

Tlenki żelaza – w przeliczeniu na Fe

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych
wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Iron oxides – calculated on Fe

Documentation of proposed values of occupational
exposure limits (OELs)

dr hab. prof. nadzw. ELŻBIETA BRUCHAJZER

e-mail: elzbieta.bruchajzer@umed.lodz.pl

dr BARBARA FRYDRYCH

e-mail: barbara.frydrych@umed.lodz.pl

prof. dr hab. JADWIGA SZYMAŃSKA

e-mail: jadwiga.szymanska@umed.lodz.pl

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. J. Muszyńskiego 1

90-151 Łódź

Numery CAS:	1307-37-1	tlenek żelaza(III)
	1345-25-1	tlenek żelaza(II)
	1309-38-2; 1317-61-9	tetratlenek triżelaza

NDS	5 mg/m ³ – frakcja wdychalna
	2,5 mg/m ³ – frakcja respirabilna
NDSch	10 mg/m ³ – frakcja wdychalna
	5 mg/m ³ – frakcja respirabilna
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
I	substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 30.06.2015 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 28.06.2016 r.

Słowa kluczowe: tlenki żelaza, narażenie zawodowe, toksyczność, NDS, NDSCh.

Keywords: iron oxides, occupational exposure, toxicity, MAC-TWA, STEL.

¹ Wartości NDS i NDSCh tlenków żelaza – w przeliczeniu na Fe zostały przyjęte dnia 28.06.2016 r. na 83. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i zostały przedłożone ministrowi rodziny, pracy i polityki społecznej (wniosek nr 99) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordinator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

Tlenek żelaza(III), (Fe_2O_3 , nr CAS 1309-37-1) w warunkach naturalnych występuje jako ruda żelaza. Najpowszechniejsza z nich (hematyt) zawiera około 70% czystego żelaza. Tlenek żelaza(III) jest stosowany jako czerwony barwnik w przemyśle: ceramicznym, szklarskim, papierniczym oraz jako surowiec ścierny w obróbce metali (skrawanie).

Tlenek żelaza(II), (FeO , CAS 1345-25-1) występuje rzadko jako minerał – wustyt. Jest stosowany jako czarny barwnik w kosmetyce oraz do otrzymywania tuszu do tatuażu.

Tetratlenek tróźelaza (Fe_3O_4 , CAS 1309-38-2; 1317-61-9) należy do minerałów pospolitych (magnetyt). Wykazuje silne właściwości magnetyczne. Tetratlenek tróźelaza występuje w skałach magmowych (gabro, bazalt). W Polsce minerał ten występuje na Dolnym Śląsku: w Kowarach, w Kletnie, okolicach Szklarskiej Poręby, jest również spotykany w bazaltach okolic Złotoryi i na Suwalszczyźnie. Tetratlenek tróźelaza jest najbogatszą i najlepszą dla przemysłu rudą żelaza.

Narażenie zawodowe na tlenki żelaza występuje w górnictwie oraz hutnictwie przy produkcji: żelaza, stali i wyrobów metalowych. Na tlenki żelaza są narażeni pracownicy zatrudnieni przy mieleniu rud i polerowaniu srebra oraz: spawacze, ślusarze i tokarze.

Według Państwowej Inspekcji Sanitarnej w 2013 r. w narażeniu na tlenki żelaza o stężeniach przekraczających obowiązującą wartość NDS (5 mg/m^3) pracowało w Polsce 389 osób, a w 2014 r. – 172 osoby.

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu szczurom tlenku żelaza(III) wartość LD_{50} ustalono na ponad 10 000 mg/kg mc., natomiast po podaniu dootrzewnowym – 5500 mg/kg mc.

Analiza wyników badań wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych wykazała, że zarówno po jednorazowym, jak i wielokrotnym dotchawiczym i inhalacyjnym narażeniu na tlenek żelaza(III) notowano najczęściej przejściowe nasilenie stresu oksydacyjnego i występowanie reakcji zapalnych. Tlenek żelaza(III) nie powodował działania genotoksycznego i rakotwórczego.

W dostępnej literaturze nie ma informacji o jego wpływie na: płodność, rozrodczość oraz przebieg ciąży.

Dane dotyczące toksyczności przewlekłej tlenków żelaza dla ludzi narażonych w środowisku pracy są nieliczne i dotyczą głównie narażenia pracowników na tlenek żelaza(III). W przypadku badań epidemiologicznych, wszystkie przedstawione w dokumentacji informacje pochodzą z obserwacji ludzi narażonych na łączne działanie tlenków żelaza i innych czynników. Nie podano, czy nara-

żenie zawodowe było związane z konkretnym tlenkiem żelaza, oraz na jakie stężenia pracownicy byli narażeni.

Najczęściej spotykanym skutkiem toksycznym w narażeniu zawodowym: górników i hutników rudy żelaza oraz spawaczy, były niewielkie zmiany zwłóknieniowe w płucach oraz pylica żelazowo-krzemowa (widoczne w badaniu RTG). Siderozę (żelazicę, pylicę żelazową) uważa się od lat za chorobę zawodową górników i hutników rud żelaza. Ponadto u: górników, hutników i spawaczy, zanotowano przypadki raka płuc, jednak były one spowodowane łącznym narażeniem na inne związki, m.in.: radioaktywny radon, rakotwórczy chrom, mangan, nikiel, inne tlenki (SiO_2 , ZnO , CO , NO , NO_2 , MgO) oraz spaliny z silników diesla.

