* 37(2), 201–216.
- Barnaby C.F., Smith T., Thompson B.D. (1968) Dosimetry of the radioisotopes of cobalt. *Physics in Medicine and Biology* 13(3), 421–433.
- Barnes J.E., Kanapilly G.M., Newton G.J. (1976) Cobalt-60 oxide aerosols. Methods of production and short-term retention and distribution kinetics in the beagle dog. *Health Physics* 30, 391–398.
- Bech A.O., Kipling M.D., Heather J.C. (1962) Hard metal disease. *British Journal of Industrial Medicine* 19, 239–252.
- Behrooz A., Ismail-Beigi F. (1997) Dual control of *glut1* glucose transporter gene expression by hypoxia and by inhibition of oxidative phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry* 272(9), 5555–5562.
- Beleznay E., Osvay M. (1994) Long-term clearance of accidentally inhaled ⁶⁰Co aerosols in humans. *Health Physics* 66, 392–399.
- Bencko V., Wagner V., Wagnerova M., Reichrtova E. (1983) Immuno-biochemical findings in groups of individuals occupationally and non-occupationally exposed to emissions containing nickel and cobalt. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology* 27(4), 387–394.
- Bonenfant J.L., Auger C., Miller G., Chenard J., Roy P.E. (1969) Quebec beer-drinkers' myocardosis: pathological aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences* 156(1), 577–582.
- Bourg W.J., Nation J.R., Clark D.E. (1985) The effects of chronic cobalt exposure on passive-avoidance performance in the adult rat. *Bulletin of the Psychonomic Society* 23(6), 527–530.
- Brune D., Kjaerheim A., Paulsen G., Beltesbrekke H. (1980) Pulmonary deposition following inhalation of chromium–cobalt grinding dust in rats and distribution in other tissues. *Scandinavian Journal of Dental Research* 88, 543–551.
- Bucher J.R., Elwell M.R., Thompson M.B., Chou B.J., Renne R., Ragan H.A. (1990) Inhalation toxicity studies of cobalt sulfate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 15, 357–372.

- Bucher J.R., Hailey J.R., Roycroft J.R., Haseman J.K., Sills R.C., Grumbein S.L., Mellick P.W., Chou B.J. (1999) Inhalation toxicity and carcinogenicity studies of cobalt sulfate. *Toxicological Sciences* 49, 56–67.
- Bunn H.F., Gu J., Huang L.E., Park J.W., Zhu H. (1998) Erythropoietin: A model system for studying oxygen-dependent gene regulation. *Journal of Experimental Biology* 201, 1197–1201.
- Capomazza C., Botta A. (1991) Cobalt chloride induces micronuclei in human lymphocytes. *Medical Science Research* 19, 219–220.
- Casarett L.J., Doull J. (1986) *Toxicology: The basic science of poisons*. 3rd ed. New York, NY, Macmillan Publishing Company 56–57.
- Cassina G., Migliori M., Michetti G., Argenti G., Seghizzi P. (1987) A case of interstitial lung disease caused by cobalt: pathogenetic and prognostic considerations. *Med Lav* 78(3), 229–34.
- Christensen J.M., Mikkelsen S. (1985) Cobalt concentration in whole blood and urine from pottery plate exposed to cobalt paint. [W:] *Proceeding of an International Conference, Health in the Environment*, Athens, vol. 2, 86–88. [Red.] T.D. Lakkas. Luxembourg, Commission of the European Communities.
- Christova T., Duridanova D., Braykova A., Setchenska M., Bolton T. (2001) Heme oxygenase is the main protective enzyme in rat liver upon 6-day administration of cobalt chloride. *Archives of Toxicology* 75(8), 445–451.
- Christova T.Y., Duridanova D.B., Setchenska M.S. (2002) Enhanced heme oxygenase activity increases the antioxidant defense capacity of guinea pig liver upon acute cobalt chloride loading: comparison with rat liver. *Comparative Biochemistry and Physiology C – Pharmacology, Toxicology & Endocrinology* 131(2), 177–184.
- Cikrt M., Tichy M. (1981) Biliary excretion of cobalt in rats. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology, and Immunology* 25(4), 364–368.
- Cirla A.M. (1994) Cobalt-related asthma. Clinical and immunological aspects. *Sci. Total. Environ.* 150, 85–94.
- Clyne N., Hofman-Bang C., Haga Y., Hatori N., Marklund S.L., Pehrsson S.K., Wibom R. (2001) Chronic cobalt exposure affects antioxidants and ATP production in rat myocardium. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 61(8), 609–614.
- Coates E.O., Watson J.H. (1971) Diffuse interstitial lung disease in tungsten carbide workers. *Ann. Intern. Med.* 75(5), 709–16.
- Collecchi P., Esposito M., Brera S., Mora E., Mazzucotelli A., Oddone M. (1986) The distribution of arsenic and cobalt in patients with laryngeal carcinoma. *Journal of Applied Toxicology* 6(4), 287–289.
- Collier C.G., Bailey M.R., Hodgson A. (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles – Part V: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in hamsters, rats and guinea-pigs. *Journal of Aerosol Science* 20(2), 233–247.
- Collier C.G., Hodgson A., Gray S.A., Moody J.C., Ball A. (1991) The lung clearance kinetics of $^{57}\text{Co}_3\text{O}_4$. *Journal of Aerosol Science* 22(4), 537–549.
- Corrier D.E., Mollenhauer H.H., Clark D.E., Hare M.F., Elissalde M.H. (1985) Testicular degeneration and necrosis induced by dietary cobalt. *Veterinary Pathology* 22, 610–616.
- Costa M., Heck J.D., Robison S. (1982) Selective phagocytosis of crystalline metal sulfide particles and DNA strand breaks as a mechanism for the induction of cellular transformation. *Cancer Research* 42, 2757–2763.
- Cugell D.W. (1992) The hard metal diseases. *Clinical Chest Medicine* 13, 269–279.
- Daghman N.A., Elder G.E., Savage G.A., Winter P.C., Maxwell A.P., Lappin T.R. (1999) Erythropoietin production: evidence for multiple oxygen sensing pathways. *Annals of Hematology* 78, 275–278.
- Dalvi R.R., Robbins T.J. (1978) Comparative studies on the effect of cadmium, cobalt, lead, and selenium on hepatic microsomal monooxygenase enzymes and glutathione levels in mice. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology* 1, 601–607.
- Davis J.E., Fields J.P. (1958) Experimental production of polycythemia in humans by administration of cobalt chloride. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 99, 493–495.

- Dawydzik L., Wójcik R., Zielińska-Jankiewicz K., Kozajda A. (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym nadzorowanym przez Inspektora Sanitarnego w zakładach pracy. Ekspertyza wykonana na zlecenie Głównego Inspektora Sanitarnego [materiały w posiadaniu Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi].
- De Boeck M., Hoet P., Lombaert N., Nemery B., Kirsch-Volders M., Lison D. (2003) In vivo genotoxicity of hard metal dust. Induction of micronuclei in rat type II epithelial lung cells. *Carcinogenesis* 24, 1793–1800.
- De Boeck M., Lardau S., Buchet J.P., Kirsch-Volders M., Lison D. (2000) Absence of significant genotoxicity in lymphocytes and urine from workers exposed to moderate levels of cobalt-containing dust: a cross-sectional study. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 36(2), 151–160.
- De Boeck M., Lison D., Kirsch-Volders M. (1998) Evaluation of the in vitro direct and indirect genotoxic effects of cobalt compounds using the alkaline comet assay. Influence of interdonor and interexperimental variability. *Carcinogenesis* 19, 2021–2129.
- Deka N.C., Sehgal A.K., Chhuttani P.N. (1981) Absorption and transport of radioactive ⁵⁷ cobalt vitamin B₁₂ in experimental giardiasis in rats. *Indian Journal of Medical Research* 74, 675–679.
- Delahant A.B. (1955) An experimental study of the effects of rare metals on animal lungs. *AMA Arch. Ind. Health* 12(2), 116–20.
- Demedts M., Gheysens B., Nagels J., Verbeken E., Lauweryns J., van den Eeckhout A., Lahaye D., Gyselen A. (1984) Cobalt lung in diamond polishers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130(1), 130–5.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008) List of MAK and BAT Values 2008. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KgaA.
- Di Giulio C., Huang W.X., Lahiri S., Mokashi A., Buerk D.G. (1990) Cobalt stimulates carotid body chemoreceptors. *Journal of Applied Physiology* 68(5), 1844–1849.
- Domingo J.L., Llobet J.M., Bernat R. (1984) A study of the effects of cobalt administered orally to rats. *Archivos de Farmacologia y Toxicologia* 10, 13–20.
- Domingo J.L., Paternain J.L., Llobet J.M., Corbella J. (1985) Effects of cobalt on postnatal development and late gestation in rats upon oral administration. *Revista Espanola de Fisiologia* 41, 293–298.
- Dooms-Goossens A., Ceuterick A., Vanmaele N., Degreef H. (1980) Follow-up study of patients with contact dermatitis caused by chromates, nickel, and cobalt. *Dermatologica* 160, 249–260.
- Eaton R.P., Pommer I. (1973) Glucagon secretion and activity in the cobalt chloride-treated rat. *American Journal of Physiology* 225, 67–72.
- Elbetieha A., Al-Thani A.S., Al-Thani R.K., Darmani H., Owais W. (2004) Chronic exposure to cobaltous chloride caused adverse effects on fertility of male mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 197(3), 351 (abstract).
- FDRL (1984a) Acute oral LD50 study of cobalt sulphate lot no. S88336/A in Sprague-Dawley rats. Waverly, NY, Food and Drug Research Laboratories, Inc. 11, April 1984 (FDRL Study No. 8005D).
- FDRL (1984b) Study of cobalt (II) carbonate tech gr. CoCO₃, lot #030383 in Sprague-Dawley rats. Waverly, NY, Food and Drug Research Laboratories, Inc. 12 April 1984.
- FDRL (1984c) Acute oral toxicity study of cobalt oxide tricobalt tetraoxide in Sprague-Dawley rats. Waverly, NY, Food and Drug Research Laboratories, Inc. 5 April 1984.
- Feng M.R., Rossi D.T., Strenkoski C., Black A., Dehart P., Lovdahl M., McNally W. (1998) Disposition kinetics of cobalt mesoporphyrin in mouse, rat, monkey and dog. *Xenobiotica* 28(4), 413–426.
- Firriolo J.M., Ayala-Fierro F., Sipes I.G., Carter D.E. (1999) Absorption and disposition of cobalt naphthene in rats after a single oral dose. *Journal of Toxicology and Environmental Health A* 58, 383–395.
- Fischer T., Rystedt I. (1983) Cobalt allergy in hard metal workers. *Contact Dermatitis* 9, 115–121.
- Forbes R.M., Cooper A.R., Mitchell H.H. (1954) On the occurrence of beryllium, boron, cobalt, and mercury in human tissues. *Journal of Biological Chemistry* 209, 857–865.

- Foster P.P., Pearman I., Ramsden D. (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles – Part II: Lung clearance of inhaled cobalt oxide in man. *Journal of Aerosol Science* 20(2), 189–204.
- Fukunaga M., Kurachi Y., Mizuguchi Y. (1982) Action of some metal ions on yeast chromosomes. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 30(8), 3017–3019.
- Gennart J.P., Baleux C., Verellen-Dumoulin C., Buchet J.P., De Meyer R., Lauwerys R. (1993) Increased sister chromatid exchanges and tumor markers in workers exposed to elemental chromium-, cobalt- and nickel-containing dusts. *Mutation Research* 299, 55–61.
- Gerhardsson L., Wester P.O., Nordberg G.F., Brune D. (1984) Chromium, cobalt and lanthanum in lung, liver and kidney tissue from deceased workers. *Science of the Total Environment* 37, 233–246.
- Gheysens B. i in. (1985) Cobalt induced bronchial asthma in diamond polishers 88(5), 740–4.
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2007) Dane według Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy. Warszawa.
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2010) Dane według Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy. Warszawa.
- Goh C.L., Gan S.L., Ngui S.J. (1986) Occupational dermatitis in a prefabrication construction factory. *Contact Dermatitis* 15, 235–240.
- Goldberg M.A., Schneider T.J. (1994) Similarities between the oxygen-sensing mechanisms regulating the expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin. *Journal of Biological Chemistry* 269(6), 4355–4359.
- Greenberg D.M., Copp D.H., Cuthbertson E.M. (1943) Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive isotopes: VII. The distribution and excretion, particularly by way of the bile, of iron, cobalt, and manganese. *Journal of Biological Chemistry* 147, 749–756.
- Gregus Z., Klaassen C.D. (1986) Disposition of metals in rats. A comparative study of fecal, urinary, and biliary excretion and tissue distribution of eighteen metals. *Toxicology and Applied Pharmacology* 85, 24–38.
- Grice H.C., Goodman T., Munro I.C., Wiberg G.S., Morrison A.B. (1969) Myocardial toxicity of cobalt in the rat. *Annals of the New York Academy of Sciences* 156, 189–194.
- Hamilton-Koch W., Snyder R.D., Lavelle J.M. (1986) Metal-induced DNA damage and repair in human diploid fibroblasts and Chinese hamster ovary cells. *Chemico-Biological Interactions* 59, 17–28.
- Harp M.J., Scoular F.I. (1952) Cobalt metabolism of young college women on self-selected diets. *Journal of Nutrition* 47, 67–72.
- Hartung M. (1986) Lungenfibrosen bei Hartmetallschleifern. Bedeutung der Cobalteinwirkung. Sankt Augustin, Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften.
- Hartung M., Schaller K.H., Brand E. (1983) On the question of the pathogenetic importance of cobalt for hard metal fibrosis of the Lung. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 50, 53–57.
- Hartwig A., Snyder R.D., Schlepegrell R., Beyersmann D. (1991) Modulation by Co(II) of UV-induced DNA repair, mutagenesis and sister-chromatid exchanges in mammalian cells. *Mutation Research* 248, 177–185.
- Hatori N., Pehrsson S.K., Clyne N., Hansson G., Hofman-Bang C., Marklund S.L., Ryden L., Sjoqvist P.O., Svensson L. (1993) Acute exposure and oxygen radical scavengers in the rat myocardium. *Biochimica et Biophysica Acta* 1181, 257–260.
- Heath J.C. (1954) Cobalt as a carcinogen. *Nature* 173, 822–823.
- Heath J.C. (1956) The production of malignant tumours by cobalt in the rat. *British Journal of Cancer* 10, 668–673.
- Heath J.C. (1960) The histogenesis of malignant tumors induced by cobalt in the rat. *British Journal of Cancer* 15, 478–482.
- Heath J.C., Daniel M.R. (1962) The production of malignant tumors by cobalt in the rat. Intrathoracic tumors. *British Journal of Cancer* 16, 473–478.

Heath J.C., Freeman M.A., Swanson S.A. (1971) Carcinogenic properties of wear particles from prostheses made in cobalt–chromium alloy. *Lancet* 1(7699), 564–566.

Hengstler J.G., Bolm-Audorff U., Faldum A., Janssen K., Reifenrath M., Gotte W., Jung D., Mayer-Popken O., Fuchs J., Gebhard S., Bienfait H.G., Schlink K., Dietrich C., Faust D., Epe B., Oesch F. (2003) Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected. *Carcinogenesis* 24, 63–73.

Hewitt P.J. (1988) Accumulation of metals in the tissues of occupationally exposed workers. *Environmental Geochemistry and Health* 10(3–4), 113–116.

Hillerdal G., Hartung M. (1983) Short communication on cobalt in tissues from hard metal workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 53, 89–90.

Ho V.T., Bunn H.F. (1996) Effects of transition metals on the expression of the erythropoietin gene: further evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 223, 175–180.

Hogstedt C., Alexandersson R. (1990) [Mortality among hard metal workers.] Solna, National Institute of Occupational Health 1–16 (Arbete och Hälsa 21) [in Swedish with English abstract].

Hollins J.G., McCullough R.S. (1971) Radiation dosimetry of internal contamination by inorganic compounds of cobalt. An analysis of cobalt metabolism in rats. *Health Physics* 21, 233–246.

Holly R.G. (1955) Studies on iron and cobalt metabolism. *Journal of the American Medical Association* 158, 1349–1352.

Houk A.E.H., Thomas A.W., Sherman H.C. (1946) Some interrelationships of dietary iron, copper and cobalt in metabolism. *Journal of Nutrition* 31, 609–620.

IARC (1991) Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 52).

Ichikawa Y., Kuska Y., Goto S. (1985) Biological Monitoring of Cobalt Exposure, Based on Cobalt Concentrations in Blood and Urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 55, 269–276.

ICRP (1979) Limits for intakes of radionuclides by workers. New York, NY, Pergamon Press on behalf of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 30; *Annals of the ICRP*, vol. 2, No. 3/4).

Inaba J., Nishimura Y., Ichikawa R. (1980) Comparative metabolism of ^{54}Mn , ^{59}Fe , ^{60}Co and ^{65}Zn incorporated into *Chlorella* and in inorganic form in rats. *Health Physics* 39, 611–617.

IPCS (2006) Cobalt and inorganic cobalt compounds. Concise International Chemical Assessment Document 69, WHO.

Ishihara N., Koizumi M., Yoshida A. (1987) Metal concentrations in human pancreatic juice. *Archives of Environmental Health* 42(6), 356–360.

Jansen H.M.L., Knollema S., van der Duin L.V., Willemsen A.T., Wiersma A., Franssen E.J., Russel F.G., Korf J., Paans A.M. (1996) Pharmacokinetics and dosimetry of cobalt-55 and cobalt-57. *Journal of Nuclear Medicine* 37(12), 2082–2086.

Jasmin G., Riopelle J.L. (1976) Renal carcinomas and erythrocytosis in rats following intrarenal injection of nickel subsulfide. *Laboratory Investigations* 35, 71–78.

Johansson A., Curstedt T., Camner P. (1991) Lung lesions after combined inhalation of cobalt and nickel. *Environmental Research* 54, 24–38.

Johansson A., Curstedt T., Rasool O., Jarstrand C., Camner P. (1992) Rabbit lung after combined exposure to soluble cobalt and trivalent chromium. *Environmental Research* 58, 80–96.

Johansson A., Curstedt T., Robertson B., Camner P. (1984) Lung morphology and phospholipids after experimental inhalation of soluble cadmium, copper, and cobalt. *Environmental Research* 34, 295–309.

Johansson A., Robertson B., Camner P. (1987) Nodular accumulation of type II cells and inflammatory lesions caused by inhalation of low cobalt concentrations. *Environmental Research* 43, 227–243.

- Kanematsu N., Hara M., Kada T. (1980) Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutation Research* 77, 109–116.
- Kanerva L., Estlander T., Jolanki R. (1988) Occupational skin disease in Finland. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 60, 89–94.
- Kasprzak KS, Zastawny TH, North SL, Riggs CW, Diwan BA, Rice JM, Dizdaroglu M. (1994) Oxidative DNA base damage in renal, hepatic, and pulmonary chromatin of rats after intraperitoneal injection of cobalt(II) acetate. *Chem Res Toxicol.* 7(3):329-335.
- Kasten U., Mullenders L.H., Hartwig A. (1997) Cobalt(II) inhibits the incision and the polymerization step of nucleotide excision repair in human fibroblasts. *Mutation Research* 383, 81–90.
- Katsarou A., Baxevanis C., Armenaka M. (1997) Study of persistence and loss of patch test reactions to dichromate and cobalt. *Contact Dermatitis* 36, 87-90.
- Keane M.J., Hornsby-Myers J.L., Stephens J.W., Harrison J.C., Myers J.R., Wallace W.E. (2002) Characterization of hard metal dusts from sintering and detonation coating processes and comparative hydroxyl radical production. *Chem. Res. Toxicol.* 15(8), 1010–6.
- Kent N.L., McCance R.A. (1941) The absorption and excretion of "minor" elements by man. *Biochemical Journal* 35, 877–883.
- Kerfoot E.J. (1975) Semi-chronic inhalation study on cobalt. *Dissertation Abstracts International B* 35, 6054–6055.
- Kesteloot H., Roelandt J., Willems J., Claes J.H., Joosens J.V. (1968) An inquiry into the role of cobalt in the heart disease of chronic beer drinkers. *Circulation* 37, 854–864.
- Kharab P., Singh I. (1985) Genotoxic effects of potassium dichromate, sodium arsenite, cobalt chloride and lead nitrate in diploid yeast. *Mutation Research* 155, 117–120.
- Kieć-Swierczyńska M., Kręcis B. (2000) Occupational skin diseases among the nurses in the region of Lodz. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 13(3), 179–184.
- Kieć-Swierczyńska M., Kręcis B. (2002) Allergic contact dermatitis in dentists and dental nurses. *Exogenous Dermatology* 1(1), 27–31.
- Kinoshita K., Fujita T. (1972) Metabolism of ⁵⁷Co-methylcobalamin in rat and guinea pig. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 20(12), 2561–2569.
- Kirchgessner M., Reuber S., Kreuzer M. (1994) Endogenous excretion and true absorption of cobalt as affected by the oral supply of cobalt. *Biological Trace Element Research* 41, 175–189.
- Kreyling W.G., Ferron G.A., Haider B. (1984) The dependency of the lung retention on cobalt aerosol parameters. *Journal of Aerosol Science* 15(3), 229–232.
- Kreyling W.G., Ferron G.A., Haider B. (1986) Metabolic fate of inhaled Co aerosols in beagle dogs. *Health Physics* 51(6), 773–795.
- Kreyling W.G., Ferron G.A., Haider B. (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles – Part IV: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in beagle dogs. *Journal of Aerosol Science* 20(2), 219–232.
- Kyono H., Kusaka Y., Homma K., Kubota H., Endo-Ichikawa Y. (1992) Reversible lung lesions in rats due to short-term exposure to ultrafine cobalt particles. *Industrial Health* 30, 103–118.
- Ladoux A., Frelin C. (1994) Cobalt stimulates the expression of vascular endothelial growth factor and mRNA in rat cardiac cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 204(2), 794–798.
- Lammintausta K., Pitkanen O.P., Kalimo K. (1985) Interrelationship of nickel and cobalt contact sensitization. *Contact Dermatitis* 13, 148-152.
- Lasfargues G., Wild P., Moulin J.J., Hammon B., Rosmorduc B., Rondeau du Noyer C., Lavandier M., Moline J. (1994) Lung cancer mortality in a French cohort of hard-metal workers. *American Journal of Industrial Medicine* 26, 585–595.
- Linna A., Oksa P., Palmroos P., Roto P., Laippala P., Uitti J. (2003) Respiratory health of cobalt production workers. *American Journal of Industrial Medicine* 44, 124–132.

- Lison D., Carbonnelle P., Mollo L., Lauwerys R., Fubini B. (1995) Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species. *Chemical Research in Toxicology* 8, 600–606.
- Lison D., Lauwerys R., Demedts M., Nemery B. (1996) Experimental research into the pathogenesis of cobalt/hard metal lung disease. *European Respiratory Journal* 9, 1024–1028.
- Lofstrom A., Wigzell H. (1986) Antigen specific human T cell lines for cobalt chloride. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)* 66, 200–206.
- Marcussen P.V. (1963) Cobalt dermatitis. Clinical picture. *Acta Dermato-Venereologica* 43, 231–234.
- Meachim G., Pedley R.B., Williams D.F. (1982) A study of sarcogenicity associated with Co–Cr–Mo particles implanted in animal muscle. *Journal of Biomedical Materials Research* 16, 407–416.
- Miller C.W., Davis M.W., Goldman A., Wyatt J.P. (1953) Pneumoconiosis in the tungsten-carbide tool industry; report of three cases. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. Nov.* 8(5), 453–65.
- Mitchell D.F., Shankwalker G.B., Shazer S. (1960) Determining the tumorigenicity of dental materials. *Journal of Dental Research*, 39, 1023–1028.
- Mollenhauer H.H., Corrier D.E., Clark D.E., Hare M.F., Elissalde M.H. (1985) Effects of dietary cobalt on testicular structure. *Virchows Archiv B: Cell Pathology Including Molecular Pathology* 49, 241–248.
- Morelli L., Di Giulio C., Iezzi M., Data P.G. (1994) Effect of acute and chronic cobalt administration on carotid body chemoreceptors responses. *Science of the Total Environment* 150, 215–216.
- Morgan L.G. (1983) A study into the health and mortality of men exposed to cobalt and oxides. *J. Soc. Occup. Med.* 33, 181–186.
- Morin Y., Daniel P. (1967) Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy: etiological considerations. *Canadian Medical Association Journal* 97, 926–928.
- Morin Y., Tetu A., Mercier G. (1971) Cobalt cardiomyopathy. Clinical aspects. *British Heart Journal* 33, 175–178.
- Morvai V., Szakmary E., Tatrai E., Ungvary G., Folly G. (1993) The effects of simultaneous alcohol and cobalt chloride administration on the cardiovascular system of rats. *Acta Physiologica Hungarica* 81(3), 253–261.
- Mosconi G., Bacis M., Vitali M.T., Leghissa P., Sabbioni E. (1994) Cobalt excretion in urine: Results of a study on workers producing diamond grinding tools and on a control group. *Science of the Total Environment*. 150, 133–139.
- Moulin J.J., Wild P., Mur J.M., Fournier-Betz M., Mercier-Gallay M. (1993) A mortality study of cobalt production workers. An extension of the follow-up. *American Journal of Industrial Medicine* 23, 281–288.
- Moulin J.J., Wild P., Romazini S., Lasfargues G., Peltier A., Bozec C., Deguerre P., Pellet F., Perdrrix A. (1998) Lung cancer risk in hard-metal workers. *American Journal of Epidemiology* 148(3), 241–248.
- Munita C.S., Mazzilli B.P. (1986) Determination of trace elements in Brazilian cigarette tobacco by neutron activation analysis. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry Letters* 108(4), 217–227.
- Mur J.M., Moulin J.J., Charruyer-Seinerra M.P., Lafitte J. (1987) A cohort mortality study among cobalt and sodium workers in an electrochemical plant. *American Journal of Industrial Medicine* 11, 75–81.
- Muramatsu Y., Parr R.M. (1988) Concentrations of some trace elements in hair, liver and kidney from autopsy subjects – relationship between hair and internal organs. *Science of the Total Environment* 76, 29–40.
- Murdock H.R. (1959) Studies on the pharmacology of cobalt chloride. *Journal of the American Pharmaceutical Association* 48, 140–142.
- Nackerdien Z., Kasprak K.S., Rao G., Halliwell B., Dizdaroglu M. (1991) Nickle(II)- and cobalt(II)-dependent damage by hydrogen peroxide to the DNA bases in isolated human chromatin. *Cancer Research* 51, 5837–5842.
- Nation J.R., Bourgeois A.E., Clark D.E., Hare M.F. (1983) The effects of chronic cobalt exposure on behavior and metallothionein levels in the adult rat. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 5, 9–15.

- Naylor G.P.L., Harrison J.D. (1995) Gastrointestinal iron and cobalt absorption and iron status in young rats and guinea pigs. *Human and Experimental Toxicology* 14, 949–954.
- Nemery B., Bast A., Behr J., Borm P.J.A., Bourke S.J., Camus P., De Vuyst P., Jansen H.M., Kinnula V.L., Lison D., Pelkonen O., Saltini C. (2001a) Interstitial lung disease induced by exogenous agents: factors governing susceptibility. *European Respiratory Journal* 32(Suppl.), 30S–42S.
- Nemery B., Casier P., Roosels D., Lahaye D., Demedts M. (1992) Survey of cobalt exposure and respiratory health in diamond polishers. *American Review of Respiratory Disease* 145, 610–616.
- Nemery B., Verbeken E.K., Demedts M. (2001b) Giant cell interstitial pneumonia (hard metal lung disease, cobalt lung). *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 22, 435–447.
- Newman L.S., Maier L.A., Nemery B. (1998) Interstitial lung disorders due to beryllium and cobalt. [W:] *Interstitial lung disease*. St Louis, MO, Mosby, 367–392.
- Newton D., Rundo J. (1971) The long term retention of inhaled cobalt-60. *Health Physics* 21(3), 377–384.
- Nielsen N.H., Kristiansen J., Borg L., Christensen J.M., Poulsen L.K., Menne T. (2000) Repeated exposures to cobalt or chromate on the hands of patients with hand eczema and contact allergy to that metal. *Contact Dermatitis* 43(4), 212–215.
- NIOSH (1981) Criteria for controlling occupational exposure to cobalt. U.S. Government Printing Office, Washington, DC, s.70.
- NTP (1991) Toxicity studies of cobalt sulfate heptahydrate (CAS No. 10026-24-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication 91-3124).
- NTP (1998) Report on the toxicology and carcinogenesis studies of cobalt sulfate heptahydrate (CAS No. 10026-24-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication 471).
- Ogawa H.I., Sakata K., Inouye T., Jyosui S., Niyitani Y., Kakimoto K., Morishita M., Tsuruta S., Kato Y. (1986) Combined mutagenicity of cobalt(II) salt and heteroaromatic compounds in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research* 172, 97–104.
- Olivero S., Villani P., Botta A. (1995) Genotoxic effects of cobalt chloride, sulfate and nitrate on cultured human lymphocytes. *Medical Science Research* 23, 339–341.
- Ostapczuk P., Valenta P., Rutzel H., Nürnberg H.W. (1987) Application of differential pulse anodic stripping voltammetry to the determination of heavy metals in environmental samples. *Science of the Total Environment* 60, 1–16.
- Painter R.B., Howard R. (1982) The hela DNA-synthesis inhibition test as a rapid screen for mutagenic carcinogens. *Mutation Research*, 92, 427–437.
- Paley K.R., Sobel E.S., Yalow R.S. (1958) Effect of oral and intravenous cobaltous chloride on thyroid function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 18, 850–859.
- Palit S., Ghosh A.K., Sharma A., Talukder G. (1991a) Modification of the clastogenic effects of cobalt by calcium in bone marrow cells of mice in vivo. *Cytologia* 56, 373–377.
- Palit S., Sharma A., Talukder G. (1991b) Chromosomal aberrations induced by cobaltous chloride in mice in vivo. *Biological Trace Element Research* 29, 139–145.
- Palit S., Sharma A., Talukder G. (1991c) Cytotoxic effects of cobalt chloride on mouse bone marrow cells in vivo. *Cytobios* 65, 85–89.
- Palit S., Sharma A., Talukder G. (1991d) Protection by chlorophyllin against induction of chromosomal aberrations by cobalt in bone marrow cells of mice in vivo. *Fitoterapia* 62(5), 425–428.
- Palmes E.D., Nelson N., Laskin S., Kuschner M. (1959) Inhalation toxicity of cobalt hydrocarbonyl. *American Industrial Hygiene Association Journal* 20, 453–468.
- Paternain J.L., Domingo J.L., Corbella J. (1988) Developmental toxicity of cobalt in the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 24, 193–200.

- Patrick G., Batchelor A.L., Stirling C. (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles – Part VI: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in SPF Fischer rats. *Journal of Aerosol Science* 20(2), 249–255.
- Pedigo N.G., George W.J., Anderson M.B. (1988) Effects of acute and chronic exposure to cobalt in male reproduction in mice. *Reproductive Toxicology* 2, 45–53.
- Pedigo N.G., Vernon M.W. (1993) Embryonic losses after 10-week administration of cobalt to male mice. *Reproductive Toxicology* 7, 111–116.
- Pellet F., Perdrix A., Vincent M., Mallion J.M. (1984) Biological Levels of Urinary Cobalt. *Arch. Mal. Prof.* 45, 81–85.
- Persson B., Carlenor E., Clyne N., Hultman E., Lins L.E., Pehrsson S.K., Rydstrom J. (1992) Binding of dietary cobalt to sarcoplasmic reticulum proteins. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 52, 137–140.
- Posma F.D., Dijstelborger S.K. (1985) Serum and urinary cobalt levels as indicators of cobalt exposure in hard metal workers. [W:] *Proceedings of an International Conference, Heavy Metals in the Environment*, Athens, September 1985, 89–91. Luxembourg, Commission of the European Communities.
- Potolicchio I., Festucci A., Hausler P., Sorrentino R. (1999) HLA-DP molecules bind cobalt: a possible explanation for the genetic association with hard metal disease. *European Journal of Immunology* 29, 2140–2147.
- Potolicchio I., Mosconi G., Forni A., Nemery B., Seghizzi P., Sorrentino R. (1997) Susceptibility to hard metal lung disease is strongly associated with the presence of glutamate 69 in HLA-DP beta chain. *European Journal of Immunology* 27, 2741–2743.
- Prescott E., Netterstrom B., Faber J., Hegedus L., Suadicani P., Christensen J.M. (1992) Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 18, 101–104.
- Reuber S., Krcuzer M., Kirchgessner M. (1994) Interactions of cobalt and iron in absorption and retention. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease* 8, 151–158.
- Rosenberg D.W. (1993) Pharmacokinetics of cobalt chloride and cobalt-protoporphyrin. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 21(5), 846–849.
- Roto P. (1980) Asthma, symptoms of chronic bronchitis and ventilatory capacity among cobalt and zinc production workers. *Scand. J. Work. Environ. Health* 6(Suppl. 1) 1, 49.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń substancji szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833 ze zm.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2009) NIOSH, Cincinnati [komputerowa baza danych].
- Rystedt I., Fischer T. (1983) Relationship between nickel and cobalt sensitization in hard metal workers. *Contact Dermatitis* 9, 195–200.
- Rystedt I., Fischer T. (1983) Relationship between nickel and cobalt sensitization in hard metal workers. *Contact Dermatitis*. May 9(3), 195–200.
- Sarkar B. (1995) Metal replacement in DNA-binding zinc finger proteins and its relevance to mutagenicity and carcinogenicity through free radical generation. *Nutrition* 11(5), 646–649.
- Scansetti G., Lamon S., Botta G.C. (1983) Evaluation of Cobalt Exposure in the Hardmetal Industry by Ambient and Biological Monitoring (in Italian). *Med. Lav.* 74, 323–332.
- Schade S.G., Felsher B.F., Bernier G.M., Conrad M.E. (1970) Interrelationship of cobalt and iron absorption. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 75, 435–441.
- Schepers G.W. (1955) The biological action of particulate cobalt metal; studies on experimental pulmonary histopathology. *AMA Arch. Ind. Health*. 12(2), 127–33.
- Schepers G.W. (1955) The biological action of tungsten carbide and cobalt; studies on experimental pulmonary histopathology. *AMA Arch. Ind. Health*. Aug. 12(2), 140–6.

- Scherrer M., Maillard J.M. (1982) Schweiz. Hard Metal Pneumopaties. *Med Wochenschr.* 112(6), 198–207.
- Schinz H.R., Uehlinger E. (1942) Metals. A new principle of carcinogenesis. *Zeitschrift für Krebsforschung* 52, 425–437.
- Schultz P.N., Warren G., Kosso C., Rogers S. (1982) Mutagenicity of a series of hexacoordinate cobalt(III) compounds. *Mutation Research* 102, 393–400.
- Seghizzi P., D'Adda F., Borleri D., Barbic F., Mosconi G. (1994) Cobalt myocardiopathy. A critical review of literature. *Science of the Total Environment* 150, 105–109.
- Semenza G.L., Roth P.H., Fang H.M., Wang G.L. (1994) Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *Journal of Biological Chemistry* 269(38), 23757–23763.
- Sheline G.E., Chaikoff I.L., Montgomery M.L. (1945) The elimination of administered cobalt in pancreatic juice and bile of the dog, as measured with its radioactive isotopes. *American Journal of Physiology* 145, 285–290.
- Shirakawa T., Kusaka Y., Fujimura N., Goto S., Kato M., Heki S., Morimoto K. (1989) Occupational asthma from cobalt sensitivity in workers exposed to hard metal dust. *Chest* 95(1), 29–37.
- Shirakawa T., Kusaka Y., Fujimura N., Goto S., Morimoto K. (1988) The existence of specific antibodies to cobalt in hard metal asthma. *Clinical Allergy* 18, 451–460.
- Simesen M. (1939) The fate of cobalt after oral administration of metallic cobalt and subcutaneous injection of carbonatotetraminecobalt chloride, with remarks on the quantitative estimation of cobalt in organic materials. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* 62, 347–356.
- Singh I. (1983) Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research* 117, 149–152.
- Singh P.P., Junnarkar A.Y. (1991) Behavioral and toxic profile of some essential trace metal salts in mice and rats. *Indian Journal of Pharmacology* 23, 153–159.
- Sjogren I., Hillerdal G., Andersson A., Zetterstrom O. (1980) Hard metal lung disease: importance of cobalt in coolants. *Thorax* 35(9), 653–9.
- Smith T., Edmonds C.J., Barnaby C.F. (1972) Absorption and retention of cobalt in man by whole-body counting. *Health Physics* 22, 359–367.
- Sorbie J., Olatunbosun D., Corbett W.E., Valberg L.S. (1971) Cobalt excretion test for the assessment of body iron stores. *Canadian Medical Association Journal* 104(9), 777–782.
- Speijers G.J.A., Krajnc E.I., Berkvens J.M., van Logten M.J. (1982) Acute oral toxicity of inorganic cobalt compounds in rats. *Food and Chemical Toxicology* 20, 311–314.
- Stebbins A.I., Horstman S.W., Daniell W.E., Atallah R. (1992) Cobalt exposure in a carbide tip grinding process. *American Industrial Hygiene Association Journal* 53(3), 186–192.
- Steinhoff D., Mohr U. (1991) On the question of a carcinogenic action of cobalt-containing compounds. *Experimental Pathology* 41, 169–174.
- Stetkiewicz J., Szymczak W. (2005) Siarczan(VI) kobaltu. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych 1(20), 2005, 27–41.
- Sullivan J.F., Egan J.D., George R.P. (1969) A distinctive myocardiopathy occurring in Omaha, Nebraska: Clinical aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences* 156, 526–543.
- Sunderman F.W., Zaharia O. (1988) Hepatic lipid peroxidation in CoCl_2 -treated rats, evidenced by elevated concentrations of thiobarbituric acid chromogens. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 59(1), 69–78.
- Suzuki Y., Shimizu H., Nagae Y., Fukumoto M., Okonogi H., Kadokura M. (1993) Micronucleus test and erythropoiesis. Effect of cobalt on the induction of micronuclei by mutagens. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 22, 101–106.
- Swanson S.A.V., Freeman M.A.R., Heath J.C. (1973) Laboratory tests on total joint replacement prostheses. *Journal of Bone and Joint Surgery* 55B, 759–773.
- Swennen B., Buchet J.P., Stanescu D., Lison D., Lauwerys R. (1993) Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal. *British Journal of Industrial Medicine* 50, 835–842.

- Szakmary E., Ungvary G., Hudak A., Tatrai E., Naray M., Morvai V. (2001) Effects of cobalt sulfate on prenatal development of mice, rats, and rabbits, and on early postnatal development of rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health A* 62, 367–386.
- Talbot R.J., Morgan A. (1989) An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles – Part VIII: Lung clearance of inhaled cobalt oxide particles in mice. *Journal of Aerosol Science* 20(2), 261–265.
- Taylor D.M. (1962) The absorption of cobalt from the gastro-intestinal tract of the rat. *Physics in Medicine and Biology* 6, 445–451.
- Teraoka H. (1981) Distribution of 24 elements in the internal organs of normal males and the metallic workers in Japan. *Archives of Environmental Health* 36(4), 155–165.
- The Merck index. 12th ed. [Red.] Budavari S. (1996) Merck and Co., Inc. 412–414.
- Thomas R.G., Furchner J.E., London J.E., Drake G.A., Wilson J.S., Richmond C.R. (1976) Comparative metabolism of radionuclides in mammals – X. Retention of tracer-level cobalt in the mouse, rat, monkey, and dog. *Health Physics* 31, 323–333.
- Tso W.W., Fung W.P. (1981) Mutagenicity of metallic cations. *Toxicology Letters*, 8, 195–200.
- Tüchsen F., Jensen M.V., Villadsen E., Lynge E. (1996) Incidence of lung cancer among cobalt-exposed women. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 22, 444–450.
- Valberg L.S., Ludwig J., Olatunbosun D. (1969) Alteration in cobalt absorption in patients with disorders of iron metabolism. *Gastroenterology* 56(2), 241–251.
- Valer M., Somogyi Z., Racz I. (1967) Studies concerning the sensitizing effect of cobalt. *Dermatologica* 134, 36–50.
- van Bruwaene R., Gerber G.B., Kirchmann R., Colard J., Van Kerkom J. (1984) Metabolism of ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ⁵⁹Fe and ⁶⁰Co in lactating dairy cows. *Health Physics* 46(5), 1069–1082.
- van den Eeckhout A., Verbeke E., Demedts M. (1988) Pulmonary pathology due to cobalt and heavy metals. *Revue des Maladies Respiratoires* 5, 201–207 [in French].
- van Goethem F., Lison D., Kirsch-Volders M. (1997) Comparative evaluation of the in vitro micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis assay for the detection of DNA damaging agents: Genotoxic effects of cobalt powder, tungsten carbide and cobalt–tungsten carbide. *Mutation Research* 392, 31–43.
- van Joost T., van Everdingen J.J. (1982) Sensitization to cobalt associated with nickel allergy: clinical and statistical studies. *Acta Derm. Venereol.* 62(6), 525–9.
- Verougstraete V., Mallants A., Buchet J., Swennen B., Lison D. (2004) Lung function changes in workers exposed to cobalt compounds – a 13-year followup. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170, 162–166.
- Vollmann J. (1938) Animal experiments with intraosseous arsenic, chromium and cobalt implants. *Schweizerische Zeitschrift für Pathologie und Bakteriologie* 1, 440–443 [in German].
- Wang J.Y., Tsukayama D.T., Wicklund B.H. (1996) Inhibition of T and B cell proliferation by titanium, cobalt, and chromium: Role of IL-2 and IL-6. *J Biomed. Mater. Res.* 32, 655–661.
- Wehner A.P., Busch R.H., Olson R.J., Craig D.K. (1977) Chronic inhalation of cobalt oxide and cigarette smoke by hamsters. *American Industrial Hygiene Association Journal* 38, 338–346.
- Wehner A.P., Craig D.K. (1972) Toxicology of inhaled NiO and CoO in Syrian golden hamsters. *American Industrial Hygiene Association Journal* 33, 146–155.
- Wild P., Perdrix A., Romazini S., Moulin J.J., Pellet F. (2000) Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occupational and Environmental Medicine* 57, 568–573.
- Yamagata N., Murata S., Torii T. (1962) The cobalt content of human body. *Journal of Radiation Research* 5, 4–8.
- Ybarra J., Behrooz A., Gabriel A., Koseoglu M.H., Ismail-Beigi F. (1997) Glycemia-lowering effect of cobalt chloride in the diabetic rat: increased GLUT1 mRNA expression. *Molecular and Cellular Endocrinology* 133, 151–160.
- Yukawa M., Amano K., Suzuki-Yasumoto M., Terai M. (1980) Distribution of trace elements in the human body determined by neutron activation analysis. *Archives of Environmental Health* 35, 36–44.

Zanetti G., Fubini B. (1997) Surface interaction between metallic cobalt and tungsten carbide particles as a primary cause of hard metal lung disease. *Chemistry of Materials* 7(8), 1647–1654.

Zou W., Yan M., Xu W., Huo H., Sun L., Zheng Z., Liu X. (2001) Cobalt chloride induces PC12 cells apoptosis through reactive oxygen species and accompanied by AP-1 activation. *Journal of Neuroscience Research* 64(6), 646–653.

ANDRZEJ SAPOTA, ADAM DARAGÓ

Cobalt

A b s t r a c t

In most compounds, cobalt (Co) occurs at level II or level III of its value. Co compounds (III) react with different acids, producing salts, whereas the reactivity of Co II is less pronounced. This element, present in living organisms, is a microelement and is a component of vitamin B₁₂. It is an essential component of alloys used in high-speed-cutting steel tools (alloys containing 45–50% of Co and 25–30 % of chromium), hard magnets, hard tools and others. Co compounds are used in the production of paints (Thénard blue, smalt) and lacquers in the glass-making and ceramic industries.

In industrial conditions, fumes and dusts are the major sources of exposure. It is estimated that in Poland about 5000 persons are exposed to cobalt and its compounds. In 2000, an excessive exposure of workers to metallic Co (fumes and dusts) was found in a plant in the Silesian voivodeship. Twenty persons involved in the manufacture of ready-made metallic products (except for machines and other devices) were exposed; however, according to 2007 data provided by the Chief Sanitary Inspectorate, Co (fumes and dusts) maximum admissible concentrations (MAC = 0.05 mg/m³) were not exceeded.

In the literature there are no data on Co acute intoxications in humans. Non-occupational chronic intoxications due to consumption of large quantities of cobalt sulfate fortified beer induced myocardial lesion, enhanced red blood cell count (polycythemia) and disturbed thyroid metabolism. In persons exposed to cobalt via inhalation and absorption through the skin, allergies and irritations are observed. The respiratory tract is its major target organ, hence asthma- and allergy-like lesions, as well as functional changes, involving the impairment of lung functions are most frequent.

On the basis of the results of acute toxicity studies, cobalt and its inorganic compounds can be classified as toxic or hazardous agents. Studies of chronic effects showed that inflammatory and necrotic lesions of respiratory epithelium are the main consequences of cobalt toxicity, and fibrosis of the lower parts of the respiratory tract can also be induced in the case of higher doses. The National Toxicology Program studies have evidenced carcinogenic effect of cobalt sulfate and the International Agency for Research on Cancer (IARC) has categorized cobalt and its compounds as group 2B (sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals and inadequate evidence in humans).

To determine MAC values for cobalt and its inorganic compounds, allergic asthma lesions manifested by wheezing cough and shortness of breath were adopted as a critical effect. The syndrome comprising these manifestations is termed hard metal asthma. Most reported asthma cases were linked with exposure to cobalt in the heavy metal industry. In several cobalt-exposed patients with symptoms of hard metal asthma, immunological tests revealed the presence of specific antibodies and/or positive lymphocyte transformation test. Those persons had been exposed to cobalt salts, metallic cobalt and metallic powder.

Exposure to cobalt dust in workers employed in the hard metal industry (metal production) and refineries (cobalt production) induced changes in respiratory functions, involving the impairment of

respiration efficiency. Co effects on other organs and systems, in general, and on the skin, circulatory system and thyroid gland, in particular, have been observed after higher doses or higher compound concentrations. That is why these effects have been disregarded in setting MAC values in the workstation ambient air.

The results of a Finnish study carried out in workers engaged in cobalt production have been adopted as a basis for setting MAC values for cobalt and its inorganic compounds. These findings evidenced a five-fold increase in asthma incidence in workers exposed to Co sulfate at a concentration of 0.1 mg/m³ (converted into cobalt). In workers exposed to cobalt sulfate aerosol at a concentration of < 0.1 mg/m³ for 6 – 8 years no enhanced risk of chronic bronchitis has been found.

Cobalt concentration of 0.1 mg/m³ has been adopted as the value of the lowest observed adverse effect level (LOAEL) and applying relevant uncertainty coefficients MAC value = 0.02 has been proposed for cobalt and its inorganic compounds, taking account of exposure to cobalt-containing dusts. The hygiene standard value at the same level was adopted by the American Conference of Governmental Industrial Hygiene (ACGIH) and in The Netherlands. A lower value (0.01 mg/m³) was adopted in Denmark. In Germany, the MAC value for cobalt has not been set on account of its sufficiently evidenced carcinogenicity in experimental animals (group 3A). Moreover, the data were insufficient to propose a short-term MAC (STMAC) value for cobalt. However, it has been suggested to adopt the value of admissible concentration in biological material (ACB) for Co concentration in urine, 15 µg/l urine (µg/g creatinine) and in blood, 1µg/l. The following standard denotations have been adopted: "I" – irritating substance; "A" – sensitizing substance; "Ft" – fetus toxic substance; and "Carcinogenic" – the category of carcinogenicity of compounds should be determined on the basis of the list of hazardous substances along with its classification and denotation, e.g., cobalt dichloride – Carcinogenic, Cat. 2; R49; cobalt sulfate (VI) – Carcinogenic, Cat. 2; R49.