

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA  
dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-  
GAWRYSIK  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
90-151 Łódź  
ul. J. Muszyńskiego 1

# Pary rtęci i jej związki nieorganiczne

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 0,02 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: –

NDSP: –

DSB (pary rtęci): 30 µg Hg/g kreatyniny w moczu

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 29.09.2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDSCh: 4.04.2007

---

**Słowa kluczowe:** rtęć, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

**Keywords:** mercury, toxicity, occupational exposure, MAC.

Rtęć jest metalem, który w temperaturze pokojowej występuje w stanie ciekłym. W przyrodzie występuje głównie w postaci cynobru (siarczek rtęciowy, HgS) oraz jako rtęć rodzima w postaci kropeł lub krystalicznego amalgamatu srebra.

Światowa produkcja rtęci w połowie lat 70. XX w. osiągnęła poziom około 10 000 t rocznie. Z uwagi na problem zanieczyszczenia środowiska w końcu lat 80. zużycie rtęci gwałtownie zmniejszyło się. Niektóre państwa (USA) wstrzymały całkowicie wydobycie rtęci. W ostatnich latach światowa produkcja ustabilizowała się na poziomie około 2500 t rocznie.

Rtęć jest stosowana przy produkcji baterii alkalicznych, lamp fluorescencyjnych, lamp rtęciowych w przemyśle chloroalkalicznym (elektrolityczne otrzymywanie chloru i wodorotlenku sodowego) oraz chemicznym (produkcja farb, katalizator w procesach chemicznych). Rtęć jest stosowana także w urządzeniach kontrolno-pomiarowych (termometry, zawory ciśnieniowe, przepływomierze), w preparatach dentystrycznych (amalgamaty) oraz w niewielkich ilościach w laboratoriach.

Narażenie zawodowe na pary rtęci ma miejsce głównie przy wydobywaniu i przerobie rudy cynobrowej, a także przy otrzymywaniu chloru i ługu metodami elektrolitycznymi, przy produkcji

---

\* Wartości normatywne par rtęci i jej związków nieorganicznych są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 873.

Metoda oznaczania stężenia par rtęci w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-Z-04332:2006, a także została opublikowana w kwartalniku *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 2000, nr 3(25).

stopów metali, barwników, fungicydów oraz przy produkcji i obsłudze takich przyrządów wypełnionych rtęcią, jak np.: przepływomierze, różnego rodzaju aparatura pomiarowa, termometry, barometry, prostowniki. Narażeni na rtęć są również pracownicy laboratoriów, pracowni naukowych, gabinetów dentystycznych i zakładów fotograficznych.

W zakładach przemysłu chloroalkalicznego w różnych państwach stężenie rtęci w powietrzu wynosiło  $< 10 \div 430 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Obserwowane stężenia rtęci w moczu u pracowników tych zakładów wynosiły od 0 do około  $750 \mu\text{g}/\text{l}$ .

W warunkach przemysłowych narażenie dotyczy wyłącznie narażenia drogą inhalacyjną na pary rtęci. Inne nieorganiczne związki rtęci praktycznie nie stwarzają ryzyka przy narażeniu inhalacyjnym.

Według danych stacji sanitarno-epidemiologicznych w 2007 r. na pary rtęci powyżej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), tj.  $0,025 \text{ mg}/\text{m}^3$  było narażonych 48 pracowników przy produkcji wyrobów chemicznych. Dla nieorganicznych związków rtęci przekroczeń wartości NDS ( $0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) nie zanotowano.

Narzędem krytycznym u ludzi w zatruciach ostrych parami rtęci są płuca. W przypadku narażenia zawodowego postać ostra występuje rzadko. Po narażeniu na pary rtęci o dużym stężeniu obserwowano wiele skutków ze strony układu nerwowego, m.in.: drżenia, chwiejność emocjonalną, bezsenność, zaburzenia pamięci, polineuropatie, zaburzenia w funkcjach poznawczych i motorycznych oraz zaburzenia widzenia. W przewlekłym narażeniu ludzi na rtęć i jej związki nieorganiczne obserwowano głównie skutki neurotoksyczne i nefrotoksyczne.

Po narażeniu szczurów na pary rtęci o stężeniu  $27 \text{ mg}/\text{m}^3$  przez 2 h padło 20 z 30 zwierząt. Wartość  $\text{DL}_{50}$  dla szczurów po dożołądkowym podaniu chlorku rtęci(II) wynosi  $25,9 \text{ mg Hg}/\text{kg}$ . Na tej podstawie, zgodnie z klasyfikacją UE, rtęć i jej związki nieorganiczne można zaliczyć do związków toksycznych. W eksperymentach podprzewlekłych i przewlekłych nieorganiczne związki rtęci wykazywały głównie działanie nefrotoksyczne, zależnie od wielkości dawki.

W ocenie działania rakotwórczego IARC zaklasyfikowała rtęć metaliczną i jej związki nieorganiczne do grupy 3., czyli związków nieklasyfikowanych pod względem działania rakotwórczego dla ludzi.

W licznych doniesieniach wykazano, że chlorek rtęci(II) działał mutagennie, natomiast pary rtęci nie wykazywały takiego działania.

Mimo że w przypadku narażenia ludzi dane na temat wpływu rtęci metalicznej i jej nieorganicznych związków na rozrodczość są niejednoznaczne, to jej wpływ na zwierzęta jest udowodniony. Ponadto, z uwagi na fakt, że rtęć przechodzi przez barierę łożyska, istnieją zalecenia, aby u kobiet w wieku rozrodczym maksymalnie ograniczyć narażenie na rtęć i jej związki.

O ile większość danych uzyskanych na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach dotyczy badań nieorganicznych związków rtęci, zwłaszcza chlorku rtęci(II), to dane z badań epidemiologicznych dotyczą głównie narażenia zawodowego na pary rtęci.

Nadmierne narażenie zawodowe na rtęć metaliczną (pary) i jej związki powoduje wystąpienie objawów psychiatrycznych, behawioralnych i neurologicznych i wiąże się również z uszkodzeniem nerek. Tak więc, krytycznymi narządami w przypadku chronicznego narażenia na rtęć i jej związki nieorganiczne są ośrodkowy układ nerwowy i nerki. Ustalenie zatem wartości NDS powinno dotyczyć takiej wartości stężeń, poniżej której nie pojawią się subkliniczne zmiany. Najwcześniejszymi obserwowanymi zmianami są zaburzenia neurobehawioralne pojawiające się w wyniku narażenia na pary rtęci, dlatego proponowana wartość NDS wyprowadzona będzie dla par rtęci, a otrzymany normatyw powinien zabezpieczyć pracowników przed szkodliwymi skutkami działania zarówno par rtęci, jak i jej związków nieorganicznych.

Za podstawę ustalenia wartości NDS dla par rtęci i jej związków nieorganicznych przyjęto wyniki badań epidemiologicznych dotyczących wczesnych neurotoksycznych skutków wywieranych przez rtęć. Większość wyników tych badań wykazała większą korelację stanu zdrowia badanych osób z wynikami monitoringu biologicznego (stężenia Hg w moczu i we krwi) niż monitoringu

powietrza, dlatego proponowane normatywy higieniczne są wyprowadzane na podstawie wielkości stężenia rtęci w moczu.

Większość autorów badań epidemiologicznych przyjmuje wartość 35 µg/g kreatyniny w moczu za stężenie progowe, powyżej którego zaczynają się ujawniać szkodliwe skutki ze strony ośrodkowego układu nerwowego i nerek.

Dane z metaanaliz wskazują jednak na możliwość toksycznego działania rtęci na zachowania człowieka już po narażeniu na stężenia rtęci w moczu w zakresie 20 ÷ 30 µg/g kreatyniny. W ocenie autorów jednej z metaanaliz ludzie narażeni na rtęć uzyskują gorsze wyniki z niektórych testów neurobehawioralnych, porównywalne z wynikami osiąganymi przez ludzi o 5 ÷ 20 lat starszych.

Na podstawie argumentacji uzasadnienia normatywów Unii Europejskiej oraz wyników metaanaliz uważamy, że należy przyjąć poziom 30 µg Hg/g kreatyniny za poziom zabezpieczający przed wystąpieniem zaburzeń behawioralnych. Wartość ta jest proponowaną wartością dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Ekstrapolując wyniki monitoringu biologicznego na stężenie rtęci w powietrzu, zalecanemu stężeniu rtęci w moczu (30 µg/g kreatyniny) będzie odpowiadało stężenie rtęci w powietrzu wynoszące 0,02 mg/m<sup>3</sup>. Wartość tę proponujemy przyjąć za wartość NDS. Zaproponowane wartości normatywne (NDS – 0,020 mg/m<sup>3</sup> i DSB – 30 µg/g kreatyniny) są zgodne z normatywami przyjętymi w Unii Europejskiej.

Tak zaproponowane normatywy higieniczne powinny zabezpieczyć pracowników przed szkodliwymi skutkami działania zarówno par rtęci, jak i jej związków nieorganicznych. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) rtęci i jej związków.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka rtęci:

|                   |                                                                                                                                              |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • nazwa chemiczna | rtęć                                                                                                                                         |
| • wzór chemiczny  | Hg <sup>0</sup>                                                                                                                              |
| • nazwa CAS       | mercury                                                                                                                                      |
| • numer CAS       | 7439-97-6 (elemental mercury)                                                                                                                |
| • numer indeksowy | 080-001-00-0                                                                                                                                 |
| • numer WE        | 231-106-7                                                                                                                                    |
| • synonimy:       | colloidal mercury, hydrargyrum, kwik, liquid silver, mercure, mercurio, metallic mercury, NCI-C60399, quecksilber i quicksilver (HSDB 2005). |

Rtęć jest metalem, który w temperaturze pokojowej występuje w stanie ciekłym. W przyrodzie występuje głównie w postaci cynobru (siarczek rtęciowy, HgS) oraz jako rtęć rodzima w postaci kropeł

lub krystalicznego amalgamatu srebra. Największe stężenie tego pierwiastka występuje w gąbkach węglowych i bitumicznych oraz w zasadowych skałach krystalicznych (Affelska-Jercha 1999).

Głównym źródłem rtęci wprowadzanej do obiegu przyrodniczego jest emisja naturalna pochodząca z wybuchów wulkanicznych oraz odparowywania z powierzchni lądów i oceanów. Szacunkowe wartości tej emisji szacowane na 2700 ÷ 6000 t rocznie (Langauer-Lewowicka 2003).

Do zanieczyszczenia środowiska rtęcią przyczyniają się jednak przede wszystkim źródła antropogeniczne. W państwach Unii Europejskiej w 1990 r. największymi emiterami rtęci do atmosfery były: elektrownie węglowe (90,5 t), urządzenia do spalania odpadów komunalnych i niebezpiecznych oraz przemysł cementowy (37,7 t). Emisje przemysłu chloroalkalicznego były nieco mniejsze (28,4 t), a w 1998 r. wynosiły już tylko 9,5 t. Szacuje się, że w Polsce emisja z przemysłu chloroalkalicznego wynosi od 1 do 2 t rocznie (Przemysły 2005).

Rtęć jest 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 dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1-1355 ze zm.) jest klasyfikowana jako toksyczna i niebezpieczna dla środowiska:

– jest substancją toksyczną

– R23 jest toksycznie przez drogi oddechowe

– R33 jest niebezpieczeństwo kumulacji w organizmie

– N jest substancją niebezpieczną dla środowiska

– R50 jest bardzo toksycznie na organizmy wodne

– R53 może powodować długotrwałe niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

Klasyfikacja nieorganicznych związków rtęci, z wyjątkiem siarczku rtęci(II), chlorku rtęci(II) i chlorku rtęci(I): T+, N; R26/27/28-33-50/53.

Klasyfikacja chlorku rtęci(II): T+, N; R28-34-48/24/25-50/53.

Klasyfikacja chlorku rtęci(I); Xn, N; R22-R36/37/38-50/53.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie jest zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1-1355 ze zm.) jest zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 2008 r.

| Numer indeksowy | Międzynarodowa terminologia chemiczna | Numer WE  | Numer CAS | Klasyfikacja                                                              |                                             | Oznakowanie                          |                                             | Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki AMO | Uwagi |
|-----------------|---------------------------------------|-----------|-----------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|
|                 |                                       |           |           | Klasa zagrożenia i kody kategorii                                         | Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia | Piktogram, kody haseł ostrzegawczych | Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia |                                                    |       |
| 080-001-00-0    | mercury                               | 231-106-7 | 7439-97-6 | Acute Tox. 3 (*)<br>STOT RE 2 (*)<br>Aquatic Acute 1<br>Aquatic Chronic 1 | H331<br>H373 (**)<br>H400<br>H410           | GHS06<br>GHS08<br>GHS09<br>Dgr       | H331<br>H373 (**)<br>H410                   |                                                    |       |

Objaśnienia:

• Acute Tox. 3 • toksyczność ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria zagrożenia 3.

• H331 • działanie toksyczne w następstwie wdychania

• STOT RE 2 • działanie toksyczne na narządy docelowe • narażenie powtarzane, kategoria zagrożenia 2.

• H373 • może spowodować uszkodzenie narządów (wymienił wszystkie narażone narządy, jeśli są znane) w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia (podał drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że żadne inne drogi narażenia nie powodują zagrożenia)

• Aquatic acute 1 • stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego • zagrożenie ostre, kategoria 1.

• H400 • działanie bardzo toksycznie na organizmy wodne

• Aquatic chronic 1 • stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego • zagrożenie przewlekłe, kategoria 1.

• H410 • działanie bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodujące długotrwałe zmiany.



Ostra toksyczność (GHS06)

Toksyczność układowa (kat. 1. i 2.)  
na narządy docelowe (GHS08)Niebezpieczne dla  
środowiska (GHS09)

**Rys. 1.** Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) majączarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tle szerokim, aby był wyraźnie widoczny

## Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne rtęci (EHC 1991; HSDB 2005):

|                           |                                                                                     |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| • postać i wygląd         | srebrzysta, ciemna, ruchliwa, metaliczna ciecz bez zapachu                          |
| • masa cząsteczkowa       | 200,59                                                                              |
| • temperatura topnienia   | -38,87 °C                                                                           |
| • temperatura wrzenia     | 356,73 °C                                                                           |
| • gęstość cieczy          | 13,534 w temp. 25 °C                                                                |
| • ciśnienie par           | 0,16 Pa (0,0012 mmHg) w temp. 20 °C                                                 |
| • stężenie par nasyconych | około 15 mg/m <sup>3</sup> w temp. 20 °C i około 18 mg/m <sup>3</sup> w temp. 24 °C |

nie rozpuszczalny w wodzie  
nie rozpuszczalny w innych  
rozpuszczalnikach

2 µg/l w temp. 30 °C

rozpuszcza się w kwasie azotowym, a częściowo  
rozpuszcza się w lipidach, 2,7 mg/l w pentanie.

Właściwości fizykochemiczne wybranych, nieorganicznych związków rtęci przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.**

**Właściwości fizykochemiczne wybranych związków rtęci** (Poradnik 1962; HSDB 2005)

| Związek, wzór,<br>numer CAS                                    | Masa<br>cząsteczkowa | Temperatura<br>topnienia, °C | Temperatura<br>wrzenia, °C | Ciężar<br>molekularny | Rozpuszczalność                                                                |                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                      |                              |                            |                       | woda                                                                           | inne                                                                                                                                                         |
| Chlorek rtęci(II),<br><chem>HgCl2</chem><br>7487-94-7          | 271,52               | 277                          | 302                        | 5,6                   | 36 g/l w temp.<br>0 °C<br>69 g/l w temp.<br>20 °C<br>480 g/l w temp.<br>100 °C | rozpuszczalny w<br>acetonie, alkohola-<br>ch, kwasach                                                                                                        |
| Azotan rtęci(II),<br><chem>Hg(NO3)2 · H2O</chem><br>10045-94-0 | 324,66               | 79                           | rozkład                    | 4,3                   | dobrze rozpusz-<br>czalny w zimnej<br>wodzie                                   | rozpuszczalny w<br>acetonie, kwasie<br>azotowym, amoniaku;<br>nierozpuszczalny w alkoholu                                                                    |
| Siarczan rtęci(II),<br><chem>HgSO4</chem><br>7783-35-9         | 296,68               | rozkład                      |                            | 6,47                  | rozkłada się w<br>wodzie                                                       | rozpuszczalny w<br>kwasie solnym i<br>rozcieńczony w<br>kwasie siarkowym,<br>a nierozpuszczalny<br>w acetonie i alkohola-<br>ch                              |
| Tlenek rtęci(II),<br><chem>HgO</chem><br>21908-53-2            | 216,59               | 500 °C<br>rozkład            |                            | 11,00 ÷<br>11,29      | 0,53 mg/l,<br>w temp. 25 °C<br>39,5 mg/l<br>w temp. 100°C                      | rozpuszczalny w<br>kwasach nieorga-<br>nicznych, nieroz-<br>puszczalny w roz-<br>puszczalnikach<br>organicznych                                              |
| Siarczek<br>rtęci(II),<br><chem>HgS</chem>                     | 232,67               | sublim.<br>583 °C            |                            | 8,10                  | praktycznie nie-<br>rozpuszczalny<br>w wodzie                                  | rozpuszczalny w<br><chem>Na2S</chem> , w wodzie<br>królewskiej                                                                                               |
| Chlorek rtęci(I),<br><chem>Hg2Cl2</chem><br>10112-91-1         | 472,14               | sublim.<br>400 °C            |                            | 7,15                  | 2 mg/l w temp.<br>18 °C                                                        | rozpuszczalny w<br>wodzie królewskiej,<br>trudno rozpusz-<br>czalny (na gorąco)<br>w kwasach; nieroz-<br>puszczalny w roz-<br>puszczalnikach<br>organicznych |

cd. tab. 2.

| Związek, wzór,<br>numer CAS                                                              | Masa<br>cząsteczkowa | Temperatura<br>topnienia, °C | Temperatura<br>wrzenia, °C | Ciężar<br>molekularny | Rozpuszczalność           |                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                          |                      |                              |                            |                       | woda                      | inne                                                                                   |
| Azotan rtęci(I),<br>$\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$<br>10415-75-5 | 561,26               | 70 °C                        |                            | 4,78                  | rozpuszczalny w<br>wodzie | rozpuszczalny w<br>roztworze kwasu<br>azotowego;<br>nierozpuszczalny<br>w amoniaku     |
| Siarczan rtęci(I),<br>$\text{Hg}_2\text{SO}_4$<br>7783-36-0                              | 497,29               | rozkłada się                 |                            | 7,56                  | 90 mg/l w temp.<br>100 °C | rozpuszczalny w<br>roztworze kwasu<br>azotowego i<br>na gorąco w kwa-<br>sie siarkowym |

## Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

Światowa produkcja rtęci w połowie lat 70. XX w. osiągnęła poziom około 10 000 t rocznie (EHC 1991). Z uwagi na problem zanieczyszczenia środowiska, zużycie rtęci gwałtownie zmniejszyło się w końcu lat 80., a niektóre państwa (np. USA) wstrzymały całkowicie wydobycie rtęci. W ostatnich latach światowa produkcja rtęci ustabilizowała się na poziomie około 2500 t rocznie (HSDB 2005).

Rtęć jest stosowana: przy produkcji baterii alkalicznych, lamp fluorescencyjnych, w przemyśle chloroalkalicznym (elektrolityczne otrzymywanie chloru i wodorotlenku sodowego) oraz w przemyśle chemicznym (produkcja farb, katalizator w procesach chemicznych). Rtęć jest także stosowana w urządzeniach kontrolno-pomiarowych (termometry, zawory ciśnieniowe, przepływomierze), w preparatach dentystycznych (amalgamaty) oraz w niewielkich ilościach w laboratoriach (HSDB 2005).

Narażenie zawodowe na rtęć ma miejsce głównie przy wydobywaniu i destylowaniu rudy cynobrowej, a także przy otrzymywaniu chloru i gazu metodami elektrolitycznymi, przy produkcji stopów metali, barwników, fungicydów oraz przy produkcji i obsłudze takich przyrządów wypełnionych rtęcią jak np.: przepływomierze, różnego rodzaju aparatura pomiarowa, termometry, barometry, a także podczas produkcji lamp rtęciowych i prostowników. Narażeni na rtęć są również pracownicy laboratoriów, pracowni naukowych, gabinetów dentystycznych i zakładów fotograficznych (Marek, Wocka-Marek 1994a; Affelska-Jercha 1999).

W zakładach przemysłu chloroalkalicznego w różnych państwach stężenia rtęci w powietrzu wynoszą od < 10 do 430  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , natomiast stężenia rtęci w moczu u pracowników tych zakładów wynoszą od 0 do około 750  $\mu\text{g}/\text{l}$  (Barregard i in. 1991; Langworth i in. 1991; 1992; IARC 1993; Bulat i in. 1998; Mandic i in. 2002; Urban i in. 2003b). W Polsce w zakładach chloroalkalicznych notowano stężenia rtęci w powietrzu od 0 do 380  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  i odpowiednio w moczu od 0 do 880  $\mu\text{g}/\text{l}$  (Sikora, Langauer-Lewowicka 1992; Braszczynska i in. 1994; Marek, Wocka-Marek 1994b; Rutowski i in. 1998; Mniszek 2001; Cebulska-Wasilewska 2005ab).

W wytwórniach termometrów pracownicy byli narażeni na pary rtęci o stężeniach 15 ÷ 270  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , co skutkowało stężeniami w moczu 1,5 ÷ 345  $\mu\text{g}/\text{l}$  (Ehrenberg i in. 1991; IARC 1993; Nowakowska i in. 1997).

Pomiar stężenia par rtęci w powietrzu Środowiska pracy wykazuje duże różnice w zależności od zastosowanej metody pomiaru. Stężenia rtęci przeprowadzone metodą stacjonarną były na ogół mniejsze w porównaniu do pomiarów indywidualnych w strefie oddychania (Braszczyńska i in. 1994; Ehrenberg i in. 1991).

Mniejsze stężenia par rtęci (do  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) występowały w gabinetach dentystycznych (IARC 1993; Urban i in. 1999; Ritchie i in. 2004).

Według danych stacji sanitarno-epidemiologicznych w 2007 r. w Polsce na pary rtęci powyżej wartości NDS równej  $0,025 \text{ mg}/\text{m}^3$  było narażonych 48 pracowników przy produkcji wyrobów chemicznych. Dla nieorganicznych związków rtęci przekroczeń wartości NDS ( $0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) nie odnotowano (Działalność Państwowej 2007).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

#### *Pary rtęci metalicznej*

Stężenie par rtęci w powietrzu powodujące bezpośrednie zagrożenie życia (IDLH) wynosi  $10 \text{ mg Hg}/\text{m}^3$  (NIOSH 2005). Narzędem krytycznym w zatruciach ostrych parami rtęci są płuca. Jako choroba zawodowa powstała ostra występuje rzadko, może natomiast rozwinąć się w zapalenie oskrzeli, oskrzelików i śródmiąższowe zapalenie płuc. Zgon następuje z powodu niewydolności oddechowej. Dodatkowo występują krwotoczne zapalenie jelit, z odwodnieniem i ostrą niewydolnością krążenia, ślinotok, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, objawy uszkodzenia nerek oraz uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego. Powstała ostra może przejść w postać przewlekłą (Chmielnicka 2005).

Po narażeniu na pary rtęci o dużym stężeniu obserwowano wiele szkodliwych skutków ze strony układu nerwowego, m.in.: drętnia, chwiejność emocjonalną, bezsenność, zaburzenia pamięci, osłabienie, bóle głowy, polineuropatie, zaburzenia w funkcjach poznawczych, ubytki słuchu i zaburzenia widzenia (Bluhm i in. 1992; Risher i in. 2003). Ponadto obserwowano ubytki w funkcjach psychomotorycznych: parestezje, zwolnienie szybkości przewodnictwa nerwowego, zmiany elektromiograficzne, zaburzenia odruchów, bełkotliwymowne osłabienie koncentracji (uwagi) oraz ubytki w pamięci krótkotrwałej (Piikivi i in. 1984; Chapman i in. 1990; Chang i in. 1995; ACGIH 2001; Risher i in. 2003). Większość autorów uważa, że skutki ze strony układu ruchowego zanikają po przerwaniu narażenia, podczas gdy zaburzenia funkcji poznawczych, a zwłaszcza zaburzenia pamięci mogą być długotrwałe lub wręcz nieodwracalne (Risher i in. 2003).

Netterstrom i in. (1996) opisali przypadek, gdy pracownicy brali udział w likwidacji wycieku około  $0,9 \text{ kg}$  rtęci. Po tygodniu od wypadku zmierzone stężenie rtęci w powietrzu wynosiło powyżej  $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . U niektórych pracowników wystąpiły takie niespecyficzne objawy, jak: zmęczenie, zaburzenia koncentracji i kłopoty z pamięcią. U 38 potencjalnie narażonych pracowników po około 2 tygodniach od wypadku stężenie rtęci w moczu przekraczało  $5 \mu\text{g}/\text{l}$ . Wszystkich pracowników

podzielono na dwie grupy: o dużym ( $21,3 \mu\text{g/l}$ ) i małym ( $7,04 \mu\text{g/l}$ ) stężeniu rtęci w moczu. Po miesiącu od wypadku przeprowadzono badania zdolności koordynacji i intensywności drżenia ręki w obu grupach. Stwierdzono istotne zmniejszenie koordynacji i bardzo dużej intensywności drżenia w grupie osób o większym stężeniu rtęci we krwi. Powtórne badania tej grupy wykazały, że drżenia utrzymywały się jeszcze po 16 miesiącach, mimo że poziom rtęci w moczu uległ normalizacji. Wskazuje to na bardzo powolne cofanie się skutków zatrucia rtęcią. Autorzy badań podkreślali, że subkliniczne zmiany neurologiczne pojawiały się już po kilku dniach od narażenia na rtęć o stosunkowo małym stężeniu w powietrzu.

Zgłowska i Zajac-Ndza (2002) opisywał przypadek zatrucia jednego z pracowników, który pracował około 3 miesięcy przy demontażu wymiennika na likwidowanym wydziale produkcji aldehydu octowego. Pomiary stężenia rtęci w powietrzu oznaczone przed rozpoczęciem pracy nie przekraczały wartości NDS w Polsce. Po wystąpieniu zatrucia wykonano ponowne pomiary stężenia rtęci w powietrzu. Próby powietrza pobrano metodą stacjonarną podczas cięcia palnikiem gazowym kondensatora aldehydu, zgodnie z polską normą. Oznaczone średnie stężenie par rtęci wynosiło  $0,63 \text{ mg/m}^3$ , tj. 25-krotnie wartości NDS w Polsce. Trzeba dodać, że pracownik pracował w masce z pochłaniaczem niedostosowanym do par rtęci. U zatrutego wystąpiły: nudności, bóle brzucha i stan podgorączkowy. Skarżył się ponadto na bóle głowy, objawy zapalenia dzięseł oraz suchy kaszel. W momencie hospitalizacji stężenie rtęci w moczu wynosiło  $830 \mu\text{g/l}$ . Badaniem neurologicznym poza oczopląsem nastawczym i dodatnią próbą Romberga innych patologii nie wykazano. Nie stwierdzono też uszkodzenia narządów miedzyowych (włtroby i nerek). Po 21 dniach leczenia dimerkaptopropanosulfonem stężenie rtęci w moczu obniżyło się do  $38 \mu\text{g/l}$ . Wyniki badań kontrolnych, które wykonano 3 tygodnie po wyjściu ze szpitala, nie wykazały odchylenia od stanu prawidłowego, jednak po przebytym zatruciu u pacjenta występowały zaburzenia snu, zaburzenia pamięci i orientacji przestrzennej, które leczone, ustąpiły po kilku miesiącach. Ponowna kontrola ambulatoryjna po upływie pół roku od zatrucia nie wykazała u pacjenta żadnych zmian, a stężenie rtęci w moczu było w normie ( $2,7 \mu\text{g/l}$ ), (Zgłowska, Zajac-Ndza 2002).

Ostre śmiertelne zatrucie rtęcią w warunkach zawodowych miało miejsce w 1993 r. w Japonii, gdzie trzech pracowników tnących palnikiem rury w wymienniku ciepła w zakładach przetwórstwa metali było narażonych przez  $2 \div 3 \text{ h}$  na pary rtęci o bardzo dużych stężeniach (wartości stężenia nie podano). U pracowników wystąpiły takie objawy, jak: ból głowy, kaszel, skrócenie oddechu, duszność, nudności i wymioty. Badanie rentgenograficzne wykazało obustronne rozproszone ziarniste nacieki w płucach. Wszyscy trzej mężczyźni zmarli 12. ÷ 19. dnia po narażeniu z powodu niewydolności oddechowej i ostrego uszkodzenia nerek. Histopatologiczne badanie płuca wykazało znaczne zmniejszenie światła (przestrzeni) pęcherzyków płucnych spowodowane rozległym włóknieniem oraz granulki rtęci rozproszone w całym płucach. Stężenia rtęci w płucach wynosiły  $0,8 \div 4,2 \mu\text{g/g}$  tkanki. W nerkach (stężenie rtęci  $15,9 \div 64,9 \mu\text{g/g}$ ) stwierdzono obustronną rozlaną martwicę kanalików proksymalnych z ogniskami martwicy niedokrwiennej, ponadto drobne depozyty rtęci w kanalikach proksymalnych. We wszystkich trzech przypadkach obserwowano: obrzęk mózgu, zmniejszenie liczby komórek Purkiniego, zmniejszenie liczby ziarnistych komórek w mózgu oraz depozyty rtęci w komórkach glejowych Bergmana (stężenie

rtęci 0,8 do 1,4  $\mu\text{g/g}$ ). Stwierdzono także cechy uszkodzenia wątroby i sporadycznie depozyty rtęci w komórkach Kupffera w sinusoidach (Asano i in. 2000).

### *Rtęć metaliczna*

Dożylne wstrzyknięcie metalicznej rtęci jest rzadkim przypadkiem. Kobieta 26-letnia z zaburzeniami psychicznymi wstrzyknęła sobie w celach samobójczych około 8 g metalicznej rtęci. Przeprowadzono u kobiety badania przedmiotowe, badania radiologiczne, neurologiczne i biochemiczne. Wkrótce po wstrzyknięciu rtęci pacjentka odczuwała dolegliwości w obrębie klatki piersiowej. Po kilku dniach w miejscu wstrzyknięcia wystąpił umiarkowany odczyn zapalny. Badaniami radiologicznymi stwierdzono obecność drobnych metalicznych cieni (rtęci) w miejscu wstrzyknięcia, w płucach, w prawej komorze serca oraz w okolicy jelit i miednicy. Za pomocą czułych testów neurofizjologicznych stwierdzono subtelne zmiany wskazujące na wczesne neurotoksyczne działanie rtęci. Pozostałe badania i testy laboratoryjne nie wykazywały odchyłań od wartości prawidłowych. Przewidywanie odległych skutków takiego zatrucia rtęcią jest nieznane. Autorzy podkreślają konieczność wykonywania okresowych badań kontrolnych czynnościowych płuc oraz ukierunkowanych na wykrycie skutków neurotoksycznych i nefrotoksycznych (Andel i in. 2005).

McFee i Caraccio (2001) opisali przypadek 40-letniego mężczyzny, który wstrzyknął sobie dożylnie około 3 ml metalicznej rtęci i dodatkowo pożył tak samo rtęci. W ciągu 24 h po iniekcji pacjent zaczął odczuwać ból brzucha i dyskomfort w klatce piersiowej. Następnie zanotowano: duszność, tachykardię i gorączkę. Rentgenogram klatki piersiowej wykazał rozproszone nacieki i obustronne zatory rtęciowe. Stwierdzono także niedodmnię w dolnym płacie prawego płuca. Badanie funkcji płuc wykazało zmniejszenie parametrów całkowitej pojemności płuc (TLC), objętości zalegającej (RV) i pojemności życiowej (VC), a ponadto obserwowane zmiany w EKG odpowiadały zatorowi płuc. U pacjenta wystąpiła także swędząca wysypka na plecach i lekkie grzeszczenie siłskóry na stopach. Stężenie rtęci we krwi i w moczu 36 h po iniekcji wynosiło odpowiednio 208 i 216  $\mu\text{g/l}$ . Zaburzeniu uległy także funkcje nerek, stwierdzono wzrost azotu mocznikowego we krwi i stężenia kreatyniny oraz zmniejszenie wydzielania moczu. Po 21 dniach leczenia pacjent został wypisany ze szpitala z cięgle bardzo dużym stężeniem rtęci we krwi i w moczu (248 i 397  $\mu\text{g/l}$ ), a w płucach były widoczne kropelki rtęci. Inne objawy zatrucia ustąpiły, poza niewielką dusznością powysiękową, która utrzymywała się jeszcze przez 6 tygodni.

Znane są także przypadki podskórnego wstrzyknięcia metalicznej rtęci. Souza i in. (2000) opisali przypadek mężczyzny, który wstrzyknął sobie około 50 ml rtęci pod skórę dłoni. Wystąpiły u niego rozlane zmiany podskórne, hyperplazja naskórka oraz martwica keratynocytów. Stężenie rtęci w moczu wynosiło 290  $\mu\text{g/l}$  i tak duże stężenie utrzymywało się powyżej 195 dni, pomimo terapii chelatowej. Badanie neurologiczne oraz funkcje płuc były w normie, nie wystąpiły też zaburzenia funkcji nerek i wątroby, 6 miesięcy po wstrzyknięciu u pacjenta wykonano przeszczep skóry, mimo to rtęć wciąż była obecna w tkance podskórnej. Opisano także tworzenie się ziarniaków po podskórnym wstrzyknięciu rtęci (Bradberry i in. 1996; Kayias i in. 2003).

### Nieorganiczne związki rtęci

Spożycie nieorganicznych soli rtęci powoduje: ślinotok, pieczenie w przełyku, wymioty, krwawą biegunkę, martwicę błony śluzowej jelit oraz uszkodzenie czynności nerek prowadzące do bezmoczności i uremii (Chmielnicka 2005). Oszacowana dawka letalna dla 70 kg człowieka wynosi  $10 \div 42$  mg Hg/kg (ATSDR 1999).

Przyjęcie doustne chlorku rtęci(II) może prowadzić do zgonu. Opisano przypadek 35-letniego mężczyzny, u którego wystąpiły: wymioty, biegunka, kłujący ból brzucha, ból przełyku oraz owrzodzenia i krwotoki wzdłuż całego przewodu pokarmowego, a ponadto pojawiła się ostra niewydolność nerek. U pacjenta stwierdzono dodatkowo zaburzenia wzrokowe (niewyraźne i podwójne widzenie). Badanie pośmiertne wykazało makroskopowe zmiany w nerkach (obrzeczenie i bladość) oraz ropnie pąta potylicznego mózgu i mózgu (ATSDR 1999).

U kobiety, która pożyła około 30 mg/kg chlorku rtęci(II), wystąpił silny ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty oraz pojawiła się ostra niewydolność nerek, objawiająca się oligurią, białkomoczem i krwimoczem oraz obecnością nębeczków ziarnistych w moczu (IARC 1993).

Spożycie chlorku rtęci(I), (kalomelu) może także prowadzić do zgonu. Znany jest przypadek 60-letniej kobiety, która zmarła z powodu niewydolności nerek po połygnięciu nieznanej ilości chlorku rtęciowego ( $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ ), (ATSDR 1999).

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Działanie neurotoksyczne par rtęci jest dobrze poznane. Układ nerwowy jest uważany za narząd krytyczny. Zmiany w układzie nerwowym mogą występować pod postacią tzw.: eretyzmu rtęciowego, przewlekłej encefalopatii, jak również zespołów psychoorganicznych. Eretyzm manifestuje się nadpobudliwościami, zaburzeniami snu, koncentracji uwagi, drżeniami kończyn i bólami głowy. W symptomatologii encefalopatii dominują zespoły mózkowe, często z jednoczesnymi zaburzeniami czynności bioelektrycznej mózgu, natomiast rzadziej dochodzi do zespołu psychoorganicznego z upośledzeniem koordynacji sensomotorycznej, słabej pamięci czy objawów otępiennych (Marek i in. 1995a). Mimo przerwania styczności z rtęcią obserwuje się tendencję do nasilania się zmian w układzie nerwowym, zwłaszcza w postaci objawów psychoorganicznych (Affelska-Jercha 1999).

W latach 1983-1994 monitorowano stan zdrowia pracowników narażonych na pary rtęci w przemyśle chloroalkalicznym w jednym z zakładów w Polsce. Corocznie badano 163 ÷ 298 pracowników narażonych na pary rtęci o stężeniach rzędu  $20 \div 100$   $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . U 34 mężczyzn rozpoznano przewlekłe zatrucie rtęcią a spośród nich 24 badano powtórnie w odstępach od roku do 11 lat dwu- lub czterokrotnie. Typowe bóle głowy, upośledzenie słabej pamięci, zmiany zachowania (nadpobudliwość, agresja), zaburzenia snu i zawroty głowy były najczęstszymi skargami. Dominowały objawy mózkowe (zaburzenia chodu przy zamkniętych oczach, upośledzenie statyki, adiadochokineza i niezdolność w kończynach) o niewielkim nasileniu (30 osób) z towarzyszącymi zmianami psychoorganicznymi (20 osób) o różnym stopniu zaawansowania. Ponadto u 5 osób stwierdzono nefropatię rtęciową. Nasilanie się neurologicznych zmian podmiotowych i przedmiotowych

wystąpiło u 13 osób, utrzymywanie się tych zmian u 15 osób, a u 6 zatrucie rozpoznano dopiero w badaniu powtórnym. Autorzy podkreślali nieodwracalność procesu chorobowego, mimo przerwania styczności z rtęcią (Langauer-Lewowicka, Zajac-Niżna 1997).

Opisano przypadek 55-letniego mężczyzny, który przepracował 33 lata w narażeniu na pary rtęci metalicznej. Z powodu objawów wzmożonego wchłaniania rtęci kilkakrotnie profilaktycznie był odsuwany od pracy w narażeniu na pary rtęci. W 52 roku życia pojawiły się u niego objawy stopniowo narastającego drżenia ręki, następnie zaburzenia chodu i równowagi ze spowolnieniem ruchowym, parestezje dłoni oraz zaburzenia pamięci i orientacji wzrokowo-przestrzennej. Badaniem neuropsychologicznym stwierdzono: spowolnienie psychoruchowe z otępieniem, czterokończynowy zespół parkinsonowski oraz ataksji kończyn dolnych. Wydalanie rtęci z moczem wyniosło 18,3 µg/g kreatyniny, co potwierdzało przebyte narażenie. Badanie rezonansem magnetycznym głowy wykazało zaniki kory mózgu oraz robaka mózgu, a badania neuroelektrograficzne nie subklinicznie postać aksonalnej neuropatii czuciowej kończyn górnych. Mimo nietypowego przebiegu klinicznego (rzadkie występowanie parkinsonizmu w zatruciu rtęcią) rozpoznano u niego przewlekłą nencefalopatię toksyczną w przebiegu zawodowego zatrucia rtęcią (Miller i in. 2003).

Narażenie ludzi na rtęć może prowadzić do pojawienia się takich zmian, jak: rumieniowata, swędząca wysypka oraz zaczerwieniona i/lub grubsza skóra na dłoniach i podeszwach stóp. Zespołem objawów, praktycznie wyłącznie związanym z zatruciem rtęcią jest akrodynia. Głównie jest ona ograniczona do dzieci, charakteryzuje się bólem obwodowych i odsiebnych części ciała, rumieniem kończyn i nosa, zapaleniem wielonerwowym i czasem objawami ze strony układu pokarmowego. Akrodynii może towarzyszyć: anoreksja, fobofobia i obfite pocenie się (Risher i in. 2003). Ponadto w przebiegu akrodynii u dzieci obserwowano: tachykardię, wzrost ciśnienia krwi, zmniejszenie siły mięśniowej i osłabienie odruchów (Torres i in. 2000; Horowitz i in. 2002; Weinstein, Bernstein 2003). Przypadki akrodynii mogą powstawać także po narażeniu na rtęć w warunkach zawodowych.

Kobieta 45-letnia zatrudniona w wytwórni termometrów po około 3 miesiącach pracy zauważyła drobne pęcherzyki na dłoniach, a następnie zaczerwienienie i grubsza skóra. Podobne zmiany pojawiły się również na stopach. Po 6 miesiącach pracy kobieta zaczęła odczuwać chwiejność nastroju i depresję oraz zaburzenia cyklu miesięcznego, z menstruacją trwającą 2 do 4 tygodni. Po 14 miesiącach pracy w narażeniu na rtęć wystąpiły ponadto: codzienne bóle głowy, kłujący ból w tyle głowy pogłębiony z drżeniem języka, wrażliwość na światło, widzenie tęczowe i pojawiające się błęski światła przed oczami, bezsenność, depresja, uczucie zmęczenia, stałe podenerwowanie, bóle mięśni kończyn, bóle w klatce piersiowej i plecach, częste bóle gardła, nudności, biegunki, drżenia i kurcze powiek. Po około 18 miesiącach od zatrudnienia przeprowadzono pomiary stężenia rtęci w powietrzu na jej stanowisku pracy, które wyniosło 300 µg/m<sup>3</sup>, w takich warunkach kobieta ta pracowała bez odzieży roboczej i ochrony dróg oddechowych. Po przeniesieniu jej do pracy o mniejszym narażeniu na rtęć objawy związane z akrodynią ustąpiły z czasem, jednak po dwóch latach kobieta nadal odczuwała: depresję, zmęczenie, trudności z zasypianiem i inne objawy neurologiczne (Risher i in. 2003).

Rtęć jest uważana za metal nefrotoksyczny, chociaż cechy przewlekłego zawodowego uszkodzenia nerek ujawniają się rzadko. Zwykle nie ma zmian w badaniu ogólnym moczu ani w poziomie kreatyniny w surowicy krwi. W pojedynczych przypadkach obserwuje się śladowy białkomocz lub niewielką erytrocyturię. Znany jest uszkadzający wpływ rtęci na kłębkki i kanaliki nerkowe. Najważniejszym objawem uszkodzenia kłębuszków nerkowych jest wydalenie do moczu wysokocząsteczkowych białek (białko całkowite, albuminy). Większość publikowanych badań wskazuje jednak na dominujący udział uszkodzenia kanalików nerkowych, przejawiający się wydaleniem do moczu enzymów (np.  $\beta$ -NAG i  $\beta$ -galaktozydaza) lub białka wiążącego retinol. Objawy uszkodzenia nerek w wyniku narażenia na umiarkowane stężenia rtęci są z reguły odwracalne i są głównie następstwem aktualnego wchłaniania rtęci (Marek, Wocka-Marek 1994a; Affelska-Jercha 1999).

Aymaz i in. (2001) opisali przypadki dwóch pracowników zatrudnionych przez około 6 miesięcy w zakładzie recyklingu świetlówek (każda świetlówka zawierała  $10 \div 25$  mg metalicznej rtęci; stężenia w powietrzu nie były znane). Pierwszy z pracowników skarżył się na: osłabienie, nudności, wymioty, brak apetytu, bezsenność oraz zmiany osobowości (pobudliwość i depresję), u drugiego natomiast występował bezbolesny obrzęk obu nóg i osłabienie. Po przyjęciu do szpitala na podstawie wyników badania fizykalnego nie stwierdzono patologicznych objawów w: płucach, sercu, jamie brzusznej i układzie nerwowym. U pierwszego pacjenta stężenie rtęci we krwi wynosiło  $11,1 \mu\text{g/l}$ , a w moczu  $118 \mu\text{g/l}$ , u drugiego odpowiednio  $41,2$  i  $158 \mu\text{g/l}$ . Badania laboratoryjne w obu przypadkach wykazały: białkomocz (odpowiednio  $4+$  i  $3+$ ), spadek stężenia białek w surowicy, wzrost stężenia komponentu C3 dopełniacza i wzrost immunoglobulin IgE. Biopsja nerek w obu przypadkach wykazała rzekomobłoniaste zapalenie kłębków (*membranous glomerulonephritis*) z zespołem nerczycowym. W mikroskopie świetlnym nie stwierdzono patologicznych zmian w przestrzeni Bowmana, komórkach mezangialnych i błonie podstawnej. Tkanka śródmiąższowa była lekko obrzęknięta, a w świetle kanalików stwierdzono obecność materiału szklistego (*hyaline material*). Wyniki badań immunofluorescencyjnych wykazały ziarniste depozyty IgG i C3 w błonie podstawnej.

Cook i Yates (1969) opisali przypadek zespołu nerczycowego u 42-letniej asystentki dentystrycznej, która po 20 latach pracy nagle zachorowała. Wystąpiły u niej: wymioty, ból w prawym łokciowym regionie brzucha, obrzęk twarzy i nóg oraz wydalenie ciemnego moczu. W dniu hospitalizacji pacjentka miała poważnego stopnia albuminurię mimo że poziom białek w surowicy pozostawał w normie. Stężenia rtęci nie oznaczono. Poziom azotu mocznikowego we krwi był znacznie podwyższony. Mimo leczenia stan zdrowia pacjentki znacznie się pogorszył, wystąpiły drgawki azotemiczne, a następnie zgon z powodu zatrzymania akcji serca. Pośmiertne badanie nerek w mikroskopie świetlnym nie wykazało zmian w kłębkach ani naczyniach krwionośnych. W kanalikach nerkowych stwierdzono natomiast wałeczki białkowe i niewielkie wydalenie (zgęszczanie) do światła kanalików komórek nabłonka proksymalnych i dystalnych kanalików oraz kanalików zbiorczych. Stwierdzono także obecność drobnych cząstek rtęci w komórkach śródbłonka kłębków nerkowych i torebki Bowmana, proksymalnych i dystalnych kanalików oraz w ścianach naczyń krwionośnych. Całkowite stężenie rtęci w nerkach (mierzone metodą aktywacji neutrono-

wej) wynosił 520 µg/g. Interesujące jest, że opisywany zespół nerczycowy był związany z uszkodzeniem kanalików, przy braku zmian w kłębkach nerkowych, a zespół ten jest zwykle związany z uszkodzeniem kłębków, a nie kanalików nerkowych.

Zespół nerczycowy może wystąpić także po narażeniu na nieorganiczne związki rtęci. *Pelclova* (2002) opisał przypadek 16-letniej dziewczyny z cukrzycą typu I, która przez 3 tygodnie stosowała maść, zawierającą 10% chlorku rtęciowo-amonowego. Po miesiącu od zaprzestania stosowania maści stwierdzono u niej zespół nerczycowy i nadciśnienie tętnicze. W chwili hospitalizacji stężenie rtęci w moczu wynosiło 252 µg/l, występował białkomocz (11,1 g/24 h), a biopsja nerek wykazała rozległe błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych bez cech nefropatii cukrzycowej. Dodatkowo u pacjentki występował znaczny osłabienie, drżenie rąk, niemożność chodzenia, a w ciągu 2 miesięcy od zatrucia nastąpił spadek masy ciała o 20 kg. Ponadto u pacjentki występował zespół neurasteniczny z objawami przypominającymi ostrą psychozę. Po roku w ponownym badaniu stwierdzono normalizację funkcji nerek (białkomocz spadł do wartości 0,62 g/24 h), masa ciała wróciła do normy, a wyniki neuropsychologiczne i elektromiograficzne były prawie w normie (*Pelclova* i in. 2002).

## Badania epidemiologiczne

W warunkach przemysłowych narażenie drogą inhalacyjną występuje wyłącznie na pary rtęci. Głównymi narządami krytycznymi dla rtęci metalicznej są ośrodkowy układ nerwowy i nerki. Narażenie na pary rtęci o dużym stężeniu może także spowodować skutki ze strony układu oddechowego, sercowo-naczyniowego i pokarmowego.

Informacji dotyczących zawodowego narażenia na pary rtęci jest bardzo wiele. W rozdziale zostały przedstawione jedynie wybrane oraz najnowsze wyniki badań dotyczących skutków u pracowników narażonych na pary rtęci w porównaniu do osób nienarażonych, uzupełnione o dane pochodzące z badań wykonanych w polskim przemyśle. Są to na ogół przekrojowe badania kohortowe przeprowadzone na stosunkowo nielicznych grupach pracowników, a dotyczące jedynie określonych skutków działania toksycznego par rtęci. Wszystkie te wyniki przedstawiono w tabeli 3. W licznych pracach cytowanych w tej tabeli autorzy przedstawili jedynie wartości stężenia rtęci w moczu, gdy nie oznaczali stężenia par rtęci w powietrzu. W takiej sytuacji w tabeli podano przybliżone wartości stężenia rtęci w powietrzu obliczone na podstawie podanych stężenia rtęci w moczu, z uwzględnieniem współczynnika Roelsa (1987). W kilku cytowanych pracach autorzy wykazali znaczne różnice w końcowych wynikach oznaczenia par rtęci w powietrzu, w zależności od stosowanej metody pobrania próbek i ich pomiaru. W kilku innych pracach podano średnie wartości stężenia rtęci typowe dla danej branży przemysłu w konkretnym państwie. Należy więc z dużą ostrożnością podejść do cytowanych wielkości stężenia rtęci w powietrzu, gdy mogły być one obciążone znaczącym błędem. Wszystkie natomiast prace przedstawiają oryginalne wartości stężenia rtęci w moczu oznaczone przez autorów publikacji.

Cytowane w tabeli 3. prace analizują i opisują obserwowane skutki działania toksycznego par rtł i u pracowników przemysłu: chloroalkalicznego, produkcji lamp fluorescencyjnych, produkcji termometrów, rtł, w kopalniach rud rtł i w gabinetach dentystycznych.

Obserwowane skutki działania toksycznego par rtł u badanych osób dotyczą głównie skutków: neurologicznych, immunologicznych, okulistycznych i nefrologicznych. Uważa analiza prac umieszczonych w tabeli 3. wskazuje na nasilanie się skutków toksycznych wraz ze wzrostem stł rtł w moczu i w powietrzu. Najwcześniej pojawiają się zaburzenia neurobehawioralne, obserwowane już wówczas, gdy stł rtł w powietrzu s rządu kilku mikrogramów na metr sześcienny i stł rtł w moczu zbliżonych do obserwowanych u ludzi nienarażonych na rtł. Natomiast pierwsze objawy działania nefrotoksycznego (wzrost wydalania NAG) wystąpiły w zakresie stł rtł w moczu rzędu  $10 \div 20^-$  g/g kreatyniny.

**Tabela 3.**

**Obserwowane skutki działania toksycznego u pracowników zawodowo narażonych na pary rtł**

| Rodzaj przemysłu i zatrudnienia, czas narażenia     | średnie stł w powietrzu, $\mu\text{g}/\text{m}^3$             | średnie stł w moczu                             | średnie stł we krwi, $\mu\text{g}/\text{l}$ | Liczba grup badanych (grupa kontrolna) | Obserwowane skutki narażenia                                                                                          | Piśmiennictwo            |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Dentyści i asystentki, co najmniej 5 lat            | 2 <sup>a</sup>                                                | $2,32 \pm 1,49 \mu\text{g}/\text{l}$            | n.b.                                        | 423                                    | neurologiczne $\uparrow$ wzrost subiektywnych objawów neurobehawioralnych                                             | Heyer i in. 2004         |
| Dentyści, 15,6 lat (0,5 ÷ 39)                       | $6,5 \pm 3,8$ (pomiar stacjonarny) $29,2 \pm 48,8$ (samplery) | $4,52 \pm 4,14 \mu\text{g}/\text{g}$ kreat.     | n.b.                                        | 180 + 180                              | neurologiczne $\uparrow$ zaburzenia pamięci; zaburzenia psychomotoryczne                                              | Ritchie i in. 2002; 2004 |
| Produkcja lamp fluorescencyjnych, ponad 20 lat      | 12 (2 ÷ 32)                                                   | $6,0 \pm 2,8 \mu\text{g}/\text{l}$              | n.b.                                        | 34 + 35                                | immunologiczne $\uparrow$ obniżenie $\text{TNF}\alpha$ w surowicy (zaburzenie układu siateczkowo-śródbłonkowego)      | Soleo i in. 1997         |
| Produkcja lamp fluorescencyjnych, 16,4 lat (3 ÷ 27) | 5,8 (0,7 ÷ 21)                                                | $9,7 \pm 5,5 \mu\text{g}/\text{l}$              | n.b.                                        | 19 + 25                                | immunologiczne $\uparrow$ subtelne zmiany w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i w leukocytach z segmentowanym jądrem | Vimercati i in. 2001     |
| Produkcja termometrów, 9,7 $\pm$ 5,9 lat            | 8 <sup>a</sup>                                                | 10 (1,8 ÷ 25,7) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.   | n.b.                                        | 31 + 31                                | okulistyczne $\uparrow$ brak różnic widzenia barwnego w porównaniu z grupą kontrolną                                  | Cavalleri, Gobba 1998    |
| Przemysł chloroalkaliczny, 13,3 lat (2,8 ÷ 34,5)    | 8,5 <sup>a</sup>                                              | 10,3 (1,9 ÷ 29,4) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat. | 8,7 (2 ÷ 21,6)                              | 47 + 47                                | nefrologiczne $\uparrow$ wzrost NAG w moczu; immunologiczne $\uparrow$ wzrost przeciwciał anti-MPO, anti-PR3          | Ellingsen i in. 2000     |

cd. tab. 3.

| Rodzaj przemysłu i zatrudnienia, czas narażenia                                            | średnie stężenie w powietrzu, $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | średnie stężenie w moczu                                           | średnie stężenie we krwi, $\mu\text{g}/\text{l}$ | Liczba grup badanych (grupa kontrolna) | Obserwowane skutki narażenia                                                                                                  | Piśmiennictwo          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Przemysł chloroalkaliczny, produkcja termometrów i lamp fluorescencyjnych, 14,6 ± 10,1 lat | 8,5 <sup>a</sup>                                       | 10,4 ± 6,9 (0,2 ÷ 35,2) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.              | n.b.                                             | 122 + 196                              | neurologiczne i zaburzenia neurobehavioralne (szybkości percepcyjnej, uwagi, bezpośredniej pamięci wzrokowej) zależne od Hg-B | Ellingsen i in. 2001   |
| Dentyści stażyści, ok. 1 roku, dentyści (10 ÷ 30 lat)                                      | 13 <sup>a</sup>                                        | 1,22 ÷ 30,8 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.                          | n.b.                                             | 39 + 40                                | neurologiczne i zaburzenia koordynacji motorycznej; endokrynne i spadek poziomu prolaktyny                                    | Lucchini i in. 2003    |
| Dentyści, 5,4 lat                                                                          | 14 (0,7 ÷ 42) (samplery)                               | 17 <sup>a</sup> $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.                      | 9,8                                              | 98 (+ 54)                              | neurologiczne i zaburzenia szybkości motorycznej, koordynacji i koncentracji wzrokowo-motorycznej i pamięci wzrokowej         | Ngim i in. 1992        |
| Przemysł chloroalkaliczny, 13,7 lat (5 ÷ 28)                                               | 25 <sup>b</sup>                                        | 17 ± 11 $\mu\text{g}/\text{l}$                                     | 10,4 ± 5,0                                       | 60 (+ 60)                              | neurologiczne i objawy subiektywne (zaburzenia pamięci i snu); brak obiektywnych zmian                                        | Piikivi, Hanninen 1989 |
| Dentyści, 14 lat (1 ÷ 45)                                                                  | 20                                                     | 13,2 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$                                    | n.b.                                             | 36 (+46)                               | neurologiczne i zmiany w wywołanych potencjach wzrokowych                                                                     | Urban i in. 1999       |
| Produkcja lamp fluorescencyjnych, ≤ 10 lat (61 osób) ≥ 11 lat (51 osób)                    | 14 ÷ 23 <sup>a</sup>                                   | 17,3 ± 5,2 do 28,3 ± 21,4 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat. (podgrupy) | n.b.                                             | 112 (+87)                              | nefrologiczne i wzrost wydalania z moczem NAG, GST, RBP, białka całkowitego                                                   | El-Safty i in. 2003    |
| Produkcja rtęci, 3,3 lat (0,5 ÷ 8)                                                         | 15 <sup>a</sup>                                        | 18,5 ± 8,8 (4,7 ÷ 37,5) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.              | n.b.                                             | 27                                     | hematologiczne/ biochemiczne i zmniejszenie GSH i wzrost poziomu katalazy w erytrocytach                                      | Queiroz i in. 1998     |

cd. tab. 3.

| Rodzaj przemysłu i zatrudnienia, czas narażenia                                                    | Średnie stężenie w powietrzu, $\mu\text{g}/\text{m}^3$              | Średnie stężenie w moczu                                         | Średnie stężenie we krwi, $\mu\text{g}/\text{l}$ | Liczba grup badanych (grupa kontrolna) | Obserwowane skutki narażenia                                                                                                                                                                                                        | Piśmiennictwo                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Produkcja lamp fluorescencyjnych, przemysł chloroalkaliczny, 15,3 $\pm$ 2,6 lat                    | 26 $\pm$ 4 (samplery)                                               | 19,9 $\pm$ 2,1 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat                      | 8,26 $\pm$ 0,7                                   | 26 (+25)                               | neurologiczne $\dot{z}$ drżenia r $\acute{e}$ skoregowane z Hg-U i Hg-B                                                                                                                                                             | Fawer i in. 1983                                 |
| Przemysł chloroalkaliczny                                                                          | 25 <sup>b</sup>                                                     | 20 $\mu\text{g}/\text{l}$                                        | 12                                               | 41 (+41)                               | neurologiczne $\dot{z}$ zmiany w EEG u 15% narażonych                                                                                                                                                                               | Piikivi, Tolonen 1989                            |
| Przemysł chloroalkaliczny, 14,7 lat (3 $\div$ 33)                                                  | 59                                                                  | 20,5 $\pm$ 19,3 (0,15 $\div$ 61,7) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat. | n.b.                                             | 24 (+24)                               | okulistyczne $\dot{z}$ zaburzenie widzenia barwnego                                                                                                                                                                                 | Urban i in. 2003b                                |
| Produkcja lamp fluorescencyjnych, $\leq$ 10 lat (27 osób) $\geq$ 11 lat (20 osób)                  | 19,5 <sup>b</sup>                                                   | 23,8 $\pm$ 17,8 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.                    | n.b.                                             | 47 (+36)                               | nefrologiczne $\dot{z}$ wzrost wydalania z moczem mikroalbuminy, RBP, GST, Ca, Zn, Cu w porównaniu z grup $\acute{a}$ kontroln $\acute{a}$                                                                                          | El-Safy i in. 2002                               |
| Lampy fluorescencyjne, 15,8 lat                                                                    | 33 (5 $\div$ 190)                                                   | 24 $\pm$ 58 $\mu\text{g}/\text{l}$                               | n.b.                                             | 88 (+70)                               | neurologiczne $\dot{z}$ pogorszenie szybkości motorycznej, uwagi, koncentracji i reakcji wzrokowej                                                                                                                                  | Liang i in. 1993                                 |
| Pi $\acute{e}$ ró $\acute{z}$ nych zakł $\acute{a}$ dów chloroalkalicznych, 13,5 lat (1 $\div$ 45) | $\approx$ 25<br>Średnia ze szwedzkiego przemysłu chloroalkalicznego | 25,4 (0,53 $\div$ 82) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.              | 11 (3 $\div$ 60)                                 | 89 (+ 75)                              | neurologiczne $\dot{z}$ zaburzenia neuropsychologiczne (subiektywne oraz mierzone testami psychometrycznymi) zależne od Hg-U i Hg-B                                                                                                 | Langworth i in. 1992                             |
| Przemysł chloroalkaliczny, 9,5 lat (0 $\div$ 31)                                                   | 20 $\div$ 50 typowe wartości w przemyśle                            | 27 (7,8 $\div$ 94) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat                  | 9,2                                              | 41 (+41)                               | endokrynne $\dot{z}$ brak różnic w stężeniu hormonów (prolaktyna, testosteron, kortyzol) zależnych od Hg; zahamowanie T4 $\rightarrow$ T3 immunologiczne $\dot{z}$ brak różnic w porównaniu z grup $\acute{a}$ kontroln $\acute{a}$ | Barregard i in. 1994<br><br>Barregard i in. 1997 |
| Przemysł chloroalkaliczny, 8,5 $\pm$ 3,7 lat                                                       | 45 (6 $\div$ 293)                                                   | 27 $\pm$ 18,5 $\mu\text{g}/\text{l}$                             | 15,6 $\pm$ 11                                    | 41 (+25)                               | nefrologiczne $\dot{z}$ wzrost wydalania NAG (głównie izoformy A) z moczem                                                                                                                                                          | Mandic i in. 2002                                |

cd. tab. 3.

| Rodzaj przemysłu i zatrudnienia, czas narażenia              | Średnie stężenie w powietrzu, $\mu\text{g}/\text{m}^3$      | Średnie stężenie w moczu                                     | Średnie stężenie we krwi, $\mu\text{g}/\text{l}$ | Liczba grup badanych (grupa kontrolna) | Obserwowane skutki narażenia                                                                                                                                      | Piśmiennictwo                               |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Produkcja chloru, 16,5 $\pm$ 12,7 lat (1 $\div$ 40)          | 19 $\div$ 24 (pomiar stacjonarny) 49 $\div$ 1986 (samplery) | 11 $\pm$ 9,6 $\mu\text{g}/\text{l}$                          | 2,8 $\pm$ 4,4                                    | jw.                                    | nefrologiczne $\nabla$ po 4 mies. przerwy i 5 mies. narażenia brak zmian w wydalaniu NAG z moczem w porównaniu z grupą kontrolną                                  |                                             |
| Produkcja aldehydu octowego, 6,8 $\pm$ 7,3 lat (1 $\div$ 29) | 12 $\div$ 20 (pomiar stacjonarny) 5 $\div$ 152 (samplery)   | 23,2 $\pm$ 42,3 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.                | n.b.                                             | 74 (+49)                               | neurologiczne $\nabla$ objawy ze strony OUN; zmiany w EEG; kardiologiczne $\nabla$ nadciśnienie; zmiany w EKG;                                                    | Braszczyńska i in. 1994; Marek i in. 1995ab |
| Przemysł chloroalkaliczny, 12 lat (0,75 $\div$ 12)           | 23 <sup>a</sup>                                             | 33,4 $\pm$ 49,4 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.                | n.b.                                             | 73 (+49)                               | nefrologiczne $\nabla$ wzrost wydalania NAG; spadek $\beta_2\text{M}$ i pH moczu; nieprawidłowa renowizografia (wydłużenie fazy wydzielniczej i fazy wydalniczej) |                                             |
| Przemysł chloroalkaliczny, 13,5 lat (1 $\div$ 36)            | 35 $\div$ 59                                                | 28,1 $\pm$ 22,9 $\mu\text{g}/\text{l}$                       | 28 $\pm$ 0,7                                     | 26                                     | neurologiczne $\nabla$ zmiany w somatosensorycznych potencjałach wywołanych wydłużeniem czasu przewodnictwa nerwowego                                             | Chang i in. 1995                            |
| Przemysł chloroalkaliczny, 12,8 $\pm$ 4 lat (0 $\div$ 29)    | 24 <sup>a</sup>                                             | 28,7 $\pm$ 26,1 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.                | n.b.                                             | 20 (+50)                               | neurologiczne $\nabla$ uszkodzenie narządu równowagi u 75% pracowników                                                                                            | Szyrocka-Szwed, Kossmann 2003               |
| Dentyści, 25 $\pm$ 13 lat                                    | 30 <sup>a</sup>                                             | 29,3 $\pm$ 23,2 (0 $\div$ 132) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat. | 10,1 $\pm$ 8,5                                   | 82 (+61)                               | nefrologiczne $\nabla$ spadek pH moczu; proteinuria u 14,6% pracowników                                                                                           | Abdennour i in. 2002                        |
| Przemysł chloroalkaliczny, 7,8 $\pm$ 5,4 lat                 | 70 $\div$ 100 typowe wartości w przemyśle                   | 36,4 $\pm$ 20 $\mu\text{g}/\text{l}$                         | n.b.                                             | 19 (+20)                               | neurologiczne $\nabla$ zaburzenia neurobehawioralne zależne od Hg-U; wzrost wydalania porfiryn w moczu                                                            | Echeverria i in. 1995                       |
|                                                              |                                                             | 40,6 $\pm$ 19,8 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.                | 35,9 $\pm$ 8                                     | 42 (+75)                               | hematologiczne/ biochemiczne $\nabla$ wzrost peroksydacji lipidów, spadek aktywności GPX i SOD w erytrocytach                                                     | Bulat i in. 1998                            |

cd. tab. 3.

| Rodzaj przemysłu i zatrudnienia, czas narażenia       | średnie stężenie w powietrzu, $\mu\text{g}/\text{m}^3$                 | średnie stężenie w moczu                           | średnie stężenie we krwi, $\mu\text{g}/\text{l}$ | Liczba grup badanych (grupa kontrolna) | Obserwowane skutki narażenia                                                                                                                                                                                                      | Piśmiennictwo                                 |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Produkcja lamp fluorescencyjnych, 2,6 lat (0,3 ÷ 5,2) | 4,1 (samplery)                                                         | $44,8 \pm 36,6$ (1,8 ÷ 163) $\mu\text{g}/\text{l}$ | n.b.                                             | 20 (+20)                               | immunologiczne $\nabla$ spadek liczby limfocytów T supresorowo-induktorowych i całkowitej liczby limfocytów T i NK (natural killer) w porównaniu z grupą kontrolną                                                                | Park i in. 2000                               |
| Przemysł chloroalkaliczny, 14,7 lat (3 ÷ 33)          | 59                                                                     | 64,3 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$                    | n.b.                                             | 24 (+24)                               | neurologiczne $\nabla$ zmiany w EEG (wodzenie rytmu)                                                                                                                                                                              | Urban i in. 2003a                             |
| Produkcja termometrów, 5,4 ± 4,1 lat                  | 56,7 (23,7 ÷ 18,5) (pomiar stacjonarny) 75,6 (25,6 ÷ 270,6) (samplery) | 73,2 (1,3 ÷ 344) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat.     | n.b.                                             | 79 (+79)                               | neurologiczne $\nabla$ wzrost zmian neurologicznych (np. drżenie), nieskorelowanych z Hg-U<br>nefrologiczne $\nabla$ wzrost wydalania NAG z moczem, skorelowany z Hg-U                                                            | Ehrenberg i in. 1991                          |
| Przemysł chloroalkaliczny, 14,7 ± 10,8 lat (0,5 ÷ 32) | 28 (pomiar stacjonarny)                                                | $77,4 \pm 48,2 \mu\text{g}/\text{l}$               | n.b.                                             | 46 (+35)                               | hematologiczne/ biochemiczne $\nabla$ zmiany aktywności enzymów erytrocytarnych (G-6PD, AChE, GR, SOD); zmiany parametrów hematologicznych                                                                                        | Zabiński i in. 2000                           |
| Przemysł chloroalkaliczny                             | 28 (pomiar stacjonarny)                                                | $81,4 \pm 60,9$ (20 ÷ 260) $\mu\text{g}/\text{l}$  | $16,3 \pm 15$ (4 ÷ 72)                           | 83 (+30)                               | immunologiczne $\nabla$ stymulacja limfocytów T<br>nefrologiczne $\nabla$ wzrost wydalania z moczem białek (albuminy, IgG, transferyny, RBP, $\alpha$ 1-M, $\beta$ 2-M) u osób z wysokim Hg-U (ponad 150 $\mu\text{g}/\text{l}$ ) | Moszczyński i in. 1998<br>Rutowski i in. 1998 |
| Produkcja termometrów, 9,3 lat (1 ÷ 36)               | 28 (pomiar stacjonarny)                                                | 10 ÷ 240 $\mu\text{g}/\text{l}$                    | 4 ÷ 30                                           | 81 (+36)                               | immunologiczne $\nabla$ stymulacja limfocytów T                                                                                                                                                                                   | Moszczyński i in. 1996                        |
|                                                       | 20 ÷ 170 (pomiar stacjonarny)                                          | n.b.                                               | n.b.                                             | 60 (+24)                               | hematologiczne $\nabla$ zmniejszenie czasu krzepnięcia i poziomu antytrombiny III                                                                                                                                                 | Nowakowska i in. 1997                         |

cd. tab. 3.

| Rodzaj przemysłu i zatrudnienia, czas narażenia | Średnie stężenie w powietrzu, $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | Średnie stężenie w moczu                            | Średnie stężenie we krwi, $\mu\text{g}/\text{l}$ | Liczba grup badanych (grupa kontrolna) | Obserwowane skutki narażenia                                             | Piśmiennictwo                      |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Produkcja termometrów, 8,3 ± 5,5 lat            | 94 <sup>a</sup>                                        | 115 ± 61,5 (28 ÷ 287) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat. | n.b.                                             | 33 (+33)                               | okulistyczne i zaburzenia widzenia barwnego                              | <i>Cavalleri</i> i in. 1995        |
| Przemysł chloroalkaliczny, 9 lat (1 ÷ 27)       | 59                                                     | 129 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$                      | n.b.                                             | 36 (+46)                               | neurologiczne i zmiany w wywołanych potencjach wzrokowych                | <i>Urban</i> i in. 1999            |
| Produkcja rtęci, 11,6 ± 5,2 lat                 | 114 <sup>a</sup>                                       | 138,6 ± 81 (33 ÷ 382) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreat. | 42,5 ± 31 (7 ÷ 110)                              | 64 (+61)                               | nefrologiczne i spadek pH moczu; proteinuria u 39% pracowników           | <i>Abdennour</i> i in. 2002        |
| Przemysł chloroalkaliczny, 12 ± 10 lat (1 ÷ 35) | (< 50 ÷ 200) (przeciętnie < 50; okresowo do 200)       | 176 ± 155 $\mu\text{g}/\text{l}$ (0 ÷ 880)          | n.b.                                             | 41 (+10)                               | nefrologiczne i wzrost wydalania NAG; śladowy białkomocz i erytrocyturia | <i>Marek, Wocka-Marek</i> , 1994ab |
| Kopalnie rud rtęci 9 lat (1 ÷ 20)               | 250                                                    | 840 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$                      | n.b.                                             | 77 (+46)                               | neurologiczne i mikromerkurializm, zmiany w ENG (elektroencefalografia)  | <i>Urban</i> i in. 1999            |

a Stężenie obliczone na podstawie stężenia rtęci w moczu wg współczynnika Roelsa (1987) powietrze: mocz = 1 : 1,22.

b Stężenie obliczone przez autorów publikacji na podstawie wielkości stężenia we krwi lub w moczu.

n.b. nie badano.

## Toksyczność opóźniona

Omówiono kilka badań retrospektywnych dotyczących skutków (zwłaszcza neurologicznych) u pracowników narażonych zawodowo w przeszłości na pary rtęci.

*Kishi* i in. (1994) przebadali grupę 76 byłych górników kopalni rud rtęci, u których w przeszłości stwierdzono zatrucie rtęcią. Byli oni narażeni na rtęć o bardzo dużym stężeniu, przekraczającym  $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , a w niektórych przypadkach dochodzącym do  $3300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . W takich warunkach robotnicy pracowali średnio 15,5 lat przez 378 min dziennie. Stężenia rtęci w moczu w czasie diagnozy zatrucia rtęcią były bardzo duże i wynosiły  $< 500 \mu\text{g}/\text{l}$  u 4,8% badanych,  $500 \div 2000 \mu\text{g}/\text{l}$  u 72,4% oraz  $> 2000 \mu\text{g}/\text{l}$  u 22,8% zatrutych. Po 17,8 latach od zakończenia narażenia przeprowadzono ponowne badanie, a także przebadano 76-osobową grupę kontrolną nienarażoną na rtęć. W chwili badania w grupie narażonej stężenia rtęci w moczu wynosiły  $3,2 \pm 4,1 \mu\text{g}/\text{g}$  kreat., a w osoczu  $2,3 \pm 1,7 \mu\text{g}/\text{l}$ . W grupie byłych górników istotnie częściej niż w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej obserwowano: nadciśnienie, bóle mięśniowe i psychiczne, a ponadto istotnie częściej występowały: drżenie rąk, bóle głowy, bełkotliwa mowa oraz objawy geriatryczne. Obiektywnym badaniem skutków neurobehawioralnych stwierdzono zaburzenia: koordynacji motorycznej, czasu reakcji prostej, świeżej (krótkookresowej) pamięci oraz widzenia barwnego. Za-

burzenia te były skorelowane zarówno z wielkością narażenia na rtęć w przeszłości, jak i z czasem narażenia.

*Mathiesen i in.* (1999) przeprowadzili badania neuropsychologiczne 75 byłych pracowników przemysłu chloroalkalicznego, narażonych średnio przez 7,9 lat na pary rtęci. Średnie roczne stężenie rtęci w moczu w trakcie pracy wynosiło  $107,8 \pm 93,2 \mu\text{g/l}$ . Badanie przeprowadzono po około 13 latach od zakończenia narażenia, stężenia rtęci w moczu i krwi wynosiły wtedy odpowiednio  $3,2 \pm 2,3 \mu\text{g/g}$  kreatyniny i  $5,2 \pm 1,6 \mu\text{g/l}$ . Przebadano także odpowiednio dobraną grupę kontrolną, która liczyła 52 osoby. U osób badanych, w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, stwierdzono (w testach psychometrycznych) zaburzenia: koordynacji ruchowej, szybkości motorycznej, uwagi i postrzegania wzrokowo-przestrzennego. Nie stwierdzono natomiast różnic w ogólnym poziomie inteligencji i zdolności do logicznego rozumowania. Na podstawie otrzymanych wyników badań narażenie na rtęć może wywierać niewielki, lecz trwały skutek na OUN, zaburzając funkcje motoryczne i uwagę, a także może wpływać na układ wzrokowy.

*Kobal-Grum i in.* (2006) przeprowadzili badania górników kopalni rud rtęci, którzy pracowali średnio 14,6 lat w narażeniu na rtęć o stężeniach  $140 \div 450 \mu\text{g/m}^3$  (średnio  $290 \mu\text{g/m}^3$ ). Badana grupa składała się z 53 byłych górników, w tym 20 emerytów i 33 cięgle aktywnych zawodowo, jednak bez dalszego narażenia na rtęć. Praca w kopalni była cykliczna, w grupie badanej robotnicy wykonali  $13 \div 119$  cykli pracy. W czasie pracy w kopalni stężenia rtęci w moczu wynosiły  $68,2 \mu\text{g/l}$  ( $20 \div 120 \mu\text{g/l}$ ). Badania przeprowadzono po średnio 5,9 latach od przerywania narażenia, a stężenia rtęci w moczu i we krwi w chwili badania wynosiły  $2,1 \pm 1,4 \mu\text{g/g}$  kreatyniny i  $2,5 \pm 1,5 \mu\text{g/l}$ . Grupa kontrolna składała się również z 53 odpowiednio dobranych osób. Badania osobowości przeprowadzono testem Eysencka. Stwierdzono, że w grupie byłych górników występował istotny wzrost: negatywnej samooceny, depresji i introwertyczności w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Wyniki te jednak nie były skorelowane ze wskaźnikami wcześniejszego narażenia na rtęć.

Tę samą grupę pracowników przebadali *Franko i in.* (2005) pod kątem skutków nefrotoksycznych. Stwierdzono, że wydalanie z moczem albuminy, IgG i  $\alpha$ 1-mikroglobuliny było istotnie większe w grupie byłych górników niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono natomiast różnic w wydalaniu NAG. Wyniki te wskazują, że długotrwałe narażenie na rtęć może powodować dysfunkcję nerek utrzymującą się w czasie, mimo przerywania narażenia.

*Frumkin i in.* (2001) przeprowadzili retrospektywne badanie grupy 147 (137 mężczyzn i 10 kobiet) pracowników przemysłu chloroalkalicznego, narażonych co najmniej przez rok na pary rtęci o stężeniach  $1 \div 147 \mu\text{g/m}^3$  (większość pomiarów poniżej  $90 \mu\text{g/m}^3$ ). Stężenia w moczu z okresu narażenia były dostępne tylko dla 78 pracowników i wynosiły średnio  $72,1 \mu\text{g/l}$  ( $13 \div 172,7 \mu\text{g/l}$ ). Grupę kontrolną stanowiły 132 osoby. Badanie wykonano średnio po 5,7 latach od przerywania narażenia. Byli pracownicy istotnie częściej zgłaszali objawy subiektywne (zawroty głowy, utrata równowagi, trudności z koncentracją, dezorientacja) w porównaniu do osób nienarażonych na rtęć. W testach psychometrycznych stwierdzono niewielkie zaburzenia szybkości motorycznej i koordynacji oraz drżenia; brak jednak był silnych korelacji ze wskaźnikami narażenia na rtęć w przeszłości.

Wśród tych samych pracowników badano także funkcje nerek, wydalanie porfiryn i wpływ na rozrodczość. Nie stwierdzono różnic między grupami w funkcjach nerek (oznaczano: kreatyniną

RBP, NAG i AAP) ani w wydalaniu porfiryn. Natomiast w ocenie funkcji rozrodczych jedynie sąbo istotną(p = 0,063) róŹnicby wzrost poronieŹ (17,1%) w grupie naraŹonej w porównaniu do grupy kontrolnej (9,2%), (Frumkin i in. 2001).

Bast-Pettersen i in. (2005) przeprowadzili badania neurobehawioralne 49 mężczyŹn zatrudnionych przez Œrednio 13,1 lat w przemyŸle chloroalkalicznym. Œrednie roczne stężenie rti w moczu pracowników wynosi 16,3 g/g kreatyniny. Po prawie 5 latach od przerywania naraŹenia stężenie rti w moczu wynosi 2,93 g/g kreatyniny, a we krwi  4,63 g/l. Grupa kontrolna także liczy 49 osób. Oceniano zarówno objawy subiektywne, jak i obiektywne (testy psychometryczne). Nie stwierdzono żadnych istotnych róŹnic między grupnaraŹonw przeszci na rt, a grupkontroln. Na podstawie tych wyników można przypuszczać, że niewielki poziom naraŹenia nie spowodowaadnych istotnych, dgotrwaych skutków ze strony układu nerwowego.

Omówione badania dotyczyły ludzi zawodowo naraŹonych na pary rti przez wiele lat. Opisane przez Haut i in. (1999) badanie dotyczy 13 pracowników naraŹonych krótko, przez 2 ÷ 4 tygodnie na pary rti o dużym stężeniu przy cięciu zbiornika z farbzawierajcrt. Po zakoŹczeniu naraŹenia zmierzono stężenie rti w powietrzu, które wynosi powyżej 80 g/m<sup>3</sup>, a stężenie rti we krwi pracowników wynosi 48,7 g/l (21 ÷ 84 g/l). Badania pracowników przeprowadzono 10 ÷ 15 miesięcy po naraŹeniu, zbadano równie13-osobowgrupkontroln. Przeprowadzono testy psychometryczne i stwierdzono zaburzenia funkcji psychomotorycznych, poznawczych oraz zmiany w osobowoŸci. Otrzymane wyniki wskazują że ostre naraŹenie na pary rti może prowadzi do znacznych ubytków funkcji neurobehawioralnych.

Opisane wczeŸniej wyniki badaŹ wskazują że zmiany neurobehawioralne mogby wywołane zarówno przewlekłym, jak i ostrym naraŹeniem na pary rti (tab. 4.). Wydaje się że większe naraŹenie w przeszci na pary rti skutkuje dłużej utrzymującymi się, by może, nieodwracalnymi zmianami neurobehawioralnymi. Natomiast po mniejszym, niewielkim naraŹeniu w przeszci, po przerywaniu naraŹenia nie obserwuje sideficytw neurobehawioralnych.

**Tabela 4.**

**Obserwowane skutki neurologiczne u byłych pracowników naraŹonych na rt**

| Miejsce, czas naraŹenia     | Dane o naraŹeniu w przeszci                         |                                                                     |                        | Obserwacje bieżące          |                       |                        |                                     |                                                                                                                                | Piśmiennictwo    |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                             | stężenie w powietrzu                                  | stężenie w moczu                                                    | stężenie we krwi, g/l | liczebnoŸ grupy badanej     | stężenie w moczu      | stężenie we krwi, g/l | upływ czasu od ostatniego naraŹenia | skutki neurologiczne                                                                                                           |                  |
| Kopalnia rud rti, 15,5 lat | > 1000 g/m <sup>3</sup> (do 3300 g/m <sup>3</sup> ) | < 500 g/l (4,8%)<br>500 ÷ 2000 g/l (72,4%)<br>> 2000 g/l (22,8%) | n.b.                   | 76<br>+76 (grupa kontrolna) | 3,2 ± 4,1 g/g kreat. | 2,3 ± 1,7              | 17,9 lat                            | zaburzenia koordynacji motorycznej, czasu reakcji, pamii krótkookresowej oraz widzenia barwnego w porównaniu z grupkontroln | Kishi i in. 1994 |

cd. tab. 4.

| Miejsce, czas narażenia                                             | Dane o narażeniu w przeszłości                                  |                                    |                        | Obserwacje bieżące         |                       |                        |                                     |                                                                                                                                                       | Piśmiennictwo                    |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                     | stężenie w powietrzu                                            | stężenie w moczu                   | stężenie we krwi, µg/l | liczebność grupy badanej   | stężenie w moczu      | stężenie we krwi, µg/l | upływ czasu od ostatniego narażenia | skutki neurologiczne                                                                                                                                  |                                  |
| Przemysł chloroalkaliczny, 7,9 lat (1,1 ÷ 36,2)                     | brak danych                                                     | 107,8 ± 93,2 µg/l (średnia roczna) | n.b.                   | 75 +52 (grupa kontrolna)   | 3,2 ± 2,3 µg/g kreat. | 5,2 ± 1,6              | 12,7 lat (1 ÷ 35)                   | niewielkie zaburzenia funkcji motorycznych, uwagi oraz wzroku                                                                                         | <i>Mathiesen</i> i in. 1999      |
| Kopalnia rud rtęci, 14,6 ± 5,5 lat praca cykliczna (13 ÷ 119 cykli) | 290 ± 80 µg/m <sup>3</sup> (140 ÷ 450)                          | 68,2 µg/l (20 ÷ 120)               | n.b.                   | 53 +53 (grupa kontrolna)   | 2,1 ± 1,4 µg/g kreat. | 2,5 ± 1,5              | 5,9 lat                             | wzrost zęgot samopoczucia, depresji i introwertyczności w porównaniu z grupą kontrolną                                                                | <i>Kobal-Grum</i> i in. 2006     |
| Przemysł chloroalkaliczny, co najmniej 1 rok w latach 1955 ÷ 1994   | 7 ÷ 147 µg/m <sup>3</sup> (najczęściej < 90 µg/m <sup>3</sup> ) | 72,1 µg/l (13 ÷ 173)               | n.b.                   | 147 +132 (grupa kontrolna) | 2,76 µg/g kreat.      | n.b.                   | 5,7 lat                             | wzrost objawów subiektywnych, gorsze niż w grupie kontrolnej wyniki szybkości motorycznej, koordynacji i drżenia; brak silnych korelacji z narażeniem | <i>Frumkin</i> i in. 2001        |
| Przemysł chloroalkaliczny, 13,1 lat (2,8 ÷ 34,5)                    | brak danych                                                     | 16,3 µg/g kreat. (średnia roczna)  | n.b.                   | 49 +49 (grupa kontrolna)   | 2,93 µg/g kreat.      | 4,63                   | 4,8 lat                             | brak różnic w porównaniu z grupą kontrolną                                                                                                            | <i>Bast-Pettersen</i> i in. 2005 |
| Ciężkie zbiorniki z farbami zawierającymi rtęć, 2 ÷ 4 tygodnie      | > 80 µg/m <sup>3</sup> (mierzone po narażeniu)                  | n.b.                               | 48,7 (21 ÷ 84)         | 13 +13 (grupa kontrolna)   | brak danych           | n.b.                   | 10 ÷ 15 mies.                       | zaburzenia funkcji psychomotorycznych, poznawczych, zmiany w osobowości                                                                               | <i>Haut</i> i in. 1999           |

n.b. – nie badano.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

#### *Pary rtęci metalicznej*

Po narażeniu szczurów na pary rtęci o stężeniu  $27 \text{ mg/m}^3$  przez 2 h padło 20 z 32 zwierząt w okresie do 15 dni po narażeniu. U zwierząt, które padły, stwierdzono: obrzęk płuc, martwicznabłonka płcherzyków płucnych i w niektórych przypadkach zwężenie płuc (Livardjani i in. 1991).

Króliki (ogółem 14 zwierząt) narażano na pary rtęci o stężeniu  $28,8 \text{ mg/m}^3$  przez czas od 1 do 30 h. Po 30-godzinny narażeniu padł jeden z dwóch królików, natomiast po krótszym narażeniu (do 20 h) nie obserwowano padnię zwierząt. Na podstawie wyników badań zwierząt, które padły, a także tych, które padły po 6 dniach od zakończenia narażenia, wykazano: zmiany zwyrodnieniowe w mięśniu sercowym i w jelicie grubym, zmiany martwicze w wątrobie, zmiany zwyrodnieniowe i martwicze w nerkach oraz zmiany zwyrodnieniowe i martwicze w mózgu (Ashe i in. 1953).

Po narażeniu na pary rtęci o mniejszym stężeniu ( $4 \text{ mg/m}^3$ , 2 h dziennie, przez 10 kolejnych dni) u samic szczurów Long-Evans w badaniu histopatologicznym nie obserwowano żadnych oznak uszkodzenia nerek. Stwierdzono natomiast wzrost stężenia metalotioneiny w nerkach oraz ekspresję genów enzymów związanych z glutationem (peroksydaza, reduktaza i transferazy GSH), (Brambila i in. 2002).

#### *Nieorganiczne związki rtęci*

Wartość  $DL_{50}$  dla szczurów po doustnym podaniu chlorku rtęciowego wynosi  $25,9 \text{ mg Hg/kg}$  (Kostial i in. 1978). Myszy są mniej wrażliwe na działanie nieorganicznych związków rtęci. Po podaniu chlorku rtęci(II) 5 razy w tygodniu przez 2 tygodnie obserwowana liczba zwierząt, które padły, wynosiła: po dawce  $14,8 \text{ mg Hg/kg}$  nie padły żadne zwierzęta po dawce  $29 \text{ mg Hg/kg}$  padł jeden szczur na 5 samców, po dawce  $59 \text{ mg Hg/kg}$  padło 5 na 5 samców i 4 na 5 samic. Po największej dawce obserwowano zapalenie i martwiczość gruczołowej błonka (NTP 1993). Wyniki badania prowadzonego przez NTP przedstawiono w tabelach 5. i 6.

**Tabela 5.**

**Skutki toksyczne obserwowane u szczurów F344 po podaniu chlorku rtęci(II) per os (NTP 1993)**

| Płeć, liczebność grup | Czas narażenia    | Dawka, mg Hg/kg | Skutki toksyczne                                                                                                                                        |
|-----------------------|-------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Samce, 5              | 16 dni (12 dawek) | 14,8            | 2/5 zwierząt padło, masa ciała o 10% mniejsza niż w grupie kontrolnej, wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek, ostra nefropatia kanalików nerkowych |
| Samice, 5             |                   |                 | spadek masy ciała o 9% w porównaniu z grupą kontrolną, wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek, ostra nefropatia kanalików nerkowych                 |

cd. tab. 5.

| Pół, liczba grup | Czas narażenia | Dawka, mg Hg/kg | Skutki toksyczne                                                                 |
|------------------|----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Samce, 5         |                | 7,4             | wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek, ostra nefropatia kanalików nerkowych |
| Samice, 5        |                | 3,7             | wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek, ostra nefropatia kanalików nerkowych |
| Samce, 5         |                | 1,85            | wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek, ostra nefropatia kanalików nerkowych |
| Samice, 5        |                |                 | ostra nefropatia kanalików nerkowych                                             |
| Samce, 5         |                | 0,92            | ostra nefropatia kanalików nerkowych                                             |
| Samice, 5        |                |                 | ostra nefropatia kanalików nerkowych                                             |

**Tabela 6.**

**Skutki obserwowane u myszy B6C3F1 po podaniu chlorku rtęci(II) *per os* (NTP 1993)**

| Pół, liczba grup | Czas narażenia    | Dawka, mg Hg/kg | Skutki narażenia                                                                                                                                                    |
|------------------|-------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Samce, 5         | 16 dni (12 dawek) | 59              | padły wszystkie samice                                                                                                                                              |
| Samice, 5        |                   | 29              | padły 4 samice                                                                                                                                                      |
| Samce, 5         |                   |                 | 1 zwierzę padło, wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek, martwica kanalików nerkowych, zapalenie i martwica przedłożnika, martwica części gruczołowej śledziony |
| Samice, 5        |                   |                 | wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek, martwica kanalików nerkowych, zapalenie i martwica przedłożnika, martwica części gruczołowej śledziony                  |
| Samce, 5         |                   | 14,8            | wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek; martwica kanalików nerkowych; zapalenie i martwica przedłożnika; martwica części gruczołowej śledziony                  |
| Samice, 5        |                   |                 | wzrost względnej masy nerek; martwica kanalików nerkowych; zapalenie i martwica przedłożnika; martwica części gruczołowej śledziony                                 |
| Samce, 5         |                   | 7,4 i 3,7       | wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek                                                                                                                          |
| Samice, 5        |                   |                 | wzrost względnej masy nerek                                                                                                                                         |

Z badań NTP (1993) wynika, że głównym narządem uszkodzonym w ostrym narażeniu na chlorek rtęci(II) są nerk.

Uszkodzenie nerek obserwowano także już po jednorazowym dootrzewnowym podaniu chlorku rtęci(II). *Stacchiotti i in.* (2004) podawali szczurom Sprague-Dawley chlorek rtęci (II) w dawkach: 0,25; 0,5; 1 lub 3,5 mg Hg/kg. Sekcje wykonywano po 24 h od podania. Dawki powyżej 0,5 mg/kg powodowały uszkodzenie proksymalnych kanalików nerkowych, któremu towarzyszyły zmiany zależne od wielkości dawki indukcja białek stresowych (HSP2; HSP60; HSP72 i GRP75).

Chlorek rtęci(II) już w niewielkich dawkach może także powodował uszkodzenie wątroby. *Bando i in.* (2005) podawali dożołądkowo szczurom chlorek rtęci(II) przez trzy kolejne dni w dawce 0,1 mg/kg. Stwierdzono u zwierząt uszkodzenie wątroby, mierzone aktywności enzymów

wskaźnikowych (aminotransferazy alaninowej i gammaglutamylotransferaza), ponadto zmniejszenie stosunku GSH/GSSG oraz wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych (transferazy glutationowej, dysmutazy ponadtlenkowej oraz dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej).

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

### *Pary rtęci metalicznej*

U szczurów narażonych na pary rtęci o stężeniu  $1 \text{ mg/m}^3$  100 h w tygodniu przez 6 tygodni stwierdzono przekrwienie pęci. U szczurów narażonych na pary rtęci o stężeniu  $3 \text{ mg/m}^3$  3 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez okres 12 ÷ 42 tygodni nie stwierdzono zmian patologicznych w układzie oddechowym ani w wątrobie, natomiast obserwowano niewielkie zmiany zwyrodnieniowe nabłonka kanalików nerkowych (ATSDR 1999).

Podobnie jak u ludzi, narażenie na pary rtęci o niewielkim stężeniu może powodować u zwierząt zaburzenia neurobehawioralne. Yoshida i in. (2004) narażali samice myszy (pozbawione genu metalotioneiny, MT) i typu dzikiego (OLA129/C57BL6) 8 h dziennie przez 23 tygodnie na pary rtęci o stężeniu  $0,06 \text{ mg/m}^3$ . Badania neurobehawioralne przeprowadzone w 12. i 23. tygodniu narażenia wykazały istotny wzrost aktywności ruchowej (test otwartego pola) oraz pogorszenie wyników w teście biernego unikania (ocena pamięci długotrwałej). Skutki te były wyraźniejsze u myszy pozbawionych genu MT, co sugeruje, że metalotioneina może odgrywać ochronną rolę przed neurotoksycznym działaniem par rtęci.

Także Yoshida i in. (2006) narażali samice myszy (typu dzikiego i pozbawione genu MT) w sposób ciągły na pary rtęci o stężeniu  $0,055 \text{ mg/m}^3$  przez 29 tygodni. Bezpośrednio po zakończeniu narażenia oraz po 12 tygodniach wykonano testy neurobehawioralne. Ogólna aktywność ruchowa zwierząt (mierzona w teście otwartego pola) była początkowo zmniejszona u obu szczepów, zaburzone były także funkcje poznawcze (test biernego unikania) w porównaniu z grupą kontrolną. W 12. tygodni po narażeniu aktywność motoryczna była wzmożona u obu szczepów, natomiast zdolność uczenia się powróciła do normy. W doświadczeniu tym, podobnie jak w poprzednim, stwierdzono większą wrażliwość na wystąpienie skutków neurobehawioralnych u myszy pozbawionych genu MT.

Narażenie na pary rtęci powoduje u szczególnie wrażliwych szczepów zwierząt wystąpienie skutków autoimmunologicznych. Hua i in. (1993) obserwowali zapalenie kłębuszków nerkowych o podłożu autoimmunologicznym u szczurów Brown Norway narażonych na pary rtęci, u których w ciągu 5 tygodni dawki rtęci wynosiły  $2,62 \text{ mg/kg m.c}$  na tydzień oraz  $0,34 \text{ mg/kg m.c}$  na tydzień. Obserwowane skutki immunologiczne (m.in. wzrost stężenia IgE) były zależne od wielkości dawki. Podobnie pary rtęci wywoływały skutki autoimmunologiczne u genetycznie wrażliwych myszy SJL/N (H-2s) narażonych przez 10 tygodni, 5 dni w tygodniu, na stężenia rtęci  $0,3 \div 1 \text{ mg/m}^3$ . Najczulszym skutkiem było pojawianie się przeciwciał przeciwnych (ANoA) w surowicy. Wartość LOAEL dla tego skutku wynosiła  $0,170 \text{ mg/kg/tydzień}$ . Po narażeniu na rtęć o większym stężeniu obserwowano stymulację komórek B, natomiast wartość LOAEL dla powstawania depozytów kompleksów immunologicznych wynosiła  $0,480 \text{ mg/kg/tydzień}$  (Warfvinge i in. 1995).

## Nieorganiczne związki rtęci

Najpełniejsze badania przewlekłe przeprowadziło NTP (1993), podając chlorek rtęci(II) szczurom i myszom drogą dożylną. Warunki oraz wyniki tego doświadczenia przedstawiono w tabelach 7. i 8.

**Tabela 7.**

**Wyniki badania podprzewlekłego i przewlekłego podawania chlorku rtęci(II) szczurom F344 drogą pokarmową (dożylną), (NTP 1993)**

| Płeć, liczba grup | Czas narażenia | Dawka, mg Hg/kg | Obserwowany skutek narażenia                                                                                                                            |
|-------------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Samce, 10         | 6 miesięcy     | 3,7             | Średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej, wzrost względną i bezwzględną masy nerek, minimalna do umiarkowanej przewlekła nefropatia |
| Samice, 10        |                |                 | Średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej, wzrost względną i bezwzględną masy nerek 4/10 przypadki minimalnej nefropatii             |
| Samce, 10         |                | 1,85            | Średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej, wzrost względną i bezwzględną masy nerek; przewlekła nefropatia (minimalna do średniej)   |
| Samice, 10        |                |                 | Średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej, wzrost względną i bezwzględną masy nerek                                                  |
| Samce, 10         |                | 0,92            | Średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej; wzrost względną i bezwzględną masy, nerek; przewlekła nefropatia (minimalna do średniej)  |
| Samice, 10        |                |                 | Średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej, wzrost względną i bezwzględną masy nerek                                                  |
| Samce, 10         |                | 0,46            | Średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej, wzrost względną i bezwzględną masy nerek, przewlekła nefropatia (minimalna)               |
| Samice, 10        |                |                 | Średni przyrost masy ciała, mniejszy niż w grupie kontrolnej; wzrost względną i bezwzględną masy nerek                                                  |
| Samce, 10         |                | 0,23            | wzrost względną i bezwzględną masy nerek, przewlekła nefropatia (minimalna)                                                                             |
| Samice, 10        |                |                 | bez uchwytanych zmian                                                                                                                                   |
| Samce, 10         | 15 miesięcy    | 3,7             | wzrost względną masy nerek, nefropatia, minimalny do umiarkowanego rozrost komórek warstwy podstawnej nabłonka przedwątka                               |
| Samice, 10        |                |                 | wzrost względną masy nerek, minimalny do umiarkowanego rozrost komórek warstwy podstawnej nabłonka przedwątka                                           |
| Samce, 10         |                | 1,85            | wzrost względną masy nerek, nefropatia                                                                                                                  |
| Samice, 10        |                |                 | wzrost względną masy nerek                                                                                                                              |

cd. tab. 7.

| Płeć,<br>liczebność grup | Czas narażenia | Dawka,<br>mg Hg/kg | Obserwowany skutek narażenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|----------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Samce, 50                | 2 lata         | 3,7                | przeżywalność 5/50 (w grupie kontrolnej 26/50), końcowa masa ciała 15% mniejsza niż w grupie kontrolnej, chroniczna nefropatia (umiarkowana do wyraźnej) i skutki wtórne: wzrost przypadków włóknikowej osteodystrofii kości, mineralizacja tkanek, hyperplazja przytarczyc, rozrost kanalików nerkowych 10/50 (w grupie kontrolnej 3/50); zapalenie błony śluzowej nosa 18/50 (w grupie kontrolnej 9/50), przerost przedbłonika |
| Samice, 50               |                |                    | przeżywalność 30/50 (w grupie kontrolnej 35/50), końcowa masa ciała 14% mniejsza niż w grupie kontrolnej, hyperplazja kanalików nerkowych 5/50 (w grupie kontrolnej 2/50), zapalenie błony śluzowej nosa 15/50 (w grupie kontrolnej 0/49), przerost przedbłonika                                                                                                                                                                 |
| Samce, 50                |                | 1,85               | przeżywalność 10/50, średnia masa ciała porównywalna z grupą kontrolną w 89. tyg., przewlekła nefropatia i skutki wtórne, jak po dawce większej, zapalenie śluzówki nosa 8/47, przerost przedbłonika                                                                                                                                                                                                                             |
| Samice, 49               |                |                    | przeżywalność 28/49; masa ciała jak grupie kontrolnej; zapalenie śluzówki nosa 5/49                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

**Tabela 8.**

**Wyniki badania podprzewlekłego i przewlekłego podawania dośrodkowo chlorku rtęci(II) myszom B6C3F1 (NTP 1993)**

| Płeć, liczba osobników w grupie | Czas narażenia                                   | Dawka, mg Hg/kg | Obserwowane skutki narażenia                                                                                                                                         |
|---------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Samce, 10                       | 6 miesięcy (samce 26 tygodni, samice 27 tygodni) | 14,8            | końcowa masa ciała istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej, wzrost bezwzględnej masy nerek, tworzenie wodniczek w cytoplazmie komórek nabłonka kanalików nerkowych |
| Samice, 10                      |                                                  | 7,4             | bez zmian histopatologicznych                                                                                                                                        |
| Samce, 10                       |                                                  |                 | wzrost bezwzględnej masy nerek, tworzenie wodniczek w cytoplazmie komórek nabłonka kanalików nerkowych                                                               |
| samice, 10                      |                                                  | 3,7             | bez zmian histopatologicznych                                                                                                                                        |
| Samce, 10                       |                                                  |                 | wzrost bezwzględnej masy nerek, tworzenie wodniczek w cytoplazmie komórek nabłonka kanalików nerkowych                                                               |
| Samice, 10                      |                                                  | 1,8; 0,92       | bez zmian histopatologicznych                                                                                                                                        |
| Samce, 10<br>Samice, 10         | bez zmian                                        |                 |                                                                                                                                                                      |
| Samce, 10                       | 15 miesięcy                                      | 7,4             | poważego stopnia wakuolizacja nabłonka kanalików nerkowych, przypadki zapalenia nabłonka włchowego wyściełającego jamy nosowe                                        |
| Samice, 10                      |                                                  |                 | wzrost względnej masy nerek bez zmian histopatologicznych; przypadki zapalenia nabłonka włchowego                                                                    |

cd. tab. 8.

| Płeć, liczba zwierząt w grupie | Czas narażenia | Dawka, mg Hg/kg | Obserwowane skutki narażenia                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Samce, 10                      | 2 lata         | 3,7             | wakuolizacja nabłonka kanalików nerkowych                                                                                                                                                           |
| Samice, 10                     |                | 7,4             | wzrost względnej masy nerek, bez cech uszkodzenia                                                                                                                                                   |
| Samce, 50                      |                |                 | przeżywalność 31/50 (w grupie kontrolnej 36/50), bez zmian masy ciała, wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek, nefropatia, hyperplazja kanalików nerkowych u 2 zwierząt (1 w grupie kontrolnej) |
| Samice, 50                     |                |                 | przeżywalność 31/50 (w grupie kontrolnej 41/50), bez zmian masy ciała, wzrost względnej masy nerek, bez zmian rozrostowych w nabłonku kanalików nerkowych                                           |
| Samce, 50                      |                | 3,7             | przeżywalność 36/50, wzrost bezwzględnej masy nerek, przypadki nefropatii                                                                                                                           |
| Samice, 50                     |                |                 | przeżywalność 35/50, wzrost względnej masy nerek                                                                                                                                                    |

Nefropatia została zdefiniowana jako ogniska komórek zasadochłonnych o pogrubionej błonie podstawnej i zmniejszonej ilości cytozolu, umiejscowione w obrębie krętej części kanalików proksymalnych; w niektórych kanalikach krętych stwierdzano obecność wałeczków szklistych (NTP 1993).

Z doświadczenia tego wynika, że u zwierząt po podaniu nieorganicznych związków rtęci narządem krytycznym są nerk.

Istnieje ponadto duża liczba eksperymentów badających skutki immunologiczne i ich wpływ na uszkodzenie nerek. Wykorzystuje się tu szczególnie wrażliwe szczepy zwierząt, np. szczury Brown Norway lub myszy SJL/N (H-2s). W dalszej części dokumentacji przedstawiono jedynie te wyniki badań, na których podstawie EPA określiła wartość LOAEL dla tego typu skutków (IRIS 2002b).

Druet i in. (1978) podawali podskórnie roztwór chlorku rtęci(II) szczurom Brown Norway obu płci, po 6 ÷ 20 zwierząt w grupie. Związek podawano trzy razy w tygodniu przez 8 tygodni w dawkach: 0; 0,1; 0,25; 0,5; 1 lub 2 mg/kg. Dodatkowa grupa dostawała dawkę 0,05 mg/kg przez 12 tygodni. W pierwszej fazie u szczurów pojawił się przeciwciał anty-GBM (przeciw błonie podstawnej kłębków nerkowych), w drugiej, którą obserwowano po 2 ÷ 3 miesiącach, obraz przeciwciał zmienił się od liniowego do ziarnistego, a choroba postępową. Odpowiedzi immunologicznej towarzyszył białkomocz i w niektórych przypadkach zespół nercycowy. Uszkodzenie kanalików nerkowych obserwowano po największej dawce (2 mg/kg), natomiast białkomocz wystąpił po dawkach 0,1 mg/kg i większych (nie pojawił się jedynie po dawce 0,05 mg/kg). Białkomocz uznano za poważny skutek narażenia, tym bardziej że zwierzęta wykazywały hypoalbuminemię i wiele z nich padło. Obecność przeciwciał dla IgG stwierdzono u zwierząt we wszystkich narażanych grupach. Oceniając te badania, w EPA z dawki 0,05 mg/kg wyprowadzono wartość LOAEL dla skutku immunologicznego i wartość doszacowano na 0,226 mg/kg dziennie (IRIS 2002b).

Bernaudin i in. (1981) podawali szczurom Brown Norway chlorek rtęci(II) *per os* w dawkach 0 i 3 mg/kg na tydzień przez okres do 60 dni. Standardowym badaniem histologicznym nie stwierdzono zmian w narządach u badanych zwierząt, natomiast badanie immunofluorescencyjne wyka-

zaś, u 80% (4/5) narażonych zwierząt wystąpiły liniowe depozyty IgG w kłębkach nerkowych już po 15 dniach narażenia. Po 60 dniach narażenia u 100% (5/5) zwierząt widoczne były mieszane (liniowe i ziarniste) depozyty IgG w kłębkach i ziarniste depozyty IgG w arteriach (naczyniach) krwionośnych. Niewielkiego stopnia białkomocz obserwowano u 60% (3/5) zwierząt. Podobnych zmian nie stwierdzono u zwierząt w grupie kontrolnej. W US EPA na podstawie wyników tego badania oszacowano wartość LOAEL na 0,317 mg/kg na dzień (IRIS 2002b).

Anders (1984) podawał chlorek rtęci(II) pińciu szczurom Brown Norway i dwóm szczepu Lewis w dawce 3 mg/kg, doustnie, dwa razy w tygodniu przez 60 dni. Po 2 ÷ 3 tygodniach narażenia szczury Brown Norway zaczęły tracić na wadze i głosić. Dwa z nich padły między 30 a 40 dniem narażenia. U badanych zwierząt nie stwierdzono białkomoczu w czasie 60 dni narażenia. W standardowym badaniu histologicznym w nerkach nie było zmian, jednak metodą immunofluorescencyjną ujawniono depozyty IgG w kłębkach nerkowych jedynie u szczurów Brown Norway. U szczurów tych obserwowano także spowodowane rtęcią zmiany morfologiczne w jelicie krętym i jelicie grubym z depozytami IgA w błonie podstawnej gruczołów jelitowych i błonie podstawnej warstwy właściwej. Zmiany takie nie wystąpiły u szczurów szczepu Lewis ani u zwierząt z grupy kontrolnej. Z doświadczenia tego w US EPA wyprowadzono wartość LOAEL dla skutków immunologicznych wynoszącą 0,633 mg/kg na dzień (IRIS 2002b).

## DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE, MUTAGENNE, EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE ORAZ WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ

### Działanie rakotwórcze

#### *Działanie rakotwórcze rtęci metalicznej na ludzi*

Dane dotyczące rakotwórczego działania rtęci metalicznej na ludzi są niewystarczające. Istnieje pewna liczba badań epidemiologicznych badających śmiertelność wśród pracowników narażonych na parę rtęci. Otrzymano z nich jednak sprzeczne dane na temat zależności między narażeniem na rtęć a wzrostem przypadków nowotworów. Wszystkie te badania mają pewne ograniczenia, które utrudniają interpretację wyników badań, a także odpowiedź na pytanie, czy obserwowane przypadki są rzeczywiście indukowane przez rtęć, czy też są związane z innym narażeniem na inne zwiniki oraz ze stylem życia (IRIS 2002a).

Cragle i in. (1984) przeprowadzili retrospektywne badania kohortowe 5663 mężczyzn pracujących w latach 1953-1963 w zakładach stosujących rtęć do wydzielania izotopu litu. Dla 2133 pracowników pracujących w narażeniu na parę rtęci istniały dane dotyczące stężenia rtęci w moczu, natomiast dla 270 osób danych takich nie było. Grupa referencyjną stanowiło 3260 pracowników innego wydziału nienarażonych na rtęć. Średni okres zatrudnienia w narażeniu na parę rtęci wyniósł 3,73 lat. W latach 1955-1956 stężenie rtęci w powietrzu w 30 ÷ 80% prób przekraczało 100 µg/m<sup>3</sup>, następnie zostało obniżone do poniżej 100 µg/m<sup>3</sup>. Wśród narażonych pracowników nie stwierdzono istotnego wzrostu umieralności z powodu jakichkolwiek nowotworów, nawet gdy uwzględnio-

no poziom narażenia i długości okresu narażenia. Wprawdzie stwierdzono wzrost przypadków śmierci z powodu raka płuca w populacji narażonej (42 obserwowane przypadki wobec 31,36 spodziewanych), jednak to samo zjawisko wystąpiło w grupie referencyjnej (71 obserwowanych przypadków na 52,93 spodziewanych), więc prawdopodobnie wzrost ten był związany z innymi czynnikami występującymi w pracy w tych zakładach lub wynikające stylu życia (np. palenia tytoniu w obu grupach badanych).

*Barregard* i in. (1990) badali umieralność i zapadalność na nowotwory w latach 1958-1984 u 1190 pracowników zakładów chloroalkalicznych. Otrzymane wyniki porównywano z danymi dotyczącymi umieralności i zapadalności na nowotwory wśród męskiej populacji generalnej w Szwecji. Nie stwierdzono wzrostu ogólnej umieralności wśród narażonych mężczyzn, zaobserwowano natomiast wzrost umieralności z powodu raka płuca w grupie narażonej po 10 i więcej latach od pierwszego narażenia. Jednak 9 z 10 obserwowanych przypadków raka płuca stwierdzono w grupie pracowników narażonych, oprócz rtęci, także na azbest.

*Ahlbom* i in. (1986) badali umieralność na raka w latach 1961-1979 kohorty szwedzkich dentyków (3454 mężczyzn i 1125 kobiet) oraz asystentek dentystycznych (4662) zatrudnionych w 1960 r. Stwierdzono wzrost przypadków glejaka w badanej populacji głównie (SMR 2,1; 95-procentowy CI 1,3 ÷ 3,4). Z badania tego nie wynika jednak, że narażenie na rtęć było przyczyną powstawania nowotworów, ponieważ nie uwzględniono w tych badaniach narażenia na inne związki chemiczne i promieniowanie X.

*Ellingsen* i in. (1992) badali umieralność (w latach 1953-1988) i przypadki nowotworów (w latach 1953-1989) wśród 799 pracowników zatrudnionych długiej niołroce w zakładach chloroalkalicznych w Norwegii. Wyniki były porównywane z populacją generalną mężczyzn. Nie stwierdzono wzrostu przypadków zachorowań na nowotwory ogólnie, natomiast przypadki raka płuca były istotnie liczniejsze w populacji narażonej na rtęć (RR 1,66; 95-procentowy CI 1 ÷ 2,6). Na podstawie wyników badania nie stwierdzono, że narażenie na rtęć było przyczyną raka płuca, gdy nie stwierdzono korelacji między skumulowanym indeksem narażenia na rtęć a czasem zatrudnienia w narażeniu czy okresem latencji. Ponadto wśród pracowników było około 20% więcej palaczy tytoniu, a wielu z nich narażonych było także na azbest.

### *Działanie rakotwórcze rtęci metalicznej na zwierzęta*

Dowody działania rakotwórczego rtęci metalicznej dla zwierząt są niewystarczające.

*Druckrey* i in. (1957) podali jednorazowo, dootrzewnowo 0,1 ml metalicznej rtęci 39 szczurom obu płci. Wśród zwierząt, które przeżyły długiej niołroce, u 5/12 stwierdzono zmiany w jamie otrzewnej. Wzrost przypadków nowotworu obserwowano tylko w tkankach mających bezpośredni kontakt z rtęcią. Mimo że u wszystkich zwierząt wystąpiło uszkodzenie nerek, nie stwierdzono żadnych nowotworów nerek ani nowotworów o innym umiejscowieniu niż w jamie otrzewnej.

### *Działanie rakotwórcze rtęci nieorganicznej na ludzi*

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących badań nad działaniem rakotwórczym nieorganicznych związków rtęci na ludzi.

### *Działanie rakotwórcze rtęci nieorganicznej na zwierzęta*

Dowody działania rakotwórczego nieorganicznych związków rtęci na zwierzęta są ograniczone. Badania na szczurach i myszach otrzymujących chlorek rtęci(II) drogą doustną dawały niejednoznaczne wyniki jego działania rakotwórczego na myszy (samce) i szczury (samice) oraz pewne dowody takiego działania na szczury (samce), (NTP 1993). Na podstawie wyników dwóch innych badań tego typu nie wykazano działania rakotwórczego związków rtęci, a ponadto były one obciążone wieloma błędami doświadczałnymi (zbyt mała liczba zwierząt, brak pełnej oceny histopatologicznej), (Fitzhugh i in. 1950; Schroeder, Mitchener 1975).

W tabeli 9. przedstawiono wyniki uzyskane przez NTP (1993) z badań na szczurach F344.

**Tabela 9.**

**Wyniki dwuletnich badań działania rakotwórczego chlorku rtęci (II) na szczury (NTP 1993)**

| Typ zmiany                                       | Samce           |           |         | Samice          |           |         |
|--------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------|-----------------|-----------|---------|
|                                                  | grupa kontrolna | 2,5 mg/kg | 5 mg/kg | grupa kontrolna | 2,5 mg/kg | 5 mg/kg |
| Rozrost kanalików nerkowych                      | 3/50            |           | 10/50   | 2/50            |           | 5/50    |
| Gruczolaki kanalików nerkowych                   | 4/50            |           | 5/50    | 0/50            |           | 2/50    |
| Rozrost przedłożka                               | 3/49            | 16/50     | 35/50   | 5/50            | 5/49      | 20/50   |
| Brodawczaki pęskokomórkowe przedłożka            | 0/50            | 3/50      | 12/50   | 0/50            | 0/49      | 2/50    |
| Raki z komórek pęcherzyków gruczołowych tarczycy | 1/50            | 2/50      | 6/50    |                 |           |         |
| Gruczolaki z komórek pęcherzyków gruczołowych    | 1/50            | 4/50      | 0/50    |                 |           |         |
| Rozrost komórek pęcherzyków gruczołowych         | 2/50            | 4/50      | 2/50    |                 |           |         |
| Włókniakogruczolak gruczołów mlecznych           |                 |           |         | 15/50           | 5/48      | 2/50    |

W warunkach 2-letnich badań na szczurach, które otrzymały chlorek rtęci drogą doustną (raz dziennie, 5 dni w tygodniu) w dawkach 2,5 lub 5,0 mg/kg, stwierdzono, że istnieją pewne dowody działania rakotwórczego dla samców, na podstawie wzrostu przypadków gruczolaków pęskokomórkowych przedłożka. Marginalny wzrost przypadków gruczolaków i raków komórek pęcherzyków tarczycy może również być związany z narażeniem na chlorek rtęci(II). Niejednoznaczne dowody są związane z działaniem rakotwórczym chlorku rtęci u samic, na podstawie 2 przypadków brodawczaków pęskokomórkowych przedłożka (NTP 1993).

Natomiast w 2-letnich badaniach przeprowadzonych na myszach, które otrzymywały, podobnie jak szczury, chlorek rtęci(II) drogą doustną, ale w dawkach 5 lub 10 mg/kg, zmiany nowotworowe stwierdzono tylko u samców otrzymujących większą dawkę. Zaobserwowano u zwierząt:

- rozrost kanalików nerkowych – 2 przypadki (1 w grupie kontrolnej)
- gruczolaki kanalików nerkowych – 2 przypadki
- gruczolakoraki kanalików nerkowych – 1 przypadek.

U obu płci myszy występowały ponadto przypadki metaplastji nabłonka żołądka, które wzrastały wraz z wielkością dawki (NTP 1993).

Na podstawie otrzymanych wyników uznano, że istnieją niejednoznaczne dowody działania rakotwórczego chlorku rtęci(II) na samców myszy, a także, że brak jest takich dowodów na działanie rakotwórcze na samice myszy (NTP 1993).

W ocenie działania rakotwórczego rtęci i jej związków nieorganicznych w IARC (1993) zaklasyfikowano rtęć metaliczną i jej związki nieorganiczne do grupy 3., czyli do związków nieklasyfikowalnych pod względem działania rakotwórczego na ludzi.

## Działanie mutagenne

### *Działanie mutagenne rtęci metalicznej*

Na podstawie wyników badania próbek krwi pobranych od 30 pracowników narażonych na pary rtęci w zakładach chloroalkalicznych i od 30 osób z grup kontrolnych wykazano większą częstość występowania: mikrojąder, wymian chromatyd siostrzanych oraz mutacji w grupie osób narażonych w porównaniu z grupą kontrolną (Shamy i in. 1995)

W badaniach przeprowadzonych przez Queiroz i in. (1999) u 15 pracowników narażonych na rtęć (Hg-U < 50 µg/g kreatyniny) stwierdzono istotny wzrost częstości występowania mikrojąder w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono natomiast takiej zależności od długości narażenia i wielkości stężenia rtęci w moczu.

Cebulka-Wasilewska i in. (2005ab) analizowali próbki krwi pochodzące od 25 pracowników narażonych zawodowo na pary rtęci, u których stężenie rtęci w moczu wynosiło średnio 108,7 µg/l (32,8 ÷ 172,9) oraz we krwi 19,1 µg/l (4,7 ÷ 29,6). Grupą kontrolną stanowiło 50 pracowników nienarażonych na rtęć. W badaniach nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w parametrach określających stopień uszkodzenia DNA indukowanego w warunkach in vivo. Częstość wymian chromatyd siostrzanych w limfocytach była nieistotnie większa w grupie narażonej niż w grupie kontrolnej. Stopień uszkodzenia DNA oznaczany przez pomiar długości i momentu komety nie różnił się znacząco między grupami. W badaniach in vitro stwierdzono natomiast statystycznie mniejszą wydajność naprawy uszkodzeń DNA w limfocytach osób narażonych na rtęć. Zmniejszenie wydajności naprawy było skorelowane z liczbą lat pracy w warunkach narażenia na pary rtęci. Autorzy wnioskuje, że rtęć nie działa bezpośrednio genotoksycznie, lecz wywołuje znaczne ubytki w wydajności naprawy DNA.

### ***Działanie mutagenne nieorganicznych związków rtęci***

Chlorek rtęci(II) nie wykazywał działania mutagennego dla *Salmonella Typhimurium*, szczepów: TA100, TA1535, TA1537 i TA98 zarówno bez aktywności metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną (NTP 1993).

Indukcja związanych z genami recesywnych mutacji letalnych u samców *Drosophila melanogaster* nie zachodziła, jeżeli chlorek rtęci(II) podawano w pożywieniu lub przez iniekcję (NTP 1993).

Dodatkowo wyniki otrzymano w badaniach mutagenności na komórkach ssaków. W nieobecności frakcji S-9 chlorek rtęci(II) wywoływał oporność na trifluorotymidynę w mysich komórkach L5178Y oraz aberracje chromosomowe w komórkach jajnika chomika chińskiego. W teście indukcji wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach jajnika chomika chińskiego chlorek rtęci(II) bez aktywacji dał wynik ujemny oraz słabo dodatni w obecności aktywacji metabolicznej (NTP 1993).

W doświadczeniu opisanym przez Rozgaję i in. (2005) szczury samice otrzymywały chlorek rtęci(II) w dawkach: 0,068; 0,136 lub 0,272 mg/kg dośledniczkowo przez 5 dni. Trzy dni po ostatniej dawce analizowano próby krwi testem kometowym i mikrojądrowym. Stwierdzono, że długość komety, moment komety i częstość występowania mikrojądier były istotnie większe u szczurów narażonych niż w grupie kontrolnej oraz wykazywały zależność od wielkości dawki.

W innym doświadczeniu chomiki syryjskie otrzymywały dootrzewnowo jednorazowe dawki chlorku rtęci(II) wynoszące: 1,25; 2,5; 5; 10; 20 lub 40 mg/kg. Badano działanie mutagenne i cytotoksyczne chlorku rtęci(I), (kalomelu) na szpik kostny techniką mikrojądrową. Otrzymane wyniki wykazały, że kalomel wywołuje skutek cytotoksyczny, ale nie mutagenny w warunkach narażenia *in vivo* (Cortes-Gutierrez i in. 2004).

### **Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość**

#### ***Narażenie kobiet***

Szkodliwy wpływ rtęci na przebieg ciąży opisywano po narażeniu kobiet na chlorek rtęciowy lub u tych, które używały mydła zawierającego jodek rtęciowy, a także w gabinetach dentystycznych, gdzie stężenie rtęci przekraczało poziom  $0,05 \text{ mg/m}^3$ . U kobiety narażonej przed 17. tygodniem ciąży na pary rtęci ( $20 \div 60 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ) uwalniane z zanieczyszczonego dywanu, stężenie rtęci w dobowej zbiórce moczu wynosiło  $230 \text{ } \mu\text{g/l}$ . Nie stwierdzono żadnych szkodliwych skutków tego narażenia u dziecka obserwowanego do 2. roku życia (IARC 1993).

Heidam (1984) przeprowadził w Danii historyczno-prospektywne badania przebiegu ciąży u kobiet w 12 wybranych zawodach. Grupę kontrolną stanowiły kobiety o niewielkim narażeniu zawodowym na substancje chemiczne. U asystentek dentystycznych stwierdzono 11,2% samodziśnych poronień w 259 ciążach, co dawało surowy OR = 1,1 (95-procentowy CI,  $0,7 \div 1,8$ ). Po uwzględnieniu czynników zakłócających także nie stwierdzono wzrostu częstości poronień, a OR = 1 ( $0,6 \div 1,6$ ).

Także w badaniach Brodsky'ego i in. (1985) przeprowadzonych na 30 272 asystentkach dentystycznych w Kalifornii, a dotyczących przebiegu ciąży w zależności od liczby przygotowywanych tygodniowo wypełnień amalgamatowych, nie stwierdzono wpływu narażenia na rtęć na częstość samoistnych poronień czy występowanie wad wrodzonych u dzieci.

Sikorski i in. (1987) badali grupę 81 kobiet (45 dentystek, 36 asystentek) z rejonu Lublina narażonych na pary rtęci. Grupę kontrolną stanowiły 34 kobiety nienarażone na rtęć. U 57 kobiet narażonych na rtęć o stężeniu powyżej  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  24% z 117 ciąż zakończyło się poronieniem, urodzeniem martwego płodu lub wadami wrodzonymi (5 przypadków rozszczepu kręgosłupa). U 30 nienarażonych kobiet z 63 ciąż 11% zakończyło się niepomyślnie. U kobiet narażonych na rtęć występowały zaburzenia funkcji rozrodczych oraz większa częstość zaburzeń miesiączkowania, w zależności od długości czasu narażenia i zawartości rtęci we włosach.

Ericson i Kallen (1989) przebadali 8157 dzieci urodzonych przez kobiety zatrudnione jako personel dentystyczny. Nie stwierdzono wzrostu liczby urodzeń martwych lub częstości wad wrodzonych u dzieci. Współczynnik ryzyka wystąpienia małej masy urodzeniowej ( $< 2500 \text{ g}$ ) wyniósł 0,9 u dentystek, 1,2 u asystentek i 0,8 u techniczek dentystycznych. Nie stwierdzono także wzrostu częstości poronień czy wad cewy nerwowej.

Elghany i in. (1997) analizowali wpływ zawodowego narażenia na pary rtęci o stężeniu średnio  $90 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $25 \div 600 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) na przebieg ciąży u 46 pracownic wytwórni termometrów. W latach 1948-1977 zanotowano 104 ciąż. Na podstawie wyników badań wykazano, że w grupie narażonej obserwowano częściej niepomyślne zakończenie ciąży, a szczególnie występowanie wad wrodzonych. Nie stwierdzono wzrostu liczby martwych porodów i poronień w porównaniu z grupą kontrolną.

De Rosis i in. (1985) badali możliwy wpływ rtęci na funkcje rozrodcze u kobiet w dwóch fabrykach lamp rtęciowych we Włoszech. Pracownice były narażone na pary rtęci tylko w jednym zakładzie, gdzie stężenie rtęci w powietrzu przekraczało  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  w latach 1972-1976, a następnie spadło do  $< 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Pracownice drugiego zakładu stanowiły grupę kontrolną. W badaniu uczestniczyły 153 kobiety narażonych i 293 kobiety nienarażonych. Przypadki zaburzeń cyklu menstruacyjnego były częstsze w grupie narażonej, a ponadto kobiety z grupy narażonej trudniej zachodziły w ciążę. Nie stwierdzono wzrostu częstości poronień, natomiast liczba deformacji, szczególnie zwichnięcia stawu biodrowego była większa w grupie narażonej (6/106 urodzeń) niż w grupie kontrolnej (0/218).

W badaniach przeprowadzonych przez Rowlanda (1994) wykazano, że prawdopodobieństwo zapłodnienia w każdym cyklu miesiączkowym istotnie zmniejszyło się do około 63% u asystentek dentystycznych przygotowujących ponad 30 wypełnień amalgamatowych tygodniowo.

Retrospektywne badania epidemiologiczne 296 kobiet narażonych zawodowo na pary rtęci (stężenia od 1 do  $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) i 394 kobiet nienarażonych wykazały równie istotnie częstsze nieprawidłowe miesiączkowanie w grupie kobiet narażonych (OR = 1,66, 95-procentowy CI 1,07 ÷ 2,59), (Yang i in. 2002).

### Narażenie mężczyzn

Przeprowadzono ankiety dotyczące płodności u mężczyzn zatrudnionych w trzech zakładach, w których występował narażenie na rtęć (17 osób z zakładu produkującego amalgamat cynkowy, 35 pracowników zakładu chloroalkalicznego i 51 pracowników przemysłu elektrycznego) i w dwóch zakładach kontrolnych o podobnej charakterystyce pracy (Lauwerys i in. 1985). Stężenia rtęci w moczu pracowników narażonych wynosiły  $36,9 \div 147,1$  µg/g kreatyniny. Nie stwierdzono różnic w obserwowanej i oczekiwanej liczbie potomstwa u narażonych pracowników.

Alcser i in. (1989) przeprowadzili badania ankietowe funkcji rozrodczych 247 pracowników (mężczyzn) zatrudnionych co najmniej przez 4 miesiące między 1953 a 1966 r. w zakładach, gdzie używano dużych ilości metalicznej rtęci, szczególnie między 1955 a 1956 r. Grupa kontrolna wybrano spośród nienarażonych pracowników tego samego zakładu. Nie stwierdzono różnic między grupami w częstości zapłodnień, występowania wad rozwojowych potomstwa i chorób u dzieci.

Cordier i in. (1991) badali częstość samoistnych poronień u 118 pracowników narażonych na pary rtęci. Grupa kontrolna stanowiły 283 pracowników nienarażonych na rtęć z tego samego zakładu. Ryzyko poronienia istotnie wzrastało wraz ze wzrostem stężenia rtęci w moczu u mężczyzn w trzech kolejnych miesiącach przed zapłodnieniem, np.: dla stężenia przekraczającego 50 µg/l w trzech miesiącach poprzedzających zapłodnienie częstość poronień wynosiła 18,4 na 100 ciąg w porównaniu z 8,6 na 100 ciąg u pracowników nienarażonych na rtęć (RR 2,1; 95-procentowy CI 1,1 ÷ 4,1). Nie stwierdzono zależności między narażeniem na rtęć a masą urodzeniową czy częstością występowania wad wrodzonych.

Li i in. (1995) badali biochemiczny skład pęcherzyka nasiennego 38 mężczyzn narażonych zawodowo na pary rtęci, u których stwierdzono obniżony w porównaniu z mężczyznami grupy kontrolnej poziom: transferyny, fruktozy i gliceroły nasienia. Sugeruje to szkodliwy wpływ rtęci na komórki Sertoliego nabłonka plemnikotwórczego i funkcję pcherzyków nasiennych.

Barregard i in. (1994) u 41 pracowników zakładów chloroalkalicznych, u których średni poziom rtęci w moczu wynosił 27 µg/g kreatyniny, stwierdzili dodatnią korelację między poziomem całkowitego testosteronu (ale nie wolnego) z kumulacyjnym wskaźnikiem narażenia na rtęć. Jednak ani w tym badaniu, ani w poprzednich (Erfurth i in. 1990; McGregor, Mason 1991) nie stwierdzono szkodliwego wpływu par rtęci na funkcje jąder w narażeniu zawodowym.

### Narażanie zwierząt doświadczalnych

Istnieje kilka prac przeglądowych dotyczących wpływu rtęci metalicznej i nieorganicznych soli rtęci na rozrodczość u zwierząt doświadczalnych (Barabási 1981; Barlow, Sullivan 1982; IARC 1993). W pracy przeglądowej Barlow i Sullivan (1982) stwierdzili, że narażenie na rtęć metaliczną (np. szczury, inhalacyjnie 2,5 mg/m<sup>3</sup>, 6 h dziennie przez 3 tygodnie przed zapłodnieniem i ponownie w czasie 7 ÷ 20 dnia ciąży) i na nieorganiczne związki rtęci (np. chomiki, doujnie 2 ÷ 4 mg/kg w 8. dniu ciąży) może powodować opóźnienie rozwoju płodu i padnięcia pre- i postnatalne zwierząt.

Nie zawsze stwierdzano w tych badaniach zależność wystąpienia szkodliwych skutków od wielkości dawki, choć taka może występować, np. narażenie szczurów na pary rtęci o stężeniu  $1 \text{ mg/m}^3$  podczas ciąży powodowało wady wrodzone, podczas gdy stężenie  $0,1 \text{ mg/m}^3$  zmian takich nie wywoływało. Podobnie narażenie mać na pary rtęci o stężeniu  $1 \text{ mg/m}^3$  przez różny czas dziennie, począwszy od 3. lub 7. tygodnia ciąży aż do jej zakończenia spowodowało zależny od wielkości dawki wzrost liczby poronień, śmiertelności noworodków i zmniejszenie masy urodzeniowej (Schuurs 1999).

Barański i Szymczyk (1973) narażali samice szczurów na pary rtęci o stężeniu  $2,5 \text{ mg/m}^3$  6 h dziennie przez 6 ÷ 8 tygodni przed zapłodnieniem (eksperyment I) oraz przez 3 tygodnie przed zapłodnieniem, a następnie od 7. ÷ 20. dnia ciąży (eksperyment II). Narażenie na rtęć spowodowało wydłużenie cyklu estralnego (rujowego). W eksperymencie I liczba urodzonych z samic narażonych młodych, które padły, była większa w porównaniu z grupą kontrolną. Młode (2-miesięczne) samice urodzone z matek narażonych przed zapłodnieniem miały mniejszą masę nerek i wątroby i większą masę jajników w porównaniu do młodych urodzonych z matek nienarażonych. W eksperymencie II średnia liczba żywych płodów samic narażonych na pary rtęci była mniejsza niż w grupie kontrolnej. Liczba padnięć wśród młodych z matek narażonych osiągnęła 100% po 6 dniach od porodu (prawdopodobnie na skutek zahamowania laktacji u matek). Nie stwierdzono zmian kostnych w porównaniu z grupą kontrolną. Należy jednak zaznaczyć, że w obu doświadczeniach narażone samice wykazywały objawy zatrucia rtęcią. W podobnym eksperymencie potwierdzono znacznie mniejszą żywotność potomstwa samic szczura, które były narażone na pary rtęci o stężeniach: 2,5; 1,8 lub  $0,1 \text{ mg/m}^3$  (Barański 1977).

Ciężarne samice szczurów Long-Evans narażano od 6. ÷ 15. dnia ciąży przez 2 h dziennie na pary rtęci o stężeniach: 0; 1; 2; 4 lub  $8 \text{ mg/m}^3$ . U matek nie stwierdzono żadnych zmian histopatologicznych w: pętlach, nerkach i wątrobie. Samice narażone na pary rtęci o największym stężeniu wykazywały już objawy zatrucia (spadek masy ciała o 17% i wzrost masy nerek). Jedynie w tej grupie zwierząt stwierdzano wzrost liczby resorpcji, zmniejszenie masy urodzeniowej oraz liczby żywych urodzeń. Narażenie na rtęć o mniejszym stężeniu nie miało wpływu na przebieg i wynik ciąży (Morgan i in. 2002). Potomstwo matek narażonych w omawianym wcześniej badaniu na pary rtęci o stężeniu  $4 \text{ mg/m}^3$  było poddane badaniom neurofizjologicznym po osiągnięciu wieku 140 ÷ 68 dni. Nie stwierdzono, aby przebyte w okresie płodowym narażenie na pary rtęci wywoływało zmiany w potencjach wywołanych z nerwów obwodowych, somatosensorycznych (korowych i mózgowych), słuchowych lub wzrokowych (Herr i in. 2004).

Podobne wyniki do omówionych wcześniej otrzymali także Davis i in. (2001), którzy narażali samice szczurów na pary rtęci przez 2 h dziennie. U samic narażonych przez 11 kolejnych dni na pary rtęci o stężeniach: 1; 2 lub  $4 \text{ mg/m}^3$  stwierdzono zależne od wielkości dawki wydłużenie cyklu rujowego i zaburzenia poziomów estadiolu i progesteronu. Natomiast narażenie na pary rtęci o stężeniu  $2 \text{ mg/m}^3$  przez 8 dni przed zapłodnieniem czy o stężeniu 1 lub  $2 \text{ mg/m}^3$  przez 8 dni po zapłodnieniu nie wpływało na: owulację, liczbę implantacji i przebieg ciąży.

Przebyte w okresie płodowym narażenie na pary rtęci o stężeniu  $0,5$  lub  $1 \text{ mg/m}^3$  u mać sajmiri (*squirrel monkey*) przez okres 2/3 ciąży lub dłużej powodowało zmiany behawioralne

zarówno w funkcjach motorycznych, jak i poznawczych w porównaniu z grupą kontrolną (Newland i in. 1996).

Ciężarne szczury Wistar otrzymywały doustnie chlorek rtęci(II) w dawkach: 0,4; 0,8 lub 1,6 mg/kg m.c. od 5. ÷ 15. dnia ciąży lub dodatkowo przez 4 tygodnie laktacji. W grupach otrzymujących największą dawkę stwierdzono nieistotnie statystycznie zmniejszenie liczby miotów w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono w żadnej z grup wystąpienia wad rozwojowych u noworodków. Potomstwo po osiągnięciu wieku 12 tygodni zostało poddane badaniom elektrofizjologicznym. Nie stwierdzono u młodych w porównaniu z grupą kontrolną istotnych różnic w: elektrokortykogramie, korowych potencjałach wywołanych, przewodnictwie nerwów obwodowych, jakkolwiek istniała tendencja do wystąpienia zaburzeń w tych parametrach, zwłaszcza w grupach narażonych na największą dawkę chlorku rtęci(II), (Papp i in. 2005).

Zaburzenia dojrzewania komórek jajowych stwierdzono po podaniu chomikom dawki 1 mg/kg chlorku rtęciowego w pierwszym dniu cyklu rujowego (IARC 1993).

Doustne podanie myszom chlorku rtęci(II) w dawce 1,5 lub 2 mg/kg w zerowym dniu ciąży powodowało zwiększoną częstość występowania nienormalnych blastocyst badanych w 3. i w 5. dniu ciąży (IARC 1993).

Minimalna efektywna dawka octanu rtęci, która zmniejsza żywotność zarodków i powoduje wzrost przypadków wad wrodzonych i zahamowanie rozwoju fizycznego u chomików narażonych 1. dnia ciąży, wynosi odpowiednio: 35; 25 i 8 mg/kg (*per os*), 8 mg/kg (podskórnie), 4 mg/kg (doustnie) i 2 mg/kg (dootrzewnowo). Podskórne podanie octanu rtęci w dawce 15 mg/kg różnym szczepom chomików 8. dnia ciąży powodowało wzrost resorpcji oraz zniekształcenia i opóźnienie rozwoju płodów (IARC 1993).

Podskórne podanie myszom chlorku rtęci(II) w dawkach 7,5 ÷ 25 mg/kg 16. dnia ciąży powodowało 40-procentowe zmniejszenie przyswajania przez płody witaminy B<sub>12</sub> i kwasu α-amino-masowego w ciągu 4 h, brak fetotoksyczności obserwowano do dawki 15 mg/kg, pojedyncze przypadki padnię płodów występowały po dawce 20 mg/kg, a toksyczność dla matek była widoczna po podaniu dawki 25 mg/kg chlorku rtęci(II), (IARC 1993).

Po podaniu doustnym chlorku rtęci(II) w dawce 0,79 mg/kg ciężarnym szczurom w 12. dniu ciąży obserwowano obniżenie poziomów cynku, miedzi i żelaza w płodach po 4 ÷ 24 h od podania (Holt, Webb 1986a). Doustne podanie chlorku rtęci(II) w dawkach 0,5 ÷ 0,6 mg/kg 7. dnia ciąży wywoływało wady płodów. Dawka większa (0,79 mg/kg) podana 12. dnia powodowała wzrost liczby resorpcji, a gdy podano ją 8., 10., 12., 14. lub 16. dnia ciąży spowodowała opóźnienie rozwoju fizycznego płodów (Holt, Webb 1986b).

Podskórne podawanie szczurom chlorku rtęciowego w dawce 1 mg/kg przez ostatnie 8 dni ciąży wywoływało przejściowy wzrost wydalania β2-mikroglobuliny i albuminy z moczem zarówno u matek, jak i noworodków. U młodego potomstwa skutek ten pojawiał się ponownie w 180. dniu życia. Następny eksperyment, w którym matki narażano przez cały okres ciąży, wykazał że zaburzenie funkcji nerek u młodego potomstwa występowało w 3 ÷ 4 miesiącu życia, skutku tego nie obserwowano w 10. miesiącu życia (IARC 1993).

Khan i in. (2004) badali wpływ chlorku rtęci(II) na funkcje rozrodcze myszy. Samce i samice otrzymywały doustnie chlorek rtęci(II) w dawkach: 0,25; 0,5 lub 1 mg/kg/dzień w okresie przed kojarzeniem, a samce także w okresie kojarzenia. Samice otrzymywały chlorek rtęci(II) aż do okresu laktacji. Płodność i przeżywalność były istotnie zmniejszone w grupach narażonych. Nie stwierdzono wpływu chlorku rtęci(II) na wielkość miotów. Nie obserwowano także toksyczności narządowej, jedynie masa jajników narażonych samic różniła się od masy jajników w grupie kontrolnej.

Dojrzałym samcom szczura podawano chlorek rtęci(II) w dawkach 0,5 lub 1 mg/kg przez 30 dni. Stwierdzono istotne obniżenie poziomu testosteronu i hormonu luteinizującego (LH) po obu dawkach. Poziomy hormonu folikulotropowego (FSH) i prolaktyny były obniżone tylko po dawce większej. Wyniki te sugerują dysfunkcję przysadki-jądra (Ramalingam i in. 2003).

## Badania w warunkach in vitro

Kiedy chlorek rtęci(II) ( $5 \div 80 \mu\text{M}$ ) dodano do świeżych próbek ludzkiego nasienia w warunkach in vitro, stwierdzono zależne od wielkości dawki i czasu zmniejszenie ruchliwości plemników. Dodatkowo obserwowano zmiany morfologiczne i depozyty rtęci w nasieniu (ATSDR 1999).

Spowolnienie wzrostu obserwowano po narażeniu w warunkach in vitro 10-dniowych zarodków szczurzych na chlorek rtęci(II) o stężeniu  $4 \mu\text{M}$  przez 48 h lub  $20 \mu\text{M}$  przez 24 h. Stężenie wymagane do zaburzenia morfogenezy wynosiło odpowiednio 1 i  $20 \mu\text{M}$  (IARC 1993).

Arabi (2005) badał wpływ na nasienie byka chlorku rtęci(II) o stężeniach  $50 \div 300 \mu\text{mol/l}$  w warunkach in vitro. Stwierdził istotny wzrost peroksydacji lipidów (LPO) i drastyczny spadek wartości spermatokrytu, szczególnie po narażeniu na chlorek rtęci(II) o największym stężeniu, a także duży ( $r = -0,9$ ) korelacji między LPO a procentem żywych plemników, a także uszkodzenia DNA w jądrach plemników skorelowane ( $r = 0,9$ ) z LPO.

Mimo że jest niewiele danych na temat wpływu rtęci metalicznej i jej związków nieorganicznych na rozrodczość ludzi, to dla zwierząt wpływ ten został udowodniony. Ponadto, z uwagi na fakt, że rtęć przechodzi przez barierę łożyskową, istnieją zalecenia, aby u kobiet w wieku rozrodczym maksymalnie ograniczyć narażenie na rtęć i jej związki (ACGIH 2001).

## TOKSYKOKINETYKA

Występują duże różnice w kinetyce i metabolizmie różnych związków rtęci. W ustroju rtęć ulega utlenieniu do nieorganicznych związków rtęci. Jej kinetyka i właściwości przenikania przez bariery biologiczne różnią się od związków rtęci dwuwartościowej. Również metylortęć ulega w warunkach in vivo przemianie do związków nieorganicznych rtęci (EHC 1991).

## Wchłanianie i rozmieszczanie

### *Wchłanianie w drogach oddechowych*

Wchłanianie par rtęci jest główną drogą wchłaniania rtęci metalicznej. Retencja par rtęci w płucach jest duża i wynosi około 80%. Wchłanianie zachodzi prawie wyłącznie w płucach, gdy wdychanie par rtęci przez nos lub przez usta nie wpływa na zmianę wydajności wchłaniania.

Wchłanianie par rtęci z powietrza wdychanego do krwi zależy od szybkości ich rozpuszczania we krwi w miarę przepływu w krążeniu płucnym. Rozpuszczone we krwi pary rtęci ulegają bardzo szybko utlenieniu do rtęci  $Hg^{2+}$  częściowo w krwinkach, a częściowo po wnikinięciu do innych tkanek. Utlenianie rtęci zachodzi pod wpływem enzymu nazywanego katalazy. Wchłanianie i utlenianie par rtęci u ludzi może ulec znacznemu zmniejszeniu pod wpływem alkoholu etylowego lub herbicydu nazywanego aminotriazolu (EHC 1976; EHC 1991).

Sandborgh-Englund i in. (1998) badali wchłanianie do krwi i wydalanie rtęci u ludzi po narażeniu inhalacyjnym na pary rtęci. Dziewięciu zdrowych ochotników (2 mężczyźni i 7 kobiet) narażono jednorazowo na pary rtęci o stężeniu  $0,4 \text{ mg/m}^3$  przez 15 min, co odpowiadało dawce  $1,1 \mu\text{g Hg/kg}$  masy ciała ( $5,5 \text{ nmola Hg/kg}$ ). Próbkę powietrza wydychanego, krwi i moczu pobierano przez kolejne 30 dni po narażeniu. Średnia retencja par rtęci w płucach wynosiła 69%. Od 7,5 do 12% wchłoniętej dawki rtęci zostało wydalone z powietrzem wydychanym w ciągu 3 pierwszych, kolejnych dni. Okres półwyciecznego zaniku rtęci wydychanej wynosił około 2 dni. We krwi i w osoczu występowała faza wzrostu stężenia rtęci, a następnie dwufazowy zanik w obydwu mediach. W osoczu średni okres półwyciecznego zaniku rtęci dla fazy drugiej wynosił około 10 dni. W ciągu pierwszych 3 dni po narażeniu około 1% wchłoniętej do ustroju rtęci uległo wydaleniu z moczem, a w ciągu dalszych 30 dni wynosiło ono od  $8 \div 40\%$  wchłoniętej dawki. Autorzy ci badali również wchłanianie rtęci w warunkach przewlekłego narażenia u osób z wypełnieniem ubytków złobowych amalgamatem i wyliczyli średnią dawkę wchłoniętej rtęci, która wyniosła od  $5 \div 9 \mu\text{g Hg/dzień}$  (Sandborgh-Englund i in. 1998).

Nie ma danych ilościowych dotyczących wchłaniania różnych nieorganicznych związków rtęci w płucach.

Proces odkładania cząstek nieorganicznych związków rtęci powinien zachodzić zgodnie z właściwościami fizycznymi cząstek. Cząstki o większej średnicy zatrzymane w wyższych partiach dróg oddechowych mogą ulegać usuwaniu do jamy ustnej. Dla cząstek, które dotarły do niższych partii dróg oddechowych, szybkość wchłaniania zależy głównie od rozpuszczalności w wodzie.

### *Wchłanianie z przewodu pokarmowego*

Rtęć metaliczna ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego tylko w nieznacznym stopniu (poniżej 0,01% podanej dawki u szczura). Brak jest takich danych ilościowych dotyczących ludzi.

Wchłanianie nieorganicznych związków rtęci u ludzi z pożywieniem wynosi około 7% (EHC 1976) i poniżej 10% (EHC 1991). W badaniach na ochotnikach ustalono średnie wchłanianie w

drogach pokarmowych na około 5% podanej dawki. Wchłanianie chlorku rtęciowego u dzieci jest prawdopodobnie znacznie większe, ale brak jest jednak danych ilościowych.

Wchłanianie chlorku rtęci(II) u noworodków szczura wynosi około 38% w ciągu 6 dni po jednorazowym podaniu doustnym, gdy u dorosłych szczurów wynosi około 1% (Kostial i in. 1978; 1983).

### *Wchłanianie przez skórę*

Wyniki badań na ochotnikach wykazały, że wchłanianie par rtęci przez skórę stanowi jedynie około 1% ilości wchłanianych w drogach oddechowych (EHC 1991).

Brak jest danych ilościowych dotyczących wchłaniania związków rtęci przez skórę.

### *Rozmieszczenie w organizmie*

Droga inhalacyjna jest najważniejszą drogą wchłaniania dla par rtęci metalicznej. Po wchłonięciu do krwi rtęć ulega przemieszczaniu do różnych tkanek i wiązaniu z białkami. Nerka jest głównym narządem kumulującym rtęć, a wydalanie rtęci zachodzi głównie z moczem i kałem (EHC 1991).

Średnie stężenia rtęci w narządach i tkankach w populacji europejskiej i USA nienarażonej zawodowo na rtęć są zbliżone i wynoszą 0,3 µg/g w korze nerek, 0,05 ÷ 0,1 µg/g w wątrobie i 0,01 ÷ 0,02 µg/g w mózgu (EHC 1991).

W badaniach przeprowadzonych pośmiertnie (osoby zmarłe, które pracowały kilkanaście lat w fabryce termometrów) stężenia rtęci w poszczególnych tkankach (narządach) wynoszą: 2,5 µg/g w korze nerek, 1,2 µg/g w wątrobie, 0,72 µg/g w płucach, 0,025 µg/g w jelicach i 0,014 ÷ 0,018 µg/g w mózgu (Barregard i in. 1999).

Z badań na zwierzętach i ludziach wynika, że rtęć i jej związki mają duży powinowactwo do ektodermalnych i endodermalnych komórek błon śluzowych i gruczołów. Przykładowo, rtęć ulega kumulacji w: tarczycy, przysadce, mózgu, w nerkach, wątrobie, trzustce, jelicach, jajnikach i w prostaty. Rozmieszczenie narządowe rtęci nie jest równomierne. Ten fakt tłumaczy, dlaczego biologiczny okres półtrwania może się znacznie różnić nie tylko między narządami, lecz także w ramach jednego narządu.

Nerki są głównym miejscem kumulacji rtęci po narażeniu na jej pary lub nieorganiczne związki. Na podstawie wyników badań na zwierzętach wynika, że 50 ÷ 90% rtęci znajdującej się w ustroju zostaje zdeponowane w nerkach. Mechanizm kumulacji rtęci w nerce polega na jej wiązaniu z metalotioneiną. Metalotioneiny są to białka bogate w cysteinę (do 33%), o masie cząsteczkowej około 6500 Daltonów, zlokalizowane głównie w cytozolu wątroby i nerek, ale obecne także w innych tkankach (jelita i mózg). Wiązanie rtęci następuje przez grupę sulfhydrylową cysteiny. Rtg wykazuje zdolność indukcji biosyntezy metalotioneiny. Duże powinowactwo jonów rtęci (II) do metalotioneiny jest przyczyną kumulacji w korze nerek.

Znaczne ilości rtęci były transportowane do mózgu myszy i małp po narażeniu na pary rtęci. Stężenia rtęci w mózgu były 10-krotnie większe w porównaniu do porównywalnej dawki związków rtęci dwuwartościowej podanej drogą doustną (EHC 1976; EHC 1991). Po podskórnym po-

dawaniu roztworu chlorku rtęciowego przez 6 tygodni szczurom, jedynie 0,01% podanej dawki całkowitej uległo zdeponowaniu w mózgu i około 3% w nerkach (EHC 1991).

U ludzi narażanych na pary rtęci stosunek rtęci zawartej w krwinkach do osocza wynosił 1 oraz 0,4 po podaniu nieorganicznych związków rtęci (EHC 1976). Inni jednak autorzy wykazywali nieco inne wartości, to jest około 1,5 ÷ 2 dla par rtęci i 0,02 dla narażenia mieszanego na pary i nieorganiczne związki rtęci (EHC 1991).

### *Okres połowicznego zaniku*

Okres połowicznego zaniku rtęci z krwi jest odzwierciedleniem jednorazowego, ostrego narażenia na rtęć, a eliminacja rtęci zachodzi przynajmniej dwufazowo. Pierwsza, szybka faza zaniku rtęci z krwi wynosiła około 3 dni w badaniach na ochotnikach i z użyciem rtęci radioaktywnej (Cherian i in. 1978) oraz w badaniach pracowników w przemyśle chloroalkalicznym (Barregard i in. 1992). Podobną wartość dla pierwszej, szybkiej fazy zaniku z krwi uzyskano po zbadaniu dwóch przypadków ostrych zatrutych leczonych klinicznie (Mason i in. 2001). Na podstawie przedstawionych danych można przypuszczać, że szybka faza eliminacji rtęci z krwi jest odbiciem procesów wchłaniania rtęci do tkanek (narządów) i wydalania w płucach z powietrzem wydychanym (Cherian i in. 1978). Druga, wolna faza eliminacji rtęci z krwi wynosi około 2 ÷ 3 tygodni (Barregard i in. 1992).

W badaniach na ochotnikach i na zwierzętach uzyskano wiele danych dotyczących kinetyki eliminacji rtęci podczas pierwszych kilku miesięcy po narażeniu na pary rtęci. Po krótkotrwałym narażeniu na pary rtęci zanik rtęci z krwi przebiegał dwufazowo. W pierwszej fazie zaniku z krwi, gdzie okres połowicznego zaniku wynosił około 2 ÷ 4 dni, eliminacji uległo około 90% wchłoniętej dawki rtęci. Okres połowicznego zaniku drugiej fazy wynosił 15 ÷ 30 dni (EHC 1991).

W badaniach przeprowadzonych na 9 ochotnikach okres połowicznego zaniku rtęci w mózgu wynosił 19 dni podczas pierwszych 35 ÷ 45 dni (EHC 1991). Natomiast Newton i Fry (1978) podali, że wartość zaniku radioaktywnego tlenku rtęci (II) z mózgu wynosiła 23 i 26 dni, odpowiednio dla dwóch osób narażonych przypadkowo na ten związek.

Okres połowicznego zaniku w nerkach nieorganicznej rtęci wynosił około 64 dni, podobnie jak dla całego ciała (EHC 1991).

Podjęto wiele prób zbudowania wieloprzedziałowych modeli kinetycznych w celu ustalenia okresu połowicznego zaniku dla rtęci nieorganicznej (EHC 1991). Czteroprzedziałowy model Bernarda i Prudue'a z 1984 r. zawierał jeden przedział z okresem połowicznego zaniku 27 lat. Głównie założenia modelu opierały się na niesprawdzonych przesłankach i nie znalazły one powszechnego zastosowania.

### **Metabolizm i wydalanie**

Znane są następujące reakcje przemiany rtęci i jej związków nieorganicznych:

- utlenianie par rtęci ( $\text{Hg}^0$ ) do rtęci jonowej ( $\text{Hg}^{2+}$ )
- redukcja  $\text{Hg}^{2+}$  do rtęci metalicznej ( $\text{Hg}^0$ )

- metylacja rtęci nieorganicznej
- przemiana metylortęci do dwuwartościowej rtęci nieorganicznej.

W badaniach wykonywanych w warunkach *in vitro* nad utlenianiem rtęci metalicznej we krwi wykazano, że ze względu na krótki czas transportu rtęci przez krew z pęci do mózgu prawie 97% rozpuszczonej we krwi  $Hg^0$  przenika do mózgu w postaci nieutlenionej. Utlenianie rtęci metalicznej w mózgu i w pędach (przeniknięcie  $Hg^0$  przez pęysko) do formy jonowej ( $Hg^{2+}$ ) powoduje, że rtęć ulega kumulacji, gdy jonowa forma ma sębe węściowości przenikania bariery krew-mózg lub bariery pęyska (EHC 1976).

Redukcję rtęci jonowej ( $Hg^{2+}$ ) do rtęci metalicznej obserwowano u zwierzę (myszy, szczury) i ludzi (EHC 1976; EHC 1991). Niewielka ilość wydychanych par rtęci jest wynikiem tej redukcji. Wzrost ilości par rtęci w powietrzu wydychanym obserwowano u myszy z brakiem katalazy (Ogata i in. 1987) oraz w wyniku działania alkoholu na myszy i na ludzi (EHC 1991).

Synteza organicznych związków rtęci nie zachodzi u ludzi ani w tkankach ssaków (EHC 1976). Obserwowano natomiast w niewielkim stopniu proces metylacji rtęci przy udziale bakterii obecnych w jelitach i jamie ustnej (EHC 1991).

## Eliminacja i wydalanie

Główną drogą wydalania rtęci jest mocz i kał natomiast niewielkie ilości wchłoniętej do ustroju rtęci nieorganicznej są wydalane z powietrzem wydychanym w postaci par rtęci metalicznej (EHC 1991). Według Elindera i in. (1988) wydalanie rtęci z kałem w ciągu 4 ÷ 5 dni po podaniu nieorganicznych związków rtęci wynosi 75 ÷ 92%.

Okres półwycznego wydalania rtęci z moczem po zakończeniu narażenia był ustalany w różnych warunkach narażenia, w tym badań osób będących już na emeryturze po przewlekłym narażeniu na rtęć, jak i pojedynczych przypadków narażenia na rtęć o dużych stężeniach (Barregard i in. 1992; Piotrowski i in. 1975). Wartości okresu półwycznego wydalania rtęci z moczem wynoszą według różnych autorów: około 40 dni (Barregard i in. 1992; Skare, Engqvist 1990), 55 dni (Sallsten i in. 1994), 70 ÷ 90 dni (Roels i in. 1991; Ellingsen i in. 1993) i 20 dni (Piotrowski i in. 1975) oraz 83 i 76 dni (Mason i in. 2001). Uwaga się na różnice te wynikają z takich czynników indywidualnych, jak indukcja metalotioneiny, a większe początkowo stężenia rtęci w moczu prowadzą do większych wartości okresów półwycznego wydalania. Stosując do obliczeń jednoprzeciagowy model farmakokinetyczny dla wartości  $T_{1/2}$  w zakresie 40 i 90 dni, skumulowane narażenia (ilość wchłoniętej rtęci) przez pierwsze pół roku wyniesie około 60 ÷ 70% ilości wydalonej z moczem, natomiast narażenie z ostatniego miesiąca dotyczy 20 ÷ 25%, w tym 10% z ostatniego tygodnia narażenia (Mason i in. 2001).

U osób narażonych chwilowo, bez wcześniejszego narażenia, maksimum stężenia rtęci w moczu pojawi się około 2. ÷ 3. tygodnia po zakończeniu narażenia (Barregard i in. 1992), co wynika z czasu potrzebnego do zaabsorbowania rtęci w nerce, a następnie jej wydalania. Na początku lat 80. opublikowano badania opisujące skutki narażenia na pary rtęci o dużym stężeniu czterech

inżynierów w jednym z zakładów produkcyjnych w Anglii. Pod koniec drugiego dnia pracy pobrano od nich próbki krwi i moczu. Stężenia rtęci w moczu były w normie ( $< 3$  nmol/mmol kreatyniny, tj.  $< 5,3$   $\mu\text{g/g}$  kreatyniny), natomiast stężenia rtęci we krwi wskazywały na ostre narażenie – średnio 220 nmol/l, zakres  $46 \div 499$  nmol/l, tj. średnio 44  $\mu\text{g/l}$  ( $9,2 \div 99,8$   $\mu\text{g/l}$ ). Stężenia u osób nienarażonych zawodowo wynosiły  $< 16$  nmol/l ( $< 3,2$   $\mu\text{g/l}$ ).

## Monitoring biologiczny

U pracowników zatrudnionych przez wiele lat stężenie rtęci w moczu jest dobrym, zintegrowanym markerem narażenia z poprzednich miesięcy, natomiast u nowego pracownika (praca mniej niż 6 miesięcy) nie będzie wskaźnikiem wielkości bieżącego narażenia na rtęć. Omówiona wcześniej analiza potwierdza słuszność zalecanej przy stosowaniu monitoringu biologicznego strategii rutynowego pobierania prób moczu co trzy miesiące, a w przypadku niepokojącego wzrostu stężenia – nawet co miesiąc (Mason i in. 2001). W przypadku gdy dochodzi do narażenia na rtęć o dużym stężeniu lub do częstszych zmian warunków narażenia (zmian stężenia rtęci w powietrzu), lepsze wyniki w ocenie narażenia bieżącego daje oznaczanie rtęci we krwi pobranej w odpowiednim czasie.

W WHO na podstawie danych z przemysłu podjęto próbę oszacowania zależności między stężeniem par rtęci w powietrzu a stężeniem rtęci we krwi i w moczu. Długotrwałe narażenie zawodowe na rtęć metaliczną średnim stężeniem 50  $\mu\text{g/m}^3$  było związane ze wzrostem stężenia rtęci we krwi do około 35  $\mu\text{g/l}$  i w moczu do około 150  $\mu\text{g/l}$ . Stosunek stężenia w moczu do stężenia w powietrzu oszacowano na od 2 do 2,5 (WHO 1980). Pomiary stężenia rtęci w powietrzu przeprowadzono metodą stacjonarną. Po wprowadzeniu pomiarów z użyciem dozymetrów pasywnych, stosunek między stężeniem rtęci w moczu wyrażonym w mikrogramach na litr ( $\mu\text{g/l}$ ) lub w mikrogramach na gram kreatyniny ( $\mu\text{g/g}$  kreatyniny) a stężeniem rtęci w powietrzu, wyrażonym w mikrogramach na metr sześcienny ( $\mu\text{g/m}^3$ ) uległ dalszemu zmniejszeniu do  $1 \div 2$  (Lindstedt i in. 1979; Muller i in. 1980; Roels i in. 1987). Natomiast wartości stężenia we krwi były zbliżone do tych, które były podane przez WHO, lub były nieco mniejsze.

Podobne wyniki badań uzyskali Roels i in. (1987) na podstawie wyników monitoringu powietrza, moczu i krwi pracowników narażonych na pary rtęci przynajmniej jeden rok. Średniemu stężeniu par rtęci w powietrzu, wynoszącemu około 40  $\mu\text{g/m}^3$ , odpowiadało stężenie w moczu około 50  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny i około 17  $\mu\text{g/l}$  we krwi.

Zbadano przydatność różnych biologicznych mediów (włosy, paznokcie i mocz) do oceny narażenia zawodowego na rtęć nieorganiczną. Badaniom poddano 180 pracowników zatrudnionych w gabinetach dentystycznych w Anglii oraz 180 osób spoza tego środowiska stanowiących grupę kontrolną. Wartości stężenia rtęci we wszystkich badanych próbkach były znacznie większe w grupie pracowników narażonych zawodowo w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. W konkluzji autorzy stwierdzili, że mocz pozostaje praktycznym i czułym medium w monitoringu niskich poziomów narażenia na rtęć w warunkach zawodowych (Morton i in. 2004).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego rtłci nie został dostatecznie wyjaśniony. Wykazano niewątpliwe powinowactwo rtłci do grup sulfhydrylowych. Ponieważ prawie wszystkie białka, w tym większość enzymów, zawierają grupy sulfhydrylowe, dlatego prawie wszystkie białka w organizmie mogą być blokowane przez rtł. Uszkodzeniu ulegają błony komórkowe, co prowadzi do obumierania komórki. Rtł tworzy również połączenia z grupami aminowymi i karboksylowymi, lecz w znacznie mniejszym stopniu niż ma to miejsce w odniesieniu do grup sulfhydrylowych (ATSDR 1999).

Związki rtłci wywołują działanie cytotoksyczne oparte w głównej mierze na zdolności rtłci do obniżania poziomu zredukowanego glutationu, generowania wolnych rodników oraz peroksydacji lipidów. Rtł może także wywoływać zaburzenia aktywności takich ważnych enzymów, jak reduktaza glutationu czy dysmutaza ponadtlenkowa. Dane w piśmiennictwie pozwalają przypuszczać, że również w wyniku działania rtłci powstają takie uszkodzenia cytogenetyczne, jak: zaburzenia liczby chromosomów, wzrost częstości aberracji chromosomowych oraz mikroinwazji (Cebulska-Wasilewska i in. 2005a).

Wydaje się, że rtł wpływa także negatywnie na naprawę uszkodzeń DNA. Prawdopodobnie mechanizm ten jest powiązany z blokowaniem enzymów naprawiających uszkodzenia DNA oraz związanych z tym procesem białek, posiadających tzw. palce cynkowe, które są strukturami bogatymi w grupy tiolowe (-SH), do których rtł ma duże powinowactwo (Cebulska-Wasilewska i in. 2005a).

Na podstawie niektórych wyników badań można przyjąć możliwość uszkodzenia nerek przez rtł w wyniku zmniejszenia aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy i peroksydazy glutationu, co prowadzi do produkcji wolnych rodników i nadtlenków. Na podstawie wyników badań doświadczalnych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że w mitochondriach komórek nerkowych pod wpływem rtłci powstaje nadtlenek wodoru, co prowadzi do uszkodzenia komórek (Marek, Wocka-Marek 1994a).

Wyniki wielu badań wskazują, że w uszkodzeniu nerek przez rtł biorą udział mechanizmy immunologiczne. U osób, u których wystąpiły zespoły nefrotyczne, stwierdzono w błonie podstawnej kłębków depozyty przeciwciał skierowanych przeciw błonie podstawnej. Były to immunoglobuliny klasy IgG. W drugim etapie dochodzi do gromadzenia się immunokompleksów, co stwarza obraz zapalenia kłębków nerkowych na tle autoimmunologicznym (Marek, Wocka-Marek 1994a).

Nefrotoksyczność par rtłci u narażonych pracowników jest związana nie tylko z bezpośrednim działaniem rtłci na komórki kanalików nerkowych, lecz także z wpływem rtłci na parametry immunologiczne ze zwiększonym tworzeniem w surowicy przeciwciał anty-DNA oraz IgE. Pod wpływem narażenia na rtł obserwowano również wzrost stężenia w surowicy przeciwciał antylamininowych oraz krążących kompleksów immunologicznych, to jest czynników mogących odgrywać istotną rolę w patogenezie kłębkowego uszkodzenia nerek (Rutowski i in. 1998).

Niejonizowana cząstka rtęci krążąca we krwi może przenikać przez barierę krew-mózg. Zmiany, jakie wywołuje w strukturach neuronalnych, polegają na wiązaniu się z lipidami błony komórkowej, co z kolei powoduje zmiany jej napięcia powierzchniowego i ładunku elektrycznego. Stan ten prowadzi kolejno do zaburzeń aktywnego transportu substratów do wnętrza komórki, co grozi jej uszkodzeniem z apoptozą w konsekwencji (Langauer-Lewowicka 2003).

Ostatnio sugeruje się także immunologiczny mechanizm w neurotoksycznym działaniu rtęci na rozwijający się układ nerwowy, wskazując, że rtęć hamuje migrację neuronów przez przerwanie kierowanej przez cytokiny komunikacji międzykomórkowej między neuronami a mikroglejem. W odniesieniu do skutków neurotoksycznych obserwowanych u dorosłych przypuszcza się, że powstają one przy udziale takiego samego mechanizmu zaburzającego migrację neuronów z puli komórek macierzystych do mózgu (Silbergeld i in. 2005).

Rtęć u szczurów wywołuje zmniejszenie ogólnej ilości glutationu i ATP we krwi, w szpiku oraz zmniejszenie aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej w erytrocytach, a także powoduje spadek aktywności dehydrogenazy kwasu delta-aminolewulinowego. Związki rtęci podwyższają aktywność acetylocholinoesterazy i zmniejszają aktywność reduktazy glutationowej w erytrocytach oraz aktywność niektórych enzymów w limfocytach. Wpływają również na krzepnięcie krwi, powodując niedobór naturalnych inhibitorów krzepnięcia (Affelska-Jercha 1999).

Rtęć ma właściwości immunomodulujące, czyli z jednej strony może wywoływać proces autoimmunizacji lub nadwrażliwości i w ten sposób inicjować niektóre schorzenia somatyczne, z drugiej strony może działać immunosupresyjnie i prowadzić do zwiększonej zapadalności na infekcje (Moszczyński, Moszczyński 1995; Affelska-Jercha 1999). Na podstawie nowych doniesień przypuszcza się, że rtęć jest jedynie kofaktorem w powstawaniu chorób autoimmunologicznych, zwiększającym ryzyko i stopień ciężkości schorzenia w obecności innych czynników, zarówno wrodzonych, jak i nabytych (Silbergeld i in. 2005).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Rtęć, podobnie jak inne metale, może wchodzić w interakcje zarówno z metalami endo-, jak i egzogennymi, co powoduje zmiany we wchłanianiu, rozmieszczeniu, wydalaniu i toksyczności z uczestniczącymi w tym procesie metalami. Na przykład poziom cynku w organizmie może wpływać na toksyczność rtęci. Uprzednie podanie cynku wykazuje działanie ochronne przed skutkami nefrotoksycznymi, wywołanymi przez chlorek rtęciowy u szczurów (Zalpus, Cherian 1992). Wyniki tych badań wykazały, że zaindukowana cynkiem metalotioneina wiąże rtęć w korze nerek i powoduje przesunięcie rtęci z miejsca działania toksycznego w komórkach nabłonka kanalików proksymalnych. Mimo że stężenie rtęci w nerkach wzrastało, miało ono mniejszą zdolność do wywołania skutków toksycznych. Podobny efekt ochronny cynku obserwowali Afonne i in., podając myszom w wodzie do picia jednocześnie chlorek rtęci i chlorek cynku. Stwierdzili oni ochronne działanie cynku zarówno dla nerek, jak i wątroby (Afonne i in. 2000). Natomiast w przypadku niedoboru cynku u zwierząt nefrotoksyczność chlorku rtęci(II) potęgowała się mimo że mniej

rtłti kumuluje siłw nerkach (ATSDR 1999). Mechanizm ochronnego działania cynku nie polega tylko na redystrybucji rtłti w nerkach, ponieważ w nieobecności rtłti deficyt cynku powoduje wzrost stresu oksydacyjnego w nerkach (wzrost peroksydacji lipidów i obniżenie zredukowanego askorbinianu). W obecności rtłti stres oksydacyjny nasila sił(wzrost peroksydacji lipidów, obniżenie glutationu i peroksydazy glutationowej), dlatego wydaje sił Ń cynk wpływa na biochemiczne mechanizmy obronne w nerkach (ATSDR 1999).

Na podstawie wyników wielu badał wykazano, Ńe jednocześnie podawanie zwierzłom rtłti i selenu w równomolowych dawkach powoduje zmniejszenie toksyczności obu pierwiastków zarówno w narałeniu ostrym, jak i przewlekłym (ATSDR 1999). Efekt ten był obserwowany zarówno dla par rtłti metalicznej, jak i nieorganicznych zwiłzków rtłti oraz rółnych form selenu nieorganicznego i organicznego (Nygaard, Hansen 1978; Hansen i in. 1981; Magos i in. 1987; Perottoni i in. 2004). Działanie ochronne selenu jest zwiłżane z redystrybucją rtłti (zmniejszenie stłłnienia rtłti w nerkach i wzrost w innych tkankach), tworzeniem kompleksów selenowo-rtłtiowych oraz wiłżaniem rtłti przez białka zawierajłce selen. Ponadto selen wykazuje działanie ochronne przed stresem oksydacyjnym wywołanym przez rtłł (Chmielnicka i in. 1986; ATSDR 1999; Perottoni i in. 2004; Chen i in. 2006). Równieł ludzie narałonych zawodowo na rtłł stwierdzano interakcje miłłzy rtłti na selenem (Ellingsen i in. 2000; Chen i in. 2006).

Etanol powoduje wzrost wydalania (nawet do 50%) z powietrzem wydychanym par rtłti oraz zmniejszenie utleniania wchłoniłej rtłti metalicznej do  $Hg^{2+}$ . Zjawiska te obserwowano zarówno u ludzi (EHC 1991), jak i u szczurów, myszy i mał (Magos i in. 1973; EHC 1991; Khayat, Dencker 1983ab; 1984). Wiłł siłto takł z blokowaniem przez etanol katalazy, enzymu, który jest odpowiedzialny za utlenianie  $Hg^0$  do  $Hg^{2+}$ , co potwierdzono m.in.: w badaniach na szczurach po podaniu aminotriazolu, zwiłku, który podobnie jak etanol hamuje aktywnoł katalazy (Magos i in. 1974) oraz na myszach z deficytem katalazy, u których stłłnienie rtłti we krwi był o pólwł mniejsze niłł myszy z grup kontrolnych (Ogata i in. 1985; 1987). Zahamowanie utleniania rtłti mołł jednak powodował ułłtwienie przechodzenia rtłti przez barierłkrew-mózg i krew-łłłsko (ATSDR 1999).

Zwiłki, które zmniejszajłstłłnienie niebiałkowych grup tiolowych, mogłpowodował wzrost toksyczności rtłti. Obniżenie poziomu glutationu przez podanie dimetylomaleinianu powodował wzrost nefrotoksyczności rtłti u szczurów. Obserwowano zmniejszenie filtracji kłłbkowej i wzrost wydalania sodu,  $\gamma$ -glutamylotransferazy oraz wzrost peroksydacji lipidów (Girardi, Elias 1991). Natomiast zwiłki, które wykazujłdziałanie ochronne przed stresem oksydacyjnym, mogłzmniejszał działanie toksyczne rtłti.

Innłgrupłzwiłków, które wzmagajłwydalanie rtłti z organizmu i dlatego słłuływane w terapii zatrulł rtłti, słłzwiłki chelatujłce. Nalełdo nich: dimerkaprol (BAL) i jego pochodne, dimerkaptopropanosulfon (DMPS), kwas dimerkaptobursztynowy (DMS) oraz penicylamina (ATSDR 1999).

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Badania nad działaniem nieorganicznych związków rtęci zwykle były przeprowadzane na zwierzętach otrzymujących chlorek rtęci(II) *per os* lub podskórnie. Istnieje jednak kilka publikacji, w których przeprowadzono analizę istniejących danych piśmiennictwa w celu ustalenia wartości NOAEL lub LOAEL.

W EPA w 1995 r. na podstawie analizy prac *Druet* i in. (1978) oraz *Bernaudin* i in. (1981) i *Anders* (1984) przyjęto dawkę 0,226 mg/kg na dzień za wartość LOAEL (badania prowadzono podprzewlekłą na szczurach, którym chlorek rtęci(II) podawano doustnie lub podskórnie). Za skutek krytyczny przyjęto autoimmunologiczne działanie chlorku rtęci(II), (IRIS 2002b).

RIVM w 2000 r. za skutek krytyczny przyjęło działanie nefrotoksyczne chlorku rtęciowego (szczury szczepu Fisher 344 po podprzewlekłym podaniu *per os*). Badanie to przeprowadziło NTP (1993). Za wartość NOAEL przyjęto dawkę 0,23 mg/kg na dzień.

Ekstrapolacja tej wartości na ludzi (70 kg, 10 m<sup>3</sup> powietrza w ciągu zmiany roboczej) daje stężenie w powietrzu rzędu 1,6 mg/m<sup>3</sup> i jest to wartość ponad 30-krotnie większa od wartości NDS obowiązującej w Polsce (0,05 mg/m<sup>3</sup>) dla nieorganicznych związków rtęci.

W warunkach narażenia zawodowego znaczenie ma narażenie na pary rtęci. Za skutek krytyczny po narażeniu na pary rtęci przyjęto takie działanie na układ nerwowy człowieka, które objawia się drżeniem rąk, zaburzeniami pamięci i niewielkimi, subiektywnymi i obiektywnymi objawami dysfunkcji autonomicznej. Na podstawie zbiorczych opracowań (IRIS 2002a; RIVM 2000; ATSDR 1999) ustalono dla tych skutków wartość LOAEL na poziomie 0,025 mg/m<sup>3</sup>. Należy jednak zaznaczyć, że jest to wartość równa wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) obowiązującego w Polsce.

Z badań epidemiologicznych (patrz tab. 3.) wynika, że najwcześniej pojawiającym się skutkiem są zaburzenia neurobehavioralne obserwowane już po narażeniu na pary rtęci o stężeniach w powietrzu rzędu kilku mikrogramów na metr sześcienny (µg/m<sup>3</sup>) oraz stężeniach rtęci w moczu zbliżonych do poziomów obserwowanych w populacjach nienarażonych na rtęć. Praktycznie przy takim samym poziomie narażenia pojawiają się także subtelne zaburzenia w układzie immunologicznym (np. zmiana profilu subpopulacji limfocytów T). Pierwsze objawy działania nefrotoksycznego (wzrost wydalania NAG) obserwowano w zakresie stężenia rtęci w moczu rzędu 10 ÷ 20 µg/g kreatyniny. Skutki ze strony innych układów stwierdzano, gdy poziom narażenia był wyższy a wartości często były mniejsze niż obowiązujące normatywy higieniczne. Analiza tych wyników sugeruje konieczność zmniejszenia istniejących normatywów. Pojawia się jednak problem, jak naprawdę skutki pojawiające się po narażeniu na pary rtęci o bardzo małym stężeniu i jak określić ewentualny próg ich występowania.

Na wyniki opisanych w piśmiennictwie badań epidemiologicznych mogło wywierać wpływ wiele czynników. W celu wyeliminowania niepewności *Meyer-Baron* i in. (2002; 2004) przeprowadzili metaanalizę istniejących danych epidemiologicznych dotyczących skutków neurobehavioralnych wywołanych działaniem par rtęci. W pierwszej pracy (2002) analizie poddano 44 prace opublikowane w latach 1980-1999 (łącznie 49 publikacji). Po eliminacji prac niespełniających

zadanych kryteriów (dane o narażeniu, możliwa ilośćowego przedstawienia skutku gęźnie z SD), zastosowanie tego samego testu przynajmniej w trzech badaniach, analiza czynników zakę-  
cających) do końcowej analizy wytypowano 12 prac, w których zastosowano 47 różnych testów  
psychometrycznych. Analiza obejmowała 686 osób narażonych na pary rtł i 579 osób z grup  
nienarażonych (kontrolnych). Średni poziom narażenia mierzony stęieniem rtł i w moczu wynosił  
 $32 \pm 37$   $\mu\text{g/g}$  kreatyniny. Ten duży rozrzut wartości stęień oznacza, że 2,5% (17 osób) miało stę-  
nie rtł i w moczu większe niż 106  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny (Średnia  $\pm 2\text{SD}$ ). Po analizie otrzymano dla 8 z  
47 testów wyniki istotnie różne niż w grupach kontrolnych. Dotyczyło to w szczególności wyni-  
ków oceniających funkcje motoryczne, dla których istotności uzyskano w przedziale stęień rtł i w  
moczach od 22 do 34  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny. Istotne wyniki otrzymano także dla testów oceniających uw-  
agi i pamięć: występowały one w zakresie stęień rtł i od 18 do 34  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny. Ilościowo  
rozmiar tych skutków był niewielki.

Druga analiza (2004) obejmowała dane z lat 1980-2002 i dotyczyła wszystkich stosowanych  
testów psychometrycznych (57 testów). Analizie poddano 18 badań obejmujących 1106 osób na-  
rażonych i 1105 osób z grup kontrolnych. Średnie stęienie rtł i w moczu wynosiło  $3 \div 192$   $\mu\text{g/g}$   
kreatyniny. Biorąc pod uwagę wszystkie otrzymane wyniki, zależność skutku od stęienia rtł i w  
moczach miała współczynnik korelacji 0,48. Do dalszej analizy wybrano tylko wyniki uzyskane w  
testach oceniających takie funkcje motoryczne, jak pamięć i uwagi. Stwierdzono, że funkcje mo-  
toryczne były najsilniej zaburzone przez narażenie na rtł i – korelacja między wielkościami skutków  
a narażeniem wynosiła  $r = 0,82$  ( $p = 0,002$ ). Ślabiej narażenie na rtł i oddziaływało na pamięć  
( $r = 0,64$ ,  $p = 0,03$ ) i uwagi ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,33$ ).

Analizując pracę Meyer-Baron (2004), należy zwrócić uwagę, że stosunkowo wysokie kore-  
lacje wynikają z jednego badania przeprowadzonego po narażeniu na rtł i o dużym stęieniu (Śred-  
nie stęienie rtł i w moczu – 122  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny), zdecydowana większość wyników dotyczy  
stęień rtł i w moczu nieprzekraczających 36  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny. W takim małym zakresie stęień kore-  
lacja jest bardzo mała lub jej brak.

Najnowsza metaanaliza przeprowadzona przez Rohlinga i Demakisa (2006) obejmuje 36 ba-  
dań epidemiologicznych, w których badano skutki neurobehawioralne u pracowników zawodowo  
narażonych na pary rtł i. Ogółem przeanalizowano dane dotyczące 2512 osób narażonych i 1846  
osób z grup kontrolnych. Z analizy tej wynika, że otrzymana średnia wielkość skutków, jakkol-  
wiek sugeruje występowanie deficytów neuropsychologicznych spowodowanych narażeniem na  
pary rtł i, jest jednak na tyle mała, że w indywidualnych przypadkach może być trudna do stwier-  
dzenia.

Opisane metaanalizy pozwalają wprowadzić na wyćgnięcie pewnych wniosków dotyczących  
występowania skutków neurobehawioralnych związanych z narażeniem na pary rtł i o niewielkim  
stęieniu, to wydaje się jednak, że konieczne jest przeprowadzenie długofalowych, prospektyw-  
nych badań epidemiologicznych, w których należy ocenić indywidualny, dzienny poziom nara-  
żenia na pary rtł i w warunkach zawodowych i porównanie tego poziomu narażenia z tygodniowymi  
ocenami stęień rtł i we krwi i w moczu przez okres od roku do 2 lat. Jednocześnie u obserwow-  
anych pracowników powinny być przeprowadzane testy neurobehawioralne w odstębach 6 miesi-  
cy. Konieczność wykonania takich badań sugerowano już 1999 r. (ATSDR). Badania najlepiej

przeprowadził wśród nowo zatrudnionych pracowników w narażeniu na rtł, u których poczynko-  
wy poziom rtłci we krwi i w moczu bliżej punktem odniesienia.

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

### Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W większości państw wartości normatywów higienicznych dla par rtłci w powietrzu środowiska pracy wynosi 0,05 mg/m<sup>3</sup> (tab. 10). W Polsce obowiązującymi normatywami są dla par rtłci 0,025 mg/m<sup>3</sup> (NDS); 0,2 mg/m<sup>3</sup> (NDSCh), natomiast dla nieorganicznych związków rtłci (w przeliczeniu na Hg) 0,05 mg/m<sup>3</sup> (NDS) i 0,15 mg/m<sup>3</sup> (NDSCh), (DzU 2002). Ponadto dla par rtłci zalecana wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) wynosi 35 µg/g kreatyniny (wyniki można tak wyrażać w mikrogramach na litr, w przeliczeniu na średnią ilość moczu równą 1,020), (CIOP 2003).

**Tabela 10.**

**Wartości normatywów higienicznych par rtłci w poszczególnych państwach (RTECS 2005; ACGIH 2009)**

| Państwo/organizacja/<br>instytucja                                                  | Wartość NDS,<br>mg/m <sup>3</sup> | Wartość NDSCh,<br>mg/m <sup>3</sup> | Wartość w<br>materiale<br>biologicznym |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| Australia:<br>• rtł<br>• związki nieorganiczne                                      | 0,1 skin<br>0,05<br>0,1           | •<br>0,5 (30 min)<br>0,4 (15 min)   |                                        |
| Belgia (2002):<br>• rtł<br>• związki nieorganiczne                                  | 0,01 skin<br>0,025 skin           | 0,03<br>•                           |                                        |
| Dania (2002):<br>• rtł i związki nieorga-<br>niczne wg, łącznie z parami<br>jako Hg | 0,025 skin                        | •                                   |                                        |
| Finlandia (2005):<br>• rtł i jej związki nie-<br>organiczne                         | 0,05                              | •                                   |                                        |
| Francja (2006):<br>• pary<br>• związki nieorganiczne<br>jako Hg                     | 0,05 skin<br>0,1                  | •<br>•                              |                                        |
| Holandia                                                                            | 0,05                              | •                                   |                                        |
| Irlandia (2005):<br>• rtł i nieorganiczne<br>związki rtłci II                       | 0,025<br>0,05                     | •<br>•                              |                                        |
| Japonia                                                                             | 0,05                              | •                                   |                                        |

cd. tab. 10.

| Państwo/organizacja/<br>instytucja                                                                                                                                                              | Wartość NDS,<br>mg/m <sup>3</sup> | Wartość NDSh,<br>mg/m <sup>3</sup> | Wartość w<br>materiale<br>biologicznym                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niemcy (2008):<br>• rtł metaliczna i jej<br>związki nieorganiczne                                                                                                                               | 0,1 skin                          | •<br>grupa rakotwórczości<br>3B    | BAT: 25 µg/g<br>kreatyniny w<br>moczu                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Norwegia                                                                                                                                                                                        | 0,05                              | •                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Nowa Zelandia (2001):<br>• rtł metaliczna i jej<br>związki nieorganiczne                                                                                                                        | 0,025                             | •                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Polska (2002):<br>• pary<br>• związki nieorganiczne                                                                                                                                             | 0,025<br>0,05                     | 0,2 A, Ft, Sk <sup>a</sup><br>0,15 | DSB, pary:<br>35 µg/g kreaty-<br>niny w moczu                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Szwecja (2005):<br>• rtł i związki nieorga-<br>niczne                                                                                                                                           | 0,03 skin                         | •                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Szwajcaria (2009):<br>• rtł, pary<br>• związki nieorganiczne<br>jako Hg                                                                                                                         | 0,05 skin<br>0,1 skin             | 0,4<br>0,8                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Unia Europejska (dyrektywa<br>2009/161/WE):<br>• rtł i nieorganiczne<br>związki rtł i dwuwarto-<br>ściowej głaznie z tlen-<br>kiem rtł i chlorkiem<br>rtł (mierzone w przeli-<br>czeniu na rtł) | 0,02                              | •                                  | BLV: 30 µg/g<br>kreatyniny w<br>moczu podczas<br>monitorowania<br>narażenia w<br>przypadku rtł i jej nieorga-<br>nicznych<br>związków<br>dwuwarto-<br>ściowych należy<br>uwzględnić<br>odpowiednie<br>techniki moni-<br>torowania bio-<br>logicznego,<br>które stanowi<br>uzupełnienie<br>dla wartości<br>IOEVL |
| Wielka Brytania                                                                                                                                                                                 | 0,025                             | •                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| USA:<br>– ACGIH (2001)<br>– NIOSH<br>– OSHA                                                                                                                                                     | 0,025 skin<br>0,05 skin<br>•      | •<br>0,1 skin<br>0,1 skin          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Objaśnienia:

A – substancja o działaniu uczulającym; Ft – substancja działająca toksycznie na pód; Sk<sup>a</sup> – substancja  
wchłania się przez skórę skin – substancja wchłania się przez skórę

W ACGIH (2001) zalekomendowano wartość TLV-TWA równą 0,025 mg/m<sup>3</sup> (jako Hg) dla  
rtł metalicznej i nieorganicznych związków rtł. Normatyw ten powinien zminimalizować ry-  
zyko wystąpienia przedklinicznych zmian ośrodkowego układu nerwowego oraz skutków nefro-  
toksycznych, jak również zapewnić narażonym pracownikom możliwość posiadania zdrowego

(fizycznie i umysłowo) potomstwa. Wartość ta powinna ponadto zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem takich klasycznych objawów toksycznego działania rtęci, jak: drżenie, chwiejność emocjonalna i drażliwość, neuropatie obwodowe, zapalenia dzięgi zmiany oczne, zaburzenia widzenia oraz utrata słuchu i uszkodzenie nerek.

Wprowadzono także wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla całkowitej rtęci nieorganicznej w moczu i we krwi. Zastosowano współczynnik zaproponowany przez Roelsa (1987) wynoszący 1: 1,22 dla zależności między stężeniem rtęci w powietrzu (wyrażonym w mikrogramach na metr sześcienny) a stężeniem rtęci w moczu (wyrażonym w mikrogramach na gram kreatyniny), zatem stężenie równe  $0,025 \text{ mg/m}^3$  TLV-TWA powinno teoretycznie powodować wzrost stężenia rtęci w moczu o około  $29 \text{ } \mu\text{g/g}$  kreatyniny. Dodając tę wartość do średniego poziomu tęg, wynoszącego  $5 \text{ } \mu\text{g/g}$  kreatyniny, otrzymano stężenie rtęci w moczu wynoszące  $34 \text{ } \mu\text{g/g}$  kreatyniny. Wartość ta jest zgodna z zaproponowanymi wartościami DSB równymi  $35 \text{ } \mu\text{g/g}$  kreatyniny.

Wartość TLV-TWA wynosząca  $0,025 \text{ mg/m}^3$  jest zgodna z zaleceniami WHO (EHC 1991) i prowadzi do biologicznych poziomów niżej niż  $50 \text{ } \mu\text{g/g}$  kreatyniny, który jest uznany za próg dla działania neurotoksycznego rtęci, sugerowanego przez Roelsa i in. (1985).

W ACGIH (2001) zaleca się następujące wielkości dopuszczalnego stężenia biologicznego dla rtęci i jej związków nieorganicznych:

- $35 \text{ } \mu\text{g/g}$  kreatyniny wyrażone jako całkowe stężenie rtęci nieorganicznej w moczu zbieranym przed rozpoczęciem zmiany roboczej
- $15 \text{ } \mu\text{g/l}$  jako całkowe stężenie rtęci nieorganicznej we krwi pobieranej po zakończeniu zmiany roboczej pod koniec tygodnia pracy.

Uzasadnienie wartości DSB przez ACGIH (2001) dla stężenia rtęci we krwi:

Stężenia rtęci w powietrzu i we krwi były mierzone w wielu badaniach. Zakres stężenia rtęci w powietrzu wynosił  $39 \div 379 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ , a zakres stężenia we krwi –  $19 \div 255 \text{ } \mu\text{g/l}$ . Stosunek średnich stężenia w powietrzu do stężenia we krwi zmieniał się w zakresie  $1,2 \div 3$  (średnio 1,97), dlatego dla poprzednio zalecanej wartości NDS (równiej  $0,05 \text{ mg/m}^3$ ) stężenie we krwi powinno wynosić około  $25 \text{ } \mu\text{g/l}$ .

Stosunek stężenia moczu-krew oszacowano na podstawie wielu wyników badań. Stosunek ten leży między 1 a 6,6 z tendencją do większych wartości po większym narażeniu. W zakresie proponowanej wartości DSB w moczu stosunek ten wynosi  $1,7 \div 3,7$  (średnio 2,4), dlatego proponowanej wartości DSB w moczu odpowiada stężenie we krwi wynoszące  $15 \text{ } \mu\text{g/l}$ . Po narażeniu na rtęć o tym stężeniu nie obserwowano szkodliwych skutków zdrowotnych u osób narażonych. Niewielkie pojawiające się zmiany biochemiczne i psychologiczne wydają się nie być skorelowane z wielkością stężenia rtęci we krwi.

W Unii Europejskiej (SCOEL 2003) uzasadnia się proponowaną wartość normatywu higienicznego w powietrzu wynoszącą  $0,02 \text{ mg/m}^3$  i wartość DSB wynoszącą  $30 \text{ } \mu\text{g Hg/g}$  kreatyniny i  $10 \text{ } \mu\text{g Hg/l}$  krwi następująco: w stosunkowo dużej liczbie badań epidemiologicznych wykazano, że główne, istotne skutki działania toksycznego u ludzi dotyczą objawów działania toksycznego rtęci na ośrodkowy układ nerwowy oraz skutków uszkodzenia nerek. W badaniach tych autorzy wykazali duży korelacyjny obserwowanych skutków z wynikami monitoringu biologicznego, wielk-

sznieniu monitoringu powietrza. Wyniki tych prac wykazały, że stężenie 35 µg Hg/g kreatyniny jest stężeniem krytycznym dla skutków zdrowotnych. Jednak wyniki metaanalizy (Meyer-Baron 2002) wykazały, między innymi, że większe narażenie pracowników na rtHg w przeszłości może być powodem wystąpienia szkodliwych skutków w przyszłości, dlatego rekomendowane stężenie rtHg w moczu równe 30 µg Hg/g kreatyniny powinno zapobiec wystąpieniu skutków behawioralnych.

## Podstawy proponowanej wartości NDS

Nadmierne narażenie zawodowe na rtHg metalicznych (pary) i jej związki powoduje wystąpienie objawów: psychiatrycznych, behawioralnych i neurologicznych i może spowodować uszkodzenie nerek. Tak więc, krytycznym narzędziem w przypadku chronicznego narażenia na rtHg i jej związki nieorganiczne są ośrodkowy układ nerwowy i nerki. Ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) rtHg i jej związków powinno dotyczyć takiej wartości stężenia, poniżej której nie pojawią się subkliniczne zmiany.

Najwcześniejszymi zmianami zdrowotnymi narażenia są zaburzenia neurobehawioralne pojawiające się w wyniku narażenia na pary rtHg, dlatego proponowana wartość NDS będzie wyznaczona dla par rtHg, a otrzymany normatyw powinien zabezpieczyć pracowników przed szkodliwymi skutkami działania zarówno par rtHg, jak i jej związków nieorganicznych.

Na podstawie wyników dużej liczby badań epidemiologicznych wykazano, że główne, istotne skutki działania toksycznego u ludzi dotyczą objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz skutków uszkodzenia nerek. Na podstawie większości uzyskanych wyników badań wykazano większą korelację stanu zdrowia badanych osób z wynikami monitoringu biologicznego (stężenia rtHg w moczu i we krwi) niż monitoringu powietrza.

Większość autorów badań epidemiologicznych przyjmuje wartość 35 µg/g kreatyniny za stężenie progowe, powyżej którego zaczynają się ujawniać szkodliwe skutki ze strony ośrodkowego układu nerwowego i nerki.

Dane z metaanaliz wskazują na możliwość toksycznego działania rtHg na zachowania człowieka nawet poniżej tych limitów, w zakresie 20 ÷ 30 µg/g kreatyniny (Meyer-Baron i in. 2002; 2004; Rohling, Demakis 2006). W ocenie autorów pierwszej metaanalizy (Meyer-Baron i in. 2002) ludzie narażeni na rtHg uzyskują gorsze wyniki z niektórych testów neurobehawioralnych, porównywalne z wynikami osiaganyymi przez ludzi starszych o 5 ÷ 20 lat.

Na podstawie argumentacji uzasadnienia normatywów Unii Europejskiej (SCOEL 2003) oraz wyników metaanaliz (Meyer-Baron i in. 2002; 2004) uważamy, że należy przyjąć poziom rtHg w moczu wynoszący 30 µg Hg/g kreatyniny, który zabezpieczy pracowników przed wystąpieniem zaburzeń behawioralnych. Wielkość ta jest proponowaną przez nas wartością dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) rtHg i jej związków.

Ekstrapolując wyniki monitoringu biologicznego na stężenie rtHg w powietrzu, zalecanemu stężeniu rtHg w moczu (30 µg/g kreatyniny) odpowiadałoby bliźsze stężenie rtHg w powietrzu wynoszące 0,02 mg/m<sup>3</sup>. Wartość tę proponujemy przyjąć za wartość NDS rtHg i jej związków. Wartości te (NDS  $\approx$  0,02 mg/m<sup>3</sup> i DSB  $\approx$  30 µg/g kreatyniny) są zgodne z normatywami przyjętymi w Unii Europejskiej.

Brak jest podstaw do ustalenia wartości najwyższego stężenia chwilowego (NDS<sub>Ch</sub>) rtHg.

## **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: nerki, układ nerwowy i stan psychiczny.

Badania pomocnicze: badania czynności nerek, tj. badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny, ocena proteinurii, a w miarę możliwości aktywności •-N-acetyloglukozaminidazy i białko wiążące retinol.

### **Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: nerki, układ nerwowy i stan psychiczny, a w zależności od wskazań badanie neurologiczne oraz konsultacja psychologiczna.

Badania pomocnicze: badania czynności nerek, tj. badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny, ocena proteinurii, w miarę możliwości aktywności •-N-acetyloglukozaminidazy i białko wiążące retinol, a w zależności od wskazań badanie EEG.

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 nerki i badanie neurologiczne oraz konsultacja psychologiczna.

Badania pomocnicze: badania czynności nerek, tj. badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny, ocena proteinurii oraz w miarę możliwości aktywności •-N-acetyloglukozaminidazy i białko wiążące retinol, a w zależności od wskazań EEG.

## Narządy (układy) krytyczne

Ośrodkowy układ nerwowy i nerki.

## Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek oraz zaburzenia psychiczne.

### 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 dynamiki zmian chorobowych.

Monitoring biologiczny – stężenie rtęci w moczu jest dobrym markerem narażenia. Test ekspozycyjny powinien być wykonywany co trzy miesiące.

## PIŚMIENNICTWO

*Abdennour C. i in.* (2002) Urinary markers of workers chronically exposed to mercury vapor. *Environ. Res. Sec. A*. 89, 245–249.

ACGIH (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th ed.

ACGIH (2009) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

*Affelska-Jercha A.* (1999) Toksyczne działania rtęci w narażeniu zawodowym i środowiskowym. *Med. Pracy* 50(4), 305–314.

*Afonne O.J. i in.* (2000) Zinc protection of mercury-induced hepatic toxicity in mice. *Bio. Pharm. Bull.* 23(3), 305–308.

*Ahlbom A. i in.* (1986) Dentists, dental nurses and brain tumors. *Brit. Med. J.* 292, 662 [cyt. za: IRIS 2002a].

*Alcser K.H. i in.* (1989) Occupational mercury exposure and male reproductive health. *Am. J. Ind. Med.* 15, 517–529 [cyt. za: IARC 1993].

*Andel M. i in.* (2005) Suicide attempt via intravenous injection of elemental mercury. A case report and review of the literature. *Acta Toxicol.* 13, 47–52.

*Anders P.* (1984) IgA-IgG disease in the intestine of Brown Norway rats ingesting mercuric chloride. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 30, 488–494 [cyt. za: IRIS 2002b].

*Arabi M.* (2005) Bull spermatozoa under mercury stress. *Reprod. Dom. Anim.* 40, 454–459.

*Asano S. i in.* (2000) Acute inorganic mercury vapor inhalation poisoning. *Pathol. Int.* 50, 169–174.

*Ashe W. i in.* (1953) Behavior of mercury in the animal organism following inhalation. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 17, 19–43.

ATSDR (1999) Toxicological profile for mercury (update). US Department of Health & Human Services.

*Aymaz S. i in.* (2001) Membranous nephropathy from exposure to mercury in the fluorescent tube recycling industry. *Nephrol. Dial. Transplant.* 16, 2253–2255.

- Bando I. i in.* (2005) Endogenous antioxidant defence system in rat liver following mercury chloride oral intoxication. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 19(3), 154–161.
- Barański B.* (1977) Disorders of reproduction in rats in course of experimental poisoning by mercury vapors. *Pracov. Lek.* 29, 144–153.
- Barański B.* (1981) Wpływ rtęci na cykl pęciowy oraz prenatalny i postnatalny rozwój potomstwa. *Med. Pracy* 32, 272–276.
- Barański B., Szymczyk I.* (1973) Wpływ par rtęci na funkcję reprodukcyjną samicy szczura białego. *Med. Pracy* 24, 249–261.
- Barlow S.M., Sullivan F.M.* (1982) Reproductive hazards of industrial chemicals. An evaluation of animal and human data. London, Academic Press [cyt. za: IARC 1993].
- Barregard L. i in.* (1990) Mortality and cancer incidence in chloralkali workers exposed to inorganic mercury. *Brit. J. Ind. Med.* 47, 99–104.
- Barregard L. i in.* (1991) Effects of occupational exposure to mercury vapor on lymphocyte micronuclei. *Scand. J. Work Environ. Health* 17, 263–268.
- Barregard L. i in.* (1992) Kinetics of mercury in blood and urine after brief occupational exposure. *Arch. Environ. Health* 47(3), 176–184.
- Barregard L. i in.* (1994) Endocrine function in mercury exposed chloralkali workers. *Occup. Environ. Med.* 51, 536–540.
- Barregard L. i in.* (1997) A study of autoantibodies and circulating immune complexes in mercury-exposed chloralkali workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 70, 101–106.
- Barregard L. i in.* (1999) Tissue levels of mercury determined in a deceased worker after occupational exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72, 169–173.
- Bast-Pettersen R. i in.* (2005) A neurobehavioral study of chloralkali workers after the cessation of exposure to mercury vapor. *Neurotoxicology* 26, 427–437.
- Bernard S.R., Purdue P.* (1984) Metabolic models for methyl and inorganic mercury. *Health Phys.* 46(3), 695–699 [cyt. za: EHC 1991].
- Bernaudin P. i in.* (1981) Inhalation or ingestion of organic or inorganic mercurials produces auto-immune disease in rats. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 20, 129–135, 1981 [cyt. za: IRIS 2002b].
- Bluhm R.E. i in.* (1992) Elemental mercury vapor toxicity, treatment and prognosis after acute, intensive exposure in chloralkali plant workers. Part I. History, neuropsychological findings and chelators effects. *Hum. Exp. Toxicol.* 11(3), 201–210.
- Bradberry S.M. i in.* (1996) Elemental mercury induced skin granuloma: a case report and review of the literature. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 34(2), 209–216.
- Brambila E. i in.* (2002) Effect of mercury vapor exposure on metallothionein and glutathione s-transferase gene expression in the kidney of nonpregnant, pregnant and neonatal rats. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A*, 65, 1273–1288.
- Braszczyńska Z. i in.* (1994) Ocena narażenia na rtęć metaliczną na podstawie pomiarów stężeń par rtęci w powietrzu na stanowiskach pracy przy produkcji aldehydu octowego i chloru. *Med. Pracy* 45, 487–493.
- Brodsky J.B. i in.* (1985) Occupational exposure to mercury in dentistry and pregnancy outcome. *J. Am. Dent. Assoc.* 111, 779–780 [cyt. za: IARC 1993].
- Bulat P. i in.* (1998) Activity of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in workers occupationally exposed to mercury. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71, suppl. S37–S39.
- Cavalleri A. i in.* (1995) Colour vision loss in workers exposed to elemental mercury vapour. *Toxicol. Lett.* 77, 351–356.
- Cavalleri A., Gobba F.* (1998) Reversible color vision loss in occupational exposure to metallic mercury. *Environ. Res.* 77, 173–177.

Cebulska-Wasilewska A. i in. (2005a) Wpływ par rtęci podczas narażenia zawodowego na limfocyty in vivo, na ich podatność na promieniowanie UV-C lub X oraz wydajność naprawy in vitro. *Med. Pracy*, 56, 303–310.

Cebulska-Wasilewska A. i in. (2005b) Occupational exposure to mercury vapour on genotoxicity and DNA repair. *Mutat. Res.* 586, 102–114.

Chang Y.C. i in. (1995) Subclinical neurotoxicity of mercury vapor revealed by a multimodality evoked potential study of chloralkali workers. *Am. J. Ind. Med.* 27, 271–279.

Chapman L.J. i in. (1990) Differences in frequency of finger tremor in otherwise asymptomatic mercury workers. *Br. J. Ind. Med.* 47(2), 838–843.

Chen C. i in. (2006) The roles of serum selenium and selenoproteins on mercury toxicity in environmental and occupational exposure. *Environ. Health Persp.* 114(2), 297–301.

Cherian M.G. i in. (1978) Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor. *Arch. Environ. Health* 33, 109–114.

Chmielnicka J. i in. (1986) Kidney concentrations and urinary excretion of mercury, zinc and copper following the administration of mercuric chloride and sodium selenite to rats. *Arch. Toxicol.* 59, 16–20.

Chmielnicka J. (2005) Toksyczność metali i półmetali (metaloidów). [W:] Toksykologia współczesna. [Red.] W. Seńczuk. Warszawa, PZWL.

Cook T.A., Yates P.O. (1969) Fatal mercury intoxication in a dental surgery assistant. *Brit. Dent. J.* 127, 553–555.

Cordier S. i in. (1991) Prenatal exposure to mercury and spontaneous abortions. *Brit. J. Ind. Med.* 48, 375–381.

Cortes-Gutierrez E.I. i in. (2004) Evaluation of the mutagenic and cytotoxic effects of mercurous chloride by the micronuclei technique in golden Syrian hamsters. *Mutagenesis* 19, 203–205.

Cragle D.L. i in. (1984) A mortality study to men exposed to elemental mercury. *J. Occup. Med.* 26, 817–821.

Czynniki szkodliwe w Środowisku pracy. Wartości dopuszczalne (2003) Warszawa, CIOP.

Davis B.J. i in. (2001) Mercury vapor and female reproductive toxicity. *Toxicol. Sci.* 59, 291–296.

De Rosi F. i in. (1985) Female reproductive health in two lamp factories: effects of exposure to inorganic mercury vapour and stress factors. *Brit. J. Ind. Med.* 42, 488–494 [cyt. za: IARC 1993].

Druckrey H. i in. (1957) Carcinogenic action of metallic mercury after intraperitoneal administration in rats. *Z. Krebsforsch.* 61, 511–519 [cyt. za: IRIS 2002a].

Druet P. i in. (1978) Immune type glomerulonephritis induced by HgCl<sub>2</sub> in the Brown Norway rat. *Ann. Immunol.* 129C, 777–792 [cyt. za: IRIS 2002b].

Działalność Państwowej Inspekcji Sanitarnej w zakresie higieny pracy w 2007 roku. Bydgoszcz, Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna [materiały niepublikowane].

Echeverria D. i in. (1995) Behavioral effects of low-level exposure to Hg<sup>0</sup> among dentists. *Neurotoxicol. Teratol.* 17, 161–168.

EHC (1976) 1. Mercury. Geneva, WHO.

EHC (1991) 118. Inorganic mercury. Geneva, IPCS/WHO.

Ehrenberg R.L. i in. (1991) Effects of elemental mercury exposure at a thermometer plant. *Am. J. Ind. Med.* 19, 495–507.

Elghany N.A. i in. (1997) Occupational exposure to inorganic mercury vapour and reproductive outcomes. *Occup. Med.* 47, 333–336.

Elinder G.G. i in. (1988) Biological monitoring of metals. [W:] Biological monitoring of metals. New York, London, Plenum Press [cyt. za: EHC 1991].

Ellingsen D. i in. (1992) Cancer incidence and mortality among workers exposed to mercury in the Norwegian chloralkali industry. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 40, S93–S94 [cyt. za: IRIS 2002a].

*Ellingsen D.G.* i in. (1993) Urinary mercury excretion in chloralkali workers after the cessation of exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 19(5), 334-341.

*Ellingsen D.G.* i in. (2000) Renal and immunologic markers for chloralkali workers with low exposure to mercury vapor. *Scand. J. Work Environ. Health* 26, 427-435.

*Ellingsen D.G.* i in. (2001) neuropsychological effects of low mercury vapor exposure in chloralkali workers. *Neurotoxicology* 22, 249-258.

*El-Safty I.A.M.* i in. (2002) Effect of mercury vapour exposure on urinary excretion of calcium, zinc and copper: relationship to alterations in functional and structural integrity of the kidney. *Toxicol. Ind. Health* 18, 377-388.

*El-Safty I.A.M.* i in. (2003) Nephrotoxic effects of mercury exposure and smoking among Egyptian workers in a fluorescent lamp factory. *Arch. Med. Res.* 34, 50-55.

*Erfurth E.M.* i in. (1990) Normal pituitary hormone response to thyrotrophin releasing hormones in subjects exposed to elemental mercury vapour. *Brit. J. Ind. Med.* 47, 639-644.

*Ericson A., Kallen B.* (1989) Pregnancy outcome in women working as dentists, dental assistants or dental technicians. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 61, 329-333.

*Fawer R.F.* i in. (1983) Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury. *Br. J. Ind. Med.* 40, 204-208.

*Fitzhugh O.G.* i in. (1950) Chronic oral toxicities of mercuric-phenyl and mercuric salts. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 2, 433-442 [cyt. za: IRIS 2002b].

*Franko A.* i in. (2005) Long-term effects of elemental mercury on renal function in miners of the Idrija mercury mine. *Ann. Occup. Hyg.* 49(6), 521-527.

*Frumkin H.* i in. (2001) Health effects of long-term mercury exposure among chloralkali plant workers. *Amer. J. Ind. Med.* 39, 1-18.

*Girardi G., Elias M.M.* (1991) Effectiveness of n-acetylcysteine in protecting against mercuric chloride induced nephrotoxicity. *Toxicology* 67(2), 155-164.

*Hansen J.C.* i in. (1981) The influence of selenium on mercury distribution in mice after exposure to low dose Hg<sup>0</sup> vapours. *J. Appl. Toxicol.* 1, 149-153.

*Haut M.W.* i in. (1999) Neurobehavioral effects of acute exposure to inorganic mercury vapor. *Appl. Neuropsychol.* 6(4), 193-200.

*Heidam L.Z.* (1984) Spontaneous abortions among dental assistants, factory workers, painters and gardening workers: a follow-up study. *J. Epidemiol. Community Health* 38, 149-155.

*Herr D.W.* i in. (2004) Evaluation of sensory evoked potentials in Long Evans rats gestationally exposed to mercury (Hg<sup>0</sup>) vapor. *Toxicol. Sci.* 82, 193-206.

*Heyer N.J.* i in. (2004) Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism and associations with self-reported symptoms and mood. *Toxicol. Sci.* 81, 354-363.

*Holt D., Webb M.* (1986a) Comparison of some biochemical effects of teratogenic doses of mercuric mercury and cadmium in the pregnant rat. *Arch. Toxicol.* 58, 249-254.

*Holt D., Webb M.* (1986b) The toxicity and teratogenicity of mercuric mercury in the pregnant rat. *Arch. Toxicol.* 58, 243-248.

*Horowitz Y.* i in. (2002) Acrodynia: a case report of two siblings. *Arch. Dis. Child* 86, 453-455.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2005).

*Hua J.* i in. (1993) Autoimmune glomerulonephritis induced by mercury vapour exposure in the Brown Norway rat. *Toxicology* 79(2), 119-129.

IARC (1993) Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol. 58. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry.

IRIS, Integrated Risk Information System (2002a) Mercury, elemental.

IRIS, Integrated Risk Information System (2002b) Mercuric chloride.

- Kayias E.H. i in. (2003) Elemental mercury induced subcutaneous granuloma. A case report and review of the literature. *Acta Orthop. Bel.* 69(3), 280–283.
- Khan A.T. i in. (2004) Effects of inorganic mercury on reproductive performance of mice. *Food Chem. Toxicol.* 42, 571–577.
- Khayat A., Dencker L. (1983a) Whole body and liver distribution of inhaled mercury vapor in the mouse: influence of ethanol and aminotriazole pretreatment. *J. App. Toxicol.* 3(2), 66–74.
- Khayat A., Dencker L. (1983b) Interactions between selenium and mercury in mice: marked retention in the lung after inhalation of metallic mercury. *Chem. Biol. Interact.* 46(3), 283–298.
- Khayat A., Dencker L. (1984) Organ and cellular distribution of inhaled metallic mercury in the rat and Marmoset monkey (*Callithrix jacchus*): influence of ethyl alcohol pretreatment. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 55(2), 145–152.
- Kishi R. i in. (1994) Residual neurobehavioral effects associated with chronic exposure to mercury vapour. *Occup. Environ. Med.* 51, 35–41.
- Kobal Grum D. i in. (2006) Personality traits in miners with past occupational elemental mercury exposure. *Environ. Health Persp.* 114(2), 290–296.
- Kostial K. i in. (1978) Influence of age on metal metabolism and toxicity. *Environ. Health Persp.* 25, 81–86.
- Kostial K. i in. (1983) Age and intestinal retention of mercury and cadmium in rats. *Environ. Res.* 31, 111–115 [cyt. za: EHC 1991].
- Langauer-Lewowicka H. (2003) Neurotoksyczność i trudności diagnostyczne. *Med. Pracy* 54(4), 377–382.
- Langauer-Lewowicka H., Zajacka M. (1997) Zmiany w układzie nerwowym w przewlekłym zawodowym zatruciu rtęcią metaliczną. *Neurol. Neurochir. Pol.* 31, 905–913.
- Langworth S. i in. (1991) Biological monitoring of environmental and occupational exposure to mercury. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63, 161–167.
- Langworth S. i in. (1992) Effects of occupational exposure to mercury vapour on the central nervous system. *Brit. J. Ind. Med.* 49, 545–555.
- Lauwerys R. i in. (1985) Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *Am. J. Ind. Med.* 7, 171–176 [cyt. za: IARC 1993].
- Li H. i in. (1995) Analysis of biochemical components of seminal plasma in male workers exposed to mercury vapour. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 29, 351–353 [summary].
- Liang Y.X. i in. (1993) Psychological effects of low exposure to mercury vapor: application of a computer-administered neurobehavioral evaluation system. *Environ. Res.* 60, 320–327.
- Linstedt G. i in. (1979) Individual mercury exposure of chloralkali workers and its relation to blood and urinary mercury levels. *Scand. J. Work Environ. Health* 5, 59–69 [cyt. za: ACGIH 2001; IARC 1993].
- Livardjani F. i in. (1991) Lung and blood superoxide dismutase activity in mercury vapor exposed rats. Effect of *N*-acetylcysteine treatment. *Toxicology* 66(3), 289–295.
- Lucchini R. i in. (2003) Application of a latent variable model for a multicenter study on early effects due to mercury exposure. *Neurotoxicology* 24, 605–616.
- Magos L. i in. (1973) The depression of pulmonary retention of mercury vapor by ethanol: identification of the site of action. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 26, 160–183.
- Magos L. i in. (1974) Effect of 3-amino-1,2,4-triazole on mercury uptake by in vitro human blood sample and by whole rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 28, 367–373.
- Magos L. i in. (1987) Comparison of the protection given by selenite, selenomethionine and biological selenium against neurotoxicity of mercury. *Arch. Toxicol.* 60, 422–426.
- Mandic L. i in. (2002) Change in the iso-enzyme profiles of urinary *N*-acetyl- $\beta$ -*D*-glucosaminidase in workers exposed to mercury. *Toxicol. Ind. Health* 18, 207–214.

- Marek K. i in. (1995a) Badania skutków zdrowotnych narażenia na pary rtęci metalicznej u pracowników zatrudnionych przy produkcji chloru i aldehydu octowego. I. Ocena ogólnego stanu zdrowia. *Med. Pracy* 46, 101–109.
- Marek K. i in. (1995b) Badania skutków zdrowotnych narażenia na pary rtęci metalicznej u pracowników zatrudnionych przy produkcji chloru i aldehydu octowego. II. Ocena uszkodzenia nerek. *Med. Pracy* 46, 225–234.
- Marek K., Wocka-Marek T. (1994a) Nefrotoksyczność rtęci metalicznej w warunkach narażenia zawodowego. *Med. Pracy* 45, 537–545.
- Marek K., Wocka-Marek T. (1994b) Beta-N-acetyloglukozaminidaza w moczu jako wskaźnik uszkodzenia nerek u pracowników narażonych na rtęć metaliczną. *Med. Pracy* 45, 101–105.
- Mason H.J. i in. (2001) Biological monitoring and exposure to mercury. *Occup. Med.* 51(1), 2–11.
- Mathiesen T. i in. (1999) Neuropsychological effects associated with exposure to mercury vapor among former chloralkali workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 25(4), 342–350.
- McFee R.B., Caraccio T.R. (2001) Intravenous mercury injection and ingestion: clinical manifestations and management. *Clin. Toxicol.* 39(7), 733–738.
- McGregor A.J., Mason H.J. (1991) Occupational mercury vapour and testicular, pituitary and thyroid endocrine function. *Hum. Exp. Toxicol.* 10, 199–203.
- Meyer-Baron M. i in. (2002) A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational mercury exposure. *Arch. Toxicol.* 76, 127–136.
- Meyer-Baron M. i in. (2004) Neurobehavioural test results and exposure to inorganic mercury: in search of dose-response relations. *Arch. Toxicol.* 78, 207–211.
- Miller K. i in. (2003) Parkinsonizm w przewlekłym zawodowym zatruciu rtęcią metaliczną. *Neurol. Neurochir. Pol. Suppl.* 5, 31–38.
- Mniszek W. (2001) Exposure assessment to mercury vapor in chloralkali industry. *Environ. Monit. Assess.* 68, 197–207.
- Morgan D.L. i in. (2002) Disposition of inhaled mercury vapor in pregnant rats: maternal toxicity and effects on developmental outcome. *Toxicol. Sci.* 66, 261–273.
- Morton J. i in. (2004) Comparison of hair, nails and urine for biological monitoring of low level inorganic mercury exposure in dental workers. *Biomarkers* 9, 47–55.
- Moszczyński P., Moszczyński P. (1995) Ekspozycja na rtęć a zdrowie populacji. I. Immunotoksyczność rtęci. *Med. Pracy* 46, 385–393.
- Moszczyński P. i in. (1996) Effects of occupational exposure to mercury vapors on T-cell and NK-cell populations. *Arch. Med. Res.* 27, 503–507.
- Moszczyński P. i in. (1998) Immunological effects of occupational exposure to metallic mercury in the population of T-cells and NK-cells. *Analyst* 123, 99–103.
- Muller H. i in. (1980) Report on the relationship between Hg concentration in urine and blood and Hg concentration in workroom air. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed* 15, 64–67 [cyt. za: EHC 1991].
- Netterstrom B. i in. (1996) Acute mercury intoxication examined with coordination ability and tremor. *Neurotoxicol. Teratol.* 18(4), 505–509.
- Newland M.C. i in. (1996) Behavioral consequences of in utero exposure to mercury vapor: alterations in lever-press durations and learning in squirrel monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 139, 374–386.
- Newton D., Fry F.A. (1978) The retention and distribution of radioactive mercuric oxide following accidental inhalation. *Ann. Occup. Hyg.* 21, 21–32 [cyt. za: EHC 1991].
- Ngim C.H. i in. (1992) Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. *Brit. J. Ind. Med.* 49, 782–790.
- NIOSH (2005) Pocket guide to chemical hazards.
- Nowakowska B. i in. (1997) Wpływ zawodowego narażenia na rtęć metaliczną na wybrane parametry hemostazy. *Med. Pracy* 48, 529–538.

NTP, The National Toxicology Program (1993) TR-408. Toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride (CAS 7487-94-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies).

Nygaard S.P., Hansen J.C. (1978) Mercury-selenium interaction at concentrations of selenium and of mercury vapours as prevalent in nature. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 20, 20-23.

Ogata M. i in. (1985) Mercury uptake in vivo by normal and acatalasemic mice exposed to metallic mercury vapor ( $^{203}\text{Hg}$ ) and injected with metallic mercury or mercuric chloride ( $^{203}\text{HgCl}_2$ ). Arch. Environ. Health 40, 151-154.

Ogata M. i in. (1987) Reduction of mercuric ion and exhalation of mercury in acatalasemic and normal mice. Arch. Environ. Health 42, 26-30.

Papp A. i in. (2005) Subchronic mercury treatment of rats in different phases of ontogenesis: functional effects on the central and peripheral nervous system. Food Chem. Toxicol. 43, 77-78.

Park S.H. i in. (2000) Effects of occupational metallic mercury vapour exposure on suppressor-inducer (CD4+CD45RA+) T lymphocytes and CD57\_CD16+ natural killer cells. Int. Arch. Occup. Environ. Health 73, 537-542.

Pelcova D. i in. (2002) Mercury intoxication from skin ointment containing mercuric ammonium chloride. Int. Arch. Occup. Environ. Health 75, suppl. S54-S59.

Perottoni J. i in. (2004) Effects of mercury and selenite on delta-aminolevulinate dehydratase activity and on selected oxidative stress parameters in rats. Environ. Res. 95(2), 166-173.

Piikivi L. i in. (1984) Psychological performance and long-term exposure to mercury vapors. Scand. J. Work Environ. Health 10, 35-41.

Piikivi L., Hanninen H. (1989) Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers. Scand. J. Work Environ Health 15, 69-74.

Piikivi L., Tolonen U. (1989) EEG findings in chloralkali workers subjected to low long term exposure to mercury vapour. Br. J. Ind. Med. 46(6), 370-375.

Piotrowski J.K. i in. (1975) Excretion kinetics and variability in urinary mercury in workers exposed to mercury vapor. Arch. Occup. Environ. Health 35, 245-256.

Poradnik fizykochemiczny (1962) Warszawa, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne.

Przemys chloro-alkaliczny (2005) Najlepsze dost pne techniki (BAT). Wytyczne dla Bran zy Chemicznej w Polsce. Warszawa, Ministerstwo Œrodowiska.

Queiroz M.L. i in. (1999) Presence of micronuclei in lymphocytes of mercury exposed workers. Immunopharmacol. Immunotoxicol. 21, 141-150.

Queiroz M.L. de Souza i in. (1998) Abnormal antioxidant system in erythrocytes of mercury-exposed workers. Hum. Exp. Toxicol. 17, 225-230.

Ramalingam V. i in. (2003) Effect of mercuric chloride on circulating hormones in adult albino rats. J. Environ. Biol. 24, 401-404.

Risher J.F. i in. (2003) Elemental mercury poisoning in occupational and residential settings. Int. J. Hyg. Environ. Health 206, 371-379.

Ritchie K.A. i in. (1995) A pilot study of the effect of low level exposure to mercury on the health of dental surgeons. Occup. Environ. Med. 52, 813-817.

Ritchie K.A. i in. (2002) Health and neuropsychological functioning of dentists exposed to mercury. Occup. Environ. Med. 59, 287-293.

Ritchie K.A. i in. (2004) Mercury vapour levels in dental practices and body mercury levels of dentists and controls. Brit. Dental. J. 197, 625-632.

RIVM (2001) Re-evaluation of human toxicological maximum permissible risk levels. Report 711701025, Bilthoven, National Institute of Public Health and the Environment.

Roels H. i in. (1985) Surveillance of workers exposed to mercury vapour: validation of a previously proposed biological threshold limit value for mercury concentration in urine. Am. J. Ind. Med. 7, 45-71.

Roels H. i in. (1987) Relationships between the concentrations of mercury in air and in blood or urine in workers exposed to mercury vapour. *Ann. Occup. Hyg.* 31, 135-145.

Roels H.A. i in. (1991) Urinary excretion of mercury after occupational exposure to mercury vapour and influence of the chelating agent meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Br. J. Ind. Med.* 48(4), 247-25.

Rohling M.L., Demakis G.J. (2006) A meta-analysis of the neuropsychological effects of occupational exposure to mercury. *Clin. Neuropsychol.* 20, 108-132.

Rowland A.S. (1994) The effect of occupational exposure to mercury vapor on the fertility of female dental assistants. *Occup. Environ. Med.* 51, 28-34.

Rozgaj R. i in. (2005) Mercury chloride genotoxicity in rats following oral exposure, evaluated by comet assay and micronucleus test. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 56, 9-1.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* nr 217, poz. 1833.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. *DzUrz WE L* 353 z dnia 31.12.2008, 1-1355 ze zm.

RTECS, The Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2005) NIOSH.

Rutowski J. i in. (1998) Przydatność oznaczania w moczu markerów wczesnego uszkodzenia nerek do monitorowania nefrotoksyczności par rtęci w trakcie zawodowego narażenia. *Med. Pracy* 49, 129-135.

Sallsten G. i in. (1994) Clearance half life of mercury in urine after cessation of long term occupational exposure: influence of a chelating agent (DMPD) on excretion of mercury in urine. *Occup. Environ. Med.* 51(5), 337-342.

Sandborgh-Englund G. i in. (1998) The absorption, blood levels and excretion of mercury after a single dose of mercury vapor in humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 150, 146-153.

Schroeder H., Mitchener M. (1975) Life-time effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals in mice. *J. Nutr.* 105, 452-458 [cyt. za: IRIS 2002b].

Schuurs A.H.B. (1999) Reproductive toxicity of occupational mercury. A review of the literature. *J. Dent.* 27, 249-256.

SCOEL (2003) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for elemental mercury and inorganic divalent mercury compounds. *SCOEL/ SUM/84*.

Shamy M.Y. i in. (1995) Somatic cell mutation in workers occupationally exposed to mercury vapors. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 14, 165-171.

Sikora A., Langauer-Lewowicka H. (1992) Ocena funkcji psychicznych u osób pracujących w styczności z rtęcią i metalicznymi ogólnie nieorganicznymi i dwusiarczkiem węgla. *Med. Pracy* 43, 109-121.

Sikorski R. i in. (1987) Women in dental surgeries: reproductive hazards in occupational exposure to metallic mercury. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59, 551-557.

Silbergeld E.K. i in. (2005) Mercury and autoimmunity: implication for occupational and environmental health. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 207, S282-S292.

Skare I., Engqvist A. (1990) Urinary mercury clearance of dental personnel after a longterm intermission in occupational exposure. *Swed. Dent. J.* 14(6), 255-259.

Soleo L. i in. (1997) Minimal immunological effects on workers with prolonged low exposure to inorganic mercury. *Occup. Environ. Med.* 54, 437-442.

Souza E.M. i in. (2000) Subcutaneous injection of elemental mercury with distant skin lesions. *Clin. Toxicol.* 38(4), 441-443.

Stacchiotti A. i in. (2004) Mercuric chloride-induced alterations in stress protein distribution in rat kidney. *Histol. Histopathol.* 19(4), 1209-1218.

- Szyrocka-Szwed K., Kossmann S. (2003) Badania elektronystamograficzne u pracowników ekspozowanych na pary rtęci metalicznej. *Wiad. Lek.* 56, 247–249.
- Torres A.D. i in. (2000) Mercury intoxication and arterial hypertension: report of two patients and review of the literature. *Pediatrics* 105, 34–37.
- Urban P. i in. (1999) Neurological and electrophysiological examinations on three groups of workers with different levels of exposure to mercury vapors. *Eur. J. Neurol.* 6, 571–577.
- Urban P. i in. (2003a) EEG photic driving in workers exposed to mercury vapors. *Neurotoxicology* 24, 23–33.
- Urban P. i in. (2003b) Color discrimination impairment in workers exposed to mercury vapor. *Neurotoxicology* 24, 711–716.
- Vimercati L. i in. (2001) Monocyte-macrophage system and polymorphonuclear leukocytes in workers exposed to low levels of metallic mercury. *Sci. Total. Environ.* 270, 157–163.
- Warfvinge K. i in. (1995) Systemic autoimmunity due to mercury vapor exposure in genetically susceptible mice; dose-response studies. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 132(2), 299–309.
- Weinstein M., Bernstein S. (2003) Pink ladies: mercury poisoning in twin girls. *CMAJ* 166 (2), 201.
- WHO (1980) Expert Committee. Recommended Health-based Limits in Occupational Exposure to Heavy Metals. Geneva, WHO.
- Yang J.M. i in. (2002) Effects of metallic mercury on the perimenstrual symptoms and menstrual outcomes of exposed workers. *Am. J. Ind. Med.* 42, 403–409.
- Yoshida M. i in. (2004) Susceptibility of metallothionein-null mice to the behavioral alterations caused by exposure to mercury vapor at human-relevant concentration. *Toxicol. Sci.* 80(1), 69–73.
- Yoshida M. i in. (2006) Behavioral changes in metallothionein-null mice after the cessation of long-term, low-level exposure to mercury vapor. *Toxicol. Lett.* 161(3), 210–218.
- Zabiński Z. i in. (2000) The activity of erythrocyte enzymes and basic indices of peripheral blood erythrocytes from workers chronically exposed to mercury vapours. *Toxicol. Ind. Health*, 16, 58–64.
- Zalpus R.K., Cherian M.G. (1992) Renal metallothionein metabolism after a reduction of renal mass: II. Effects of zinc pretreatment on the renal toxicity and intrarenal accumulation of inorganic mercury. *Toxicology* 71(102), 103–117.
- Zgątkowska R., Zajack-Niżna M. (2002) Ostre zawodowe zatrucie rtęcią – opis przypadku. *Med. Pracy* 53, 315–317.

---

ANDRZEJ SAPOTA, MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK

## Mercury

### Abstract

Mercury (Hg) is the only common metal which is liquid at conventional room temperature. It is found in nature mostly as cinnabar (mercuric sulfide, HgS) and also as native mercury in the form of drops or silver crystalline amalgam.

In the mid 1970s world production of mercury was around 10 000 tonnes per year. By the end of the 1980s the use of mercury had rapidly decreased because of its adverse environmental effects. In recent years its annual world production has stabilized at the level of about 2500 tonnes.

Mercury is used in the production of alkaline batteries and fluorescent lamps, mercuric lamps in the chlor-alkali (electrolytic production of chloride and sodium hydroxide) and chemical (paint manufacturing, catalysts in chemical processes) industries. It is also used in control and measurement devices (thermometers, manometers, pressure valves), in dental preparations (amalgam) and in laboratories.

Mercury concentrations in chlor-alkali plants have recently ranged, depending on the country, from  $< 10$  to  $430 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , and concentrations in the urine of the employees of those plants ranged from 0 to  $750 \mu\text{g}/\text{l}$ .

In industrial plants, inhalation is the only way of workers' exposure to Hg vapors. Inhalation exposure to other Hg inorganic compounds does not practically entail any risk.

In the cases of acute Hg intoxication, the lungs are the most critical organ. In occupational exposure the acute form of contamination with this metal is rather rare. Nevertheless, it has been found that high concentrations of Hg vapors induce various harmful effects on the nervous system, e.g., tremor, emotional liability, insomnia, memory disturbances, polyneuropathies, disturbances of cognitive and motor functions and vision disorders, whereas chronic exposure to mercury and its inorganic compounds exerts neurotoxic and nephrotoxic effects.

On the basis of the  $\text{DL}_{50}$  value for rats ( $25.7 \text{ mg}/\text{kg}$ ) and in accordance with the European Union (EU) classification, mercury and its inorganic compounds can be categorized as toxic compounds. On the basis of the available evidence, the International Agency for Research on Cancer categorized metallic mercury and its inorganic compounds as group 3, not classifiable as to its carcinogenicity to humans.

Numerous reports have indicated mutagenic effects of mercuric chloride (II), but not of Hg vapors.

Although data on the effects of metallic mercury and its inorganic compounds on fertility in persons exposed to metallic mercury are contradictory, their adverse effects have been evidenced in animal studies. Bearing in mind that mercury penetrates the placental barrier it has been recommended to reduce exposure to mercury and its compounds to a minimum among women of child-bearing age.

Most data based on animal studies apply to inorganic mercury compounds, especially to mercuric chloride, whereas data obtained from epidemiological studies mostly apply to occupational exposure to Hg vapors.

Excessive occupational exposure to metallic mercury (vapors) and its compounds leads to psychiatric, behavioral and neurological symptoms and also to kidney damage. Thus, the neurological system and kidneys are major targets in chronic exposure to mercury and its inorganic compounds. Therefore, when setting MAC values, researchers should consider concentrations beyond which subclinical changes are not observed. Behavioral disturbances are the earliest consequences of exposure to Hg vapors, therefore the proposed MAC value should be set for Hg vapors and the obtained standard value should protect workers against harmful effects of both vapors of mercury and its inorganic compounds.

The results of epidemiological studies on early mercury-induced neurotoxic effects have been taken as the basis for setting MAC values for Hg vapors and inorganic compounds. Most of those results showed that the health condition of the persons under study were more correlated with the results of biologic monitoring (urine and blood Hg concentrations) than with those of air monitoring. That is why the proposed hygiene standards have been deduced from Hg concentrations in urine.

Most authors of epidemiological studies adopt the value of  $35 \mu\text{g}/\text{g}$  creatinine in urine as the threshold concentration; at higher concentrations adverse effects on the peripheral nervous system and on the kidneys have been observed. Meta analyses of epidemiological studies reveal potential toxic effects of mercury on human behavior already after exposure to urinal Hg concentration within the range of  $20 \div 30 \mu\text{g}/\text{g}$  creatinine.

In our opinion, on the basis of the arguments used to justify the adoption of EU standards and the results of meta analyses, the level of 30 µg Hg/g creatinine in urine should be set as the level protecting against the development of behavioral disturbances. This value is proposed to be adopted as a biological limit value (BLV).

Extrapolation from biological monitoring values to airborne exposure to mercury show that Hg concentration in the air at the level of 0.02 mg/m<sup>3</sup> would correspond with the recommended Hg concentration in urine (30 µg/g creatinine). We propose to adopt this level as the MAC value. The proposed standard values (MAC, 0.020 mg/m<sup>3</sup> and BLV 30 µg/g creatinine) are in agreement with norms adopted by the European Union.

The proposed hygienic standards should protect workers against adverse effects of both mercury vapors and inorganic compounds. Setting the STEL concentration of mercury and its compounds is not warranted.