Według IARC tlenek żelaza(III) należy do grupy 3. (nie może być klasyfikowany pod względem działania rakotwórczego na ludzi).

Pyły tlenku żelaza(III) mogą się gromadzić w tkance łącznej płuc, co może być przyczyną występowania obszarów zwłóknienia, szczególnie w wyższych partiach zewnętrznych części płatów płucnych. Skutki te były widoczne tylko w badaniu rentgenowskim (RTG). Pylica płuc spowodowana narażeniem na tlenki żelaza przebiegała zwykle bezobjawowo (brak objawów klinicznych i zmian w parametrach funkcji płuc).

Podstawą do wyznaczenia propozycji wartości NDS dla frakcji wdychalnej tlenków żelaza było stężenie 10 mg Fe/m^3 , które u ludzi narażonych zawodowo na tlenek żelaza(III) ponad 10 lat nie powodowało zmian w płucach (wartość NOAEL). Po zastosowaniu współczynnika niepewności (równego 2) związanego z wrażliwością osobniczą otrzymano wartość NDS – 5 mg/m^3 (w przeliczeniu na Fe). Taką samą wartość NDS dla frakcji wdychalnej tlenku żelaza(III), (5 mg/m^3) otrzymano z badań na chomikach syryjskich narażonych inhalacyjnie na pyły tlenku żelaza(III) o stężeniu 40 mg/m^3 przez całe życie (wartość LOAEL).

Podstawą wartości NDS dla frakcji respirabilnej tlenków żelaza były 10-letnie obserwacje ludzi narażonych na tlenek żelaza(III) przy jego produkcji. U 12% pracowników narażonych na frakcję respirabilną o średnich stężeniach $10 \div 15 \text{ mg/m}^3$ obserwowano zmiany w badaniu RTG płuc. Wartość 10 mg/m^3 przyjęto za wartość LOAEL. Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności, wartość NDS dla frakcji respirabilnej tlenków żelaza zaproponowano na poziomie $2,5 \text{ mg/m}^3$.

Autorzy dokumentacji zaproponowali pozostawienie obowiązującej wartości NDSch dla

tlenków żelaza na poziomie 10 mg/m³ dla frakcji wdychanej oraz wprowadzenie wartości NDSCh – 5 mg/m³ dla frakcji respirabilnej. Normatywy

oznakowano literą „I”, ze względu na jego działanie drażniące.

Summary

Iron (III) oxide, (Fe₂O₃, nr CAS 1309-37-1) in natural conditions occurs as iron ore. The most common (hematite) contains about 70% pure iron. Iron (III) oxide is used as a red dye in ceramics, glass and paper industries and as a raw material for abrasive metalworking (cutting).

Iron (II) oxide, (FeO, CAS 1345-25-1) occurs as a mineral wurtzite and is used as a black dye in cosmetics and as a component of tattoo ink.

Iron (II) iron (III) oxide (Fe₃O₄, CAS 1309-38-2; 1317-61-9) is a common mineral. It has strong magnetic properties (so called magnetite). It occurs in igneous rocks (gabbro, basalt). It is the richest and the best iron ore for industry.

Occupational exposure to iron oxides occurs in the mining and metallurgical industry in the production of iron, steel and its products. Welders, locksmiths, lathes and workers employed in milling ores and polishing silver are exposed to iron oxides.

According to data from the State Sanitary Inspection, in 2013, 389 people in Poland were exposed to iron oxide in concentrations exceeding the current NDS (5 mg/m³) and in 2014 – 172 people.

After single and multiple intratracheal and inhalation exposure of animals, transient intensification of oxidative stress and inflammatory reactions were reported.

Iron (III) oxide did not cause genotoxic and carcinogenic effects. In literature, there are no data on its effects on fertility, reproduction and pregnancy.

Data on chronic toxicity of iron oxides for humans exposed in working environment are limited. In epidemiological studies, all information presented in the documentation comes from observations of people exposed to the combined effects of iron oxides and other factors. It is not stated whether occupational exposure was related to the specific iron oxide and to what concentrations workers were exposed.

The most commonly encountered toxic effect in the occupational exposure of iron ore miners and iron welders and welders was minor lung fibrosis

lesions and iron-silicon dust (as seen in the RTG study). Siderose is the occupational disease of miners and iron ore metallurgists. Moreover, cases of lung cancer have been reported in miners, steel workers and welders, but they were caused by total exposure to other compounds, including radioactive radon, carcinogenic chromium, manganese, nickel, other oxides (SiO₂, ZnO, CO, NO, NO₂, MgO) as well as exhaust gases from diesel engines. According to IARC, iron (III) oxide belongs to group 3 (cannot be classified as carcinogenic to humans).

Iron (III) oxides can accumulate in a lung tissue, this process may be responsible for the occurrence of fibrosis sites, particularly in higher parts of external lung parts. These effects were visible in the X-ray examination only. Pneumoconiosis (siderosis) caused by exposure to iron oxides is usually asymptomatic (lack of clinical symptoms and changes in lung function parameters).

The basis for the proposed MAC-TWA value for inhalable iron oxide fraction was NOAEL of 10 mg Fe/m³. People exposed for more than 10 years to iron (III) oxide had no pulmonary changes. After application of an uncertainty factor of 2 (for differences in personal sensitivity in humans), the MAC-TWA value for the iron oxide fraction was proposed at 5 mg/m³ (calculated as Fe). The same observations on humans were the basis for calculating the MAC-TWA value for respirable fraction of iron (III) oxide. On 12% of workers exposed to respirable fraction at mean concentrations of 10 ÷ 15 mg/m³, changes in pulmonary X-ray were observed. The value of 10 mg/m³ was assumed as LOAEL. After applying the appropriate uncertainty coefficients, the MAC-TWA value for the iron oxide respirable fraction was proposed at 2.5 mg/m³.

The authors propose to leave the short-term value (STEL) of 10 mg/m³ for inhaled fraction for iron oxides and to introduce STEL value of 5 mg/m³ for respirable fraction. It is recommended to label the substances with "I" - irritant substance.

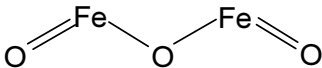
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka tlenków żelaza (ACGIH 2006; DFG 1991; HSDB 2015; IFA 2015; IUCLID 2000; *Levis* 2004; RTECS 2015; The Merck... 2001):

1) tlenek żelaza(III):

- wzór sumaryczny Fe_2O_3
- wzór strukturalny


- nazwa chemiczna tlenek żelaza(III)
- numer CAS 1309-37-1
- nazwy

CAS:	iron (III) oxide; tlenek żelaza(III)
------	---
- nazwa

wg IUPAC	oxo(oxoferriooxy)iron
----------	-----------------------
- numer WE 215-168-2
- numer

RTECS	NO74000000
-------	------------
- synonimy:

tritlenek żelaza; iron trioxide; tritlenek diżelaza; diiron trioxide; ferric oxide; hematite; hematyt; czerwony tlenek żelaza (dawniej – tlenek żelazowy)

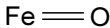
- nazwy handlowe:

Bayer S 11; Bayferrox (110, 110M, 111, 120N, 130, 130BM, 130M, 140, 140m, 8220); Bengara N 45; Calcotone Red; Cappoxyt Red 4437B; Caput mortuum;

Colcothar; Colliron;
Colloidal ferric
oxide; Cosmetics
red oxide; Crocus;
Deanax; Eisen(III)
oxid; English Red;
Felac; Ferro Red
VX 3100; Ferro-
-bionat; Ferrugo;
Iron minum; Iron
ore; Iron Oxide Red
N 135; Jewerler's
rouge; Light Red;
Krokus; L12
(pigment); Mapico
Red; Mars Brown;
Mars Red; Ochre;
Pigment Red (101,
102); Pferrox;
Prussian Brown;
Red Iron Oxide;
Red ochre; Red
Oxide; Rubigo;
Rouge; Sicotrans;
Sicotrans Red;
Sienna; Stone Red;
Supra; Tenyo 501;
Toda 130 CD; Toda
Color 120R;
Transoxide Red 30-
-1005; Turkey Red;
Venetian Red,

2) tlenek żelaza(II):

- wzór sumaryczny FeO
- wzór strukturalny


- nazwa

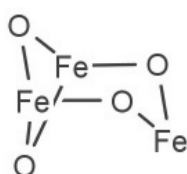
chemiczna	tlenek żelaza(II)
-----------	-------------------
- numer CAS 1345-25-1
- nazwy

CAS:	iron (II) oxide;
------	------------------

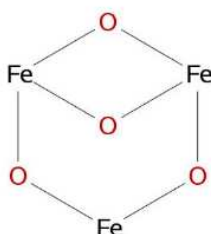
- | | |
|-------------------|--|
| | tlenek żelaza (II) |
| – nazwa wg IUPAC | oxoiron |
| – numer WE | 215-721-8 |
| – numer indeksowy | brak |
| – synonimy: | monotlenek
żelaza; iron
monooxide;
ferrum oxide;
dawniej: tlenek
żelazawy |
| – nazwy handlowe: | Eisen(II) oxid;
wüstite; wustyt, |

3) tetratlenek trżelaza:

- wzór sumaryczny Fe_3O_4
- inne wzory $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$
- wzór strukturalny



lub



- nazwa chemiczna tetratlenek trżelaza
- numer CAS 1309-38-2; 1317-61-9
- nazwa CAS iron(II) iron(III) oxide
- nazwa wg IUPAC iron(II) iron(III) oxide
- numer WE 215-277-5
- synonimy: tetratlenek trżelaza;
tlenek(2-) żelaza(2+)
żelaza(3+); tlenek
żelaza(2+) żelaza(3+);
tlenek żelaza(2+)
dżelaza(3+); tlenek
żelaza(II) żelaza(III);

tlenek żelaza(II)
dżelaza(III),
triiron tetraoxide (ang.).

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 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. UE z dnia 31.12.2008 r., L353), żaden z przedstawionych tlenków żelaza nie ma zharmonizowanej klasyfikacji i oznakowania zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do ww. rozporządzenia.

Niektórzy producenci tych związków w swoich kartach charakterystyki zamieszczają piktogram wskazujący rodzaj zagrożenia (rys. 1.), (CONATEX 2014; Sigma-Aldrich 2015; VWR 2014).



GHS07

Rys. 1. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Ponadto producenci/dostawcy umieszczają klasyfikację tlenków żelaza według klasyfikacji GHS:

- H315 – działa drażniąco na skórę (kategoria 2.); Skin Irrit. 2
- H319 – działa drażniąco na oczy (kategoria 2.); Eye Irrit. 2
- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych, działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe (kategoria 3.); STOT SE 3.

Informacje na temat innych oznakowań tlenków żelaza (FeO , Fe_2O_3 i Fe_3O_4), stosowanych

przez producentów/dostawców, są zamieszczone na stronie internetowej Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA 2015).

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne tlenków żelaza (ACGIH 2006; DFG 1991; HSDB 2015; IFA 2015; IUCLID 2000; *Levis* 2004; The Merck... 2001):

1) tlenek żelaza(III):

- postać ciało stałe barwy czerwono-brązowej, bez zapachu
- temperatura topnienia 1538 ÷ 1565 °C (dekompozycja)
- temperatura wrzenia brak danych
- temperatura zapłonu brak danych
- temperatura samozapłonu brak danych
- temperatura rozkładu brak danych
- granice palności lub wybuchowości brak danych
- lepkość brak danych
- log P brak danych
- oktanol/woda brak danych
- prężność par brak danych
- względna prężność par (powietrze = 1) brak danych
- gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20} 5,12 ÷ 5,25 (woda = 1 g/cm³)
- rozpuszczalność w wodzie nierozpuszczalny
- rozpuszcza się w kwasach: siarkowym, solnym, słabo w kwasie azotowym,

2) tlenek żelaza(II):

- postać ciało stałe o czarnej barwie, bez zapachu
- masa cząsteczkowa 159,7
- temperatura topnienia 1360 ÷ 1377 °C (dekompozycja 1420 °C)
- temperatura wrzenia brak danych
- temperatura zapłonu brak danych
- temperatura samozapłonu brak danych
- temperatura rozkładu brak danych
- granice palności lub wybuchowości brak danych
- lepkość brak danych
- log P brak danych
- oktanol/woda brak danych
- prężność par brak danych
- względna prężność par (powietrze = 1) brak danych
- gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20} 5,7 (woda = 1 g/cm³)
- rozpuszczalność w wodzie praktycznie nierozpuszczalny
- rozpuszcza się w: kwasach,

3) tetratlenek triżelaza:

- postać ciało stałe o czarnej barwie, bez zapachu
- masa cząsteczkowa 231,53 g/mol
- temperatura topnienia 1597 °C (1013 hPa), (ECHA 2015)

- temperatura wrzenia brak danych
- temperatura zapłonu brak danych
- temperatura samozapłonu brak danych
- temperatura rozkładu brak danych
- granice palności lub wybuchowości brak danych
- lepkość brak danych
- log P
- oktanol/woda brak danych
- prężność par brak danych
- względna prężność par (powietrze = 1) brak danych
- gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20} 5,2 (woda = 1 g/cm³)
- rozpuszczalność w wodzie: praktycznie nierozpuszczalny (< 1 µg/l), (ECHA 2015), (20 °C, pH = 8), metoda OECD Guideline 105.

Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie, narażenie

Żelazo jest szeroko rozprzestrzenione w skorupie ziemskiej i jego zawartość wynosi około 5%. Występuje w stanie związanym, tworząc: tlenki, wodorotlenki i hydroksytlenki.

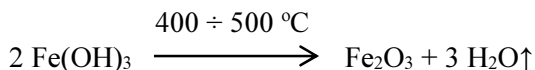
Tlenek żelaza(III)

Spośród trzech tlenków żelaza najbardziej powszechny jest tlenek żelaza(III) – Fe₂O₃, który występuje w warunkach naturalnych, jako ruda żelaza. Hematyt – najbardziej powszechna ruda żelaza, zawiera około 70% Fe. Jest wykorzystywany jako kamień ozdobny i jubilerski. Po

sproszkowaniu uzyskuje się czerwony barwnik. Tlenek żelaza(III) najczęściej występuje w odmianach alfa (α-Fe₂O₃), rzadziej – gamma (γ-Fe₂O₃). Odmiana γ-Fe₂O₃ (maghemit) wykazuje właściwości ferromagnetyczne.

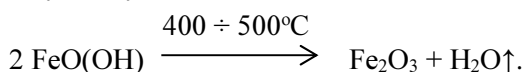
Odmiana α-Fe₂O₃ powstaje przez prażenie:

– wodorotlenku żelaza(III):



lub

– hydroksytlenku żelaza(III):



Odmiana γ-Fe₂O₃ w temperaturze 400 °C przechodzi w odmianę α-Fe₂O₃.

Tlenek żelaza(III), (w postaci przezroczystego czerwonego barwnika, tzw. „czerwonego tlenku żelaza”) w warunkach laboratoryjnych jest najczęściej otrzymywany przez wyprażenie „żółtego tlenku żelaza” FeO(OH).

Tlenek żelaza(III) jest stosowany jako barwnik w: farbách, papierach i linoleum oraz surowiec ceramiczny i szklarski, a także jako substancja polerująca szkło i srebro. Tlenek żelaza(III) jest używany także w przemyśle do produkcji metalowych wyrobów precyzyjnych (procesy obróbki skrawaniem) oraz w przemyśle elektrycznym (przy produkcji taśm magnetofofonowych i półprzewodników). Może być również katalizatorem (The Merck... 2001).

Tlenek żelaza(II)

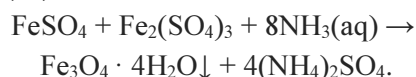
Tlenek żelaza(II), (FeO) w przyrodzie występuje rzadko jako minerał – wustyt. Otrzymywany jest przez redukcję tlenku żelaza(III), (Fe₂O₃) lub tlenku żelaza(II) diżelaza(III), (Fe₃O₄). Tlenek żelaza(II) jest stosowany jako czarny barwnik w kosmetyce oraz do otrzymywania tuszu do tatuażu.

Produkcja i/lub import tlenku żelaza(II) na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG) wynosi 10 000 ÷ 100 000 ton rocznie (ECHA 2015).

Narażenie zawodowe na tlenki żelaza występuje w górnictwie oraz hutnictwie przy produkcji: żelaza, stali, wyrobów metalowych. Na tlenki żelaza są narażeni górnicy kopalni rud żelaza oraz hutnicy, a także: spawacze, ślusarze, tokarze (skrawanie metali) i pracownicy zatrudnieni przy mieleniu rud i polerowaniu srebra.

Tetratlenek tróźelaza

Tetratlenek tróźelaza (Fe_3O_4) występuje w skorupie ziemskiej jako magnetyt – minerał o naturalnych własnościach magnetycznych. Należy do minerałów bardzo pospolitych i wyjątkowo szeroko rozpowszechnionych. Zazwyczaj tworzy kryształy o pokroju izometrycznym, najczęściej przyjmujące postać ośmiościanu. Występuje w skupieniach ziarnistych, zbitych lub w formie wyprysnięć. Tetratlenek tróźelaza jest kruchy i nieprzezroczysty. Często zawiera domieszki: tytanu, wanadu, manganu, magnezu i chromu. Otrzymywany na potrzeby laboratoryjne w reakcji siarczanu żelaza(II) z siarczanem żelaza(III) oraz amoniakiem:



Tetratlenek tróźelaza powstaje również w wyniku utleniania wodorotlenku żelaza ($\text{Fe}(\text{OH})_2$ – reakcja Schikorr). Magnetyt może być wytwarzany w laboratorium jako ferrociec (sposobem Massarta) w reakcji chlorku żelaza(II) i chlorku żelaza(III) w obecności wodorotlenku sodowego.

Tetratlenek tróźelaza i tlenek żelaza(III) są produkowane i/lub importowane w ramach Europejskiego Obszaru Gospodarczego w ilości $100\,000 \div 1\,000\,000$ ton rocznie (ECHA 2015). Substancje te są stosowane w: górnictwie, budownictwie, drukarstwie i reprodukcji mediów oraz przemyśle chemicznym i meblarskim.

Tetratlenek tróźelaza jest stosowany jako czarny pigment – znany jako CI No.77499. Stosuje się go również jako katalizator w procesie Habera oraz w reakcji konwersji gazu wodnego. Nanocząstki tetratlenku tróźelaza są stosowane jako środki kontrastowe w badaniu NMR. Pod nazwą „feraheme” oraz „rienso” tetratlenek tróźelaza jest stosowany dożylnie do leczenia anemii. Jest składnikiem określonego typu termitu, przydatnego do cięcia stali wraz z siarką i aluminium.

Tlenek żelaza(II) i tetratlenek tróźelaza są składnikami takich wyrobów, jak: maszyny, urządzenia mechaniczne i elektryczne/elektroniczne (np. komputery, aparaty fotograficzne, lampy, lodówki, pralki) oraz pojazdy. Występują także w produktach z: kamienia, gipsu, cementu, szkła lub ceramiki (np.: naczynia, garnki/patelnie, pojemniki do przechowywania żywności, materiały izolacyjne), papieru (np.: produkty higieniczne, pieluchy, tapety), kauczuku (np.: opony, buty, zabawki), metalu (np.: sztucce, garnki, zabawki, biżuteria) oraz ze skóry (np.: rękawice, buty, torebki, meble), drewna (np.: podłogi, meble, zabawki) i tworzyw sztucznych, a także w tkaninach i odzieży (np.: ubrania, materace, zasłony czy dywany, zabawki tekstylne), (ECHA 2015).

W tabeli 1. przedstawiono wyniki analiz stężeń tlenków żelaza zmierzonych w polskich zakładach ArcelorMittal Poland S.A. w latach 2011-2014. Zgodnie z informacją z zakładów nie było zgłoszeń pracowników zatrudnionych na takich stanowiskach pracy, na których występowało przekroczenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), tj. 5 mg/m^3 dla tlenków żelaza (najwyższe zanotowane stężenie na stanowisku ślusarza-spawacza dochodziło do $1,842\text{ mg/m}^3$) oraz najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch), tj. 10 mg/m^3 (na stanowisku spawacza stężenia dochodziły do $8,7\text{ mg/m}^3$).

Tabela 1.

Stężenia tlenków żelaza zmierzone w zakładach ArcelorMittal Poland S.A. w latach 2011-2014
(ArcelorMittal Poland S.A., 2015)

Zakład ArcelorMittal Poland S.A.	Stanowisko pracy	Zakresy stężeń mierzonych w ciągu 8 h pracy, NDS = 5 mg/m ³	Zakresy stężeń chwilowych, NDSch = 10 mg/m ³
Oddział w Krakowie	spawacz	0,254 ÷ 0,635	1,7 ÷ 8,7
	ślusarz-spawacz	0,008 ÷ 0,253	< 0,167 ÷ 5,233
	elektryk-spawacz	0,11 ÷ 0,594	0,2 ÷ 4,833 (14,267)
	automatyk zmianowy	< 0,007	< 0,167
	realizator produkcji (brygadzysta)	< 0,007 ÷ 0,187	< 0,167 ÷ 0,5
	ślusarz	0,008 ÷ 0,347	< 0,167 ÷ 3,133
	mistrz	< 0,007 ÷ 0,151	< 0,167 ÷ 1,667
	rozlewacz stali	0,008 ÷ 0,444	< 0,167 ÷ 0,2
	operator urządzeń stalowni	< 0,007 ÷ 0,192	< 0,167 ÷ 1,367
	operator urządzeń walcowni	< 0,007 ÷ 0,368	< 0,167 ÷ 3,067
	wypalacz wad powierzchniowych	0,022 ÷ 0,5	0,333 ÷ 0,667
	suwnicowy	< 0,007 ÷ 1,672	< 0,167 ÷ 2,8
	wytapiacz stali	0,068 ÷ 0,117	0,167 ÷ 2,933
	elektronik zmianowy	< 0,007 ÷ 0,172	< 0,167 ÷ 3,933
	tokarz	0,010 ÷ 0,397	< 0,167 ÷ 0,2
	murarz	0,027	0,2
Oddział w Dąbrowie Górnicej	ślusarz-spawacz	0,06 ÷ 1,842	0,233 ÷ 4,4
	walcownik, ślusarz-spawacz	0,096 ÷ 1,126	0,051 ÷ 3,667 (20,4)
	mistrz zmianowy	0,01 ÷ 0,272	< 0,167 ÷ 4,4
	operator urządzeń wielkiego pieca (ślusarz)	0,019 ÷ 0,165	0,267 ÷ 0,367
	wytapiacz stali	0,007 ÷ 0,415	< 0,167 ÷ 1,633
	tokarz	0,067	1,967
	rozlewacz stali	0,019 ÷ 0,092	< 0,167 ÷ 3,333
	suwnicowy	< 0,007 ÷ 0,064	< 0,167 ÷ 0,867
	elektryk	0,007 ÷ 0,071	0,267 ÷ 0,8
	wypalacz wad powierzchniowych	0,485	2,2
	pomiarowiec	< 0,007 ÷ 0,1	< 0,167 ÷ 1,6
	realizator produkcji (brygadzysta)	0,01	0,567 ÷ 0,633
Zakład Huta Królewska	spawacz	0,058 ÷ 0,710	0,467 ÷ 7,633
	realizator produkcji	0,021 ÷ 0,093	0,933 ÷ 1,467
Oddział w Świętochłowicach	spawacz	0,139 ÷ 0,521	0,433 ÷ 3,133
	ślusarz	< 0,007	< 0,167
Oddział w Sosnowcu	spawacz	0,024 ÷ 1,010	0,433 ÷ 0,867
	operator urządzeń skrawających (tokarz)	0,129	0,833

Według danych Państwowej Inspekcji Sanitarnej w 2013 r. liczba pracowników narażonych na tlenek żelaza(III), (CAS: 1309-37-1)

w zakładach pracy wynosiła 12 946, w tym narażonych na tlenek żelaza(III) powyżej wartości dopuszczalnych NDS (5 mg/m³) – 389.

Natomiast w 2014 r. liczba pracowników narażanych na tlenek żelaza(III) wynosiła 14 607, w tym na tlenek żelaza(III) powyżej wartości dopuszczalnych NDS – 172 (tab. 2.). W 2013 r.

liczba osób narażonych na stężenia przekraczające wartość NDSh (10 mg/m^3) wynosiła 17, natomiast w 2014 r. – 4.

Tabela 2.

Zestawienie zbiorcze danych o narażeniu pracowników na tlenek żelaza(III), (Fe_2O_3) w latach 2013-2014 (PIS 2014)

Narażenie pracowników na tlenek żelaza(III)	Narażenie na stężenia wynoszące (2013 r.):			Narażenie na stężenia wynoszące (2014 r.):		
	0,1 ÷ 0,5 NDS	0,5 ÷ 1,0 NDS	> NDS	0,1 ÷ 0,5 NDS	0,5 ÷ 1,0 NDS	> NDS
Produkcja metalowych wyrobów gotowych	5845	711		8728		
Produkcja maszyn i urządzeń (gdzie indziej niesklasyfikowana)	2345			2137		
Produkcja pojazdów samochodowych	1168			1163		
Naprawa, konserwacja i instalowanie maszyn i urządzeń	1342			1063		
Łączna liczba narażonych	10700	1857	389	13091	1444	172

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat ostrych zatruc ludzi tlenkami żelaza w warunkach narażenia zawodowego. Istnieje niewiele informacji o alergicznym, kontaktowym zapaleniu skóry w wyniku narażenia na czysty tlenek żelaza. Przypadek taki opisał *Zugeman* (1985), który zaobserwował zapalenie skóry u 43-letniej kobiety, stosującej tusz do rzęs z „żółtym tlenkiem żelaza” ($\text{FeO}(\text{OH})$). Podobny przypadek zanotowano u 44-letniej kobiety, u której silną reakcję alergiczną wywołał tusz do rzęs, zawierający czarny tlenek żelaza(II), (*Saxena* i in. 2001).

U 48 osób (25%), spośród 190 pracowników zatrudnionych w firmie ceramicznej (przy dekorowaniu naczyń), stwierdzono objawy aler-

giczne, natomiast u 55 – pozytywną reakcję na testy płatkowe. Dokładna analiza przyczyn wskazała, że siedem przypadków było związanych z narażeniem na „czerwony tlenek żelaza” (Fe_2O_3), (*Motolese* i in. 1993).

Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie istnieje niewiele informacji na temat przewlekłych zatruc ludzi czystymi tlenkami żelaza. Najwięcej informacji przedstawili *Taculescu i Albu* (1973), którzy opisali skutki zawodowego narażenia pracowników na produkowany przez nich tlenek żelaza(III), (Fe_2O_3 ; *rouge*). Wśród 113 pracowników (średnia wieku – 43 lata) narażonych średnio przez 10 lat na czysty tlenek żelaza(III), (zawartość krzemionki w pyłe poniżej 1%), tylko

u 14 osób (12%) zanotowano niewielkie zmiany w badaniu rentgenowskim płuc. Wskaźniki funkcji płuc: VC – pojemność życiowa (*vital capacity*) i FEV₁ – natężona objętość wydechuwa podczas jednej sekundy aktywnego wydechu (*forced expiratory volume in one second*) – były w normie. Wskaźnik TLC – całkowita pojemność płuc (*total lung capacity*), u jednej osoby była nieznacznie zmniejszona. Nasylenie krwi tlenem u siedmiu osób było w normie, u pięciu – na granicy normy, natomiast u jednej osoby obserwowano niewielką hipoksję. Średnie stężenie pyłu tlenku żelaza(III) w powietrzu wynosiło $10 \div 15 \text{ mg/m}^3$. W pomieszczeniu, gdzie odbywało się rozdrabnianie i mielenie stężenia tlenku żelaza(III), stężenie wynosiło $45 \div 700 \text{ mg/m}^3$, w procesie prażenia (rozkład, kalcynacja) od $306 \div 770 \text{ mg/m}^3$, natomiast w czasie pakowania od $330 \div 500 \text{ mg/m}^3$ (wielkość cząstek pyłu Fe₂O₃: $< 1 \mu\text{m} \div 30\%$; $1 \div 3 \mu\text{m} - 45\%$; $3 \div 5 \mu\text{m} - 23\%$; $5 \div 10 \mu\text{m} - 2\%$). Autorzy badań stwierdzili, że narażenie na frakcję respirabilną pyłów czystego tlenku żelaza(III) nie musi powodować zwłóknienia płuc, które byłoby połączone ze zmianami w parametrach czynnościowych płuc (Teculescu, Albu 1973).

Stokinger (1984) w swojej pracy poglądowej przytoczył dane wskazujące na brak rakotwórczego działania czystego tlenku żelaza. Pochodzą one ze Szwecji (Helsingborg), gdzie 500 osób było narażonych na pyły tlenku żelaza(III), (Fe₂O₃) w latach 1905-1979 (Axelson, Sjoberg 1979). Początkowo pracownicy byli narażeni na tlenek żelaza(III) o stężeniach $50 \div 100 \text{ mg/m}^3$, a po latach 50. XX wieku – znacznie mniejszych.

Narażenie na czysty tlenek żelaza(III) przy produkcji taśm magnetofonowych wynosiło od $2,5 \text{ mg/m}^3$ (na początku zmiany roboczej) do $10 \div 15 \text{ mg/m}^3$ (po 6 h narażenia). U 140 pracowników nie stwierdzono zmian w płucach, które występowałyby częściej niż w populacji ogólnej. Notowane czasami objawy przewle-

kłych chorób płuc były związane z jednoczesnym paleniem papierosów (Stokinger 1984).

Dane epidemiologiczne

W dostępnej literaturze nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych na temat narażenia zawodowego na same tlenki żelaza.

Wszystkie przedstawione w artykule informacje epidemiologiczne pochodzą z obserwacji ludzi narażanych na łączne działanie tlenków żelaza i innych czynników, również rakotwórczych. W kopalniach rud żelaza współistnieje narażenie na: promieniotwórczy radon, chrom, spaliny z silnika diesla i pyły krzemionki. Przy procesach hutniczych oraz w odlewniach, pracownicy są narażeni także na inne metale oraz wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA). Podczas spawania występuje również narażenie na inne metale (Cr, Ni) – dawniej także na azbest. W dostępnych danych epidemiologicznych, dotyczących narażenia na tlenki żelaza i inne substancje, nie podano stężeń, na jakie byli narażeni pracownicy. Nie podano także, czy narażenie było związane z konkretnym tlenkiem (Fe₂O₃, FeO, Fe₃O₄).

Pierwsze obszerne dane epidemiologiczne o narażeniu na pyły, w tym pyły tlenku żelaza, opublikowano w 1956 r. (Faulds i in. 1956). Dotyczyły one górników w kopalni rudy żelaza (hematytu) w Kumbrii (Cumberland, Wielka Brytania). Wykonano 180 pośmiertnych badań górników, pracujących pod ziemią w latach 1932-1953. U 17 osób (9,4%, populacja ogólna = 2%) stwierdzono nowotwory płuc w obszarze, gdzie były zmiany zwłóknieniowe – powstałe z powodu pylicy żelazowo-krzemowej. Z powodu braku informacji o innych związkach kancerogennych, autorzy badań stwierdzili, że pylica żelazowo-krzemowa predestynuje do rozwoju raka płuc (Faulds, Stewart 1956). W opublikowanym rok później doniesieniu Faulds (1957) uzupełnił swoje obserwacje dotyczące narażenia (łącznie) górników

z Kumbrii na: pyły tlenku żelaza, krzemionkę i radioaktywny radon. U górników tych obserwowano zwłóknienie płuc, ale wzrost częstości występowania raka płuc nie musiał być związany z narażeniem na tlenek żelaza. Pylicę żelazową (siderozę), ocenianą na podstawie badań rentgenowskich i niewielkich zmian zwłóknieniowych w tkance płucnej, zanotowano także u ludzi polerujących srebro i spawaczy (Faulds 1957). Faulds i in. (1956; 1957) nie podali, na jakie stężenia tlenku żelaza byli narażeni pracownicy.

Informacje na temat stężeń pyłów w kopalniach rud żelaza (hematytu) w Kumbrii opublikowano w 1982 r. (Craw 1982). Przedstawiono dane epidemiologiczne z lat 1935-1979. Dotyczyły one nie tylko pyłów tlenku żelaza, lecz także pyłów krzemionki i tlenków azotu. W początkowych latach (1935-1945) u górników zanotowano: duże zmiany zwłóknieniowe w płucach, rozedmę płuc oraz 68 (9,7%) przypadków śmiertelnych z powodu krzemicy (pylicy krzemowej płuc). W tym czasie kopalnie były wietrzone tylko naturalnie (grawitacyjnie), a stężenia cząstek pyłu całkowitego w powietrzu były bardzo duże – od $3200 \div 5900$ cząstek/cm³. W latach 1945-1955 poprawiono wentylację, co spowodowało zmniejszenie stężenia pyłu do $1440 \div 3210$ cząstek/cm³ (co odpowiadało 7,9 mg pyłu całkowitego/m³). W roku 1955 wprowadzono mechaniczną wentylację i „mokre” wiercenia, co bardzo zmniejszyło stężenia pyłów w powietrzu (do $68 \div 250$ cząstek/cm³, czyli $0,8 \div 1,5$ mg pyłu całkowitego/m³). W latach 70. XX wieku wprowadzono dodatkowo odzież ochronną, a stężenie pyłu respirabilnego nie przekraczało 1 mg/m³. Najwięcej zachorowań na pylicę płuc zanotowano w latach 1951-1959 (po 10 ÷ 20 latach pracy). W latach 1968-1979, po znacznym poprawieniu warunków higienicznych pracy, nie stwierdzono nowych przypadków pylicy (Craw 1982).

Inne badania epidemiologiczne górników kopalni rud żelaza (hematytu) z Kumbrii doty-

czą lat 1948-1967 (Boyd i in. 1970). W tym czasie badano przyczyny śmierci wśród 5811 narażonych górników. Stwierdzono, że 42 osoby (0,7%) zmarły z powodu raka płuc (w tym 36 osób pracujących na dole). Nie znaleziono dowodów, aby liczba nowotworów płuc wzrosła u osób pracujących na powierzchni. Autorzy badań (Boyd i in. 1970) stwierdzili, że częstość występowania raka płuc u górników dołowych zwiększyła się o 70% w porównaniu z populacją ogólną, jednak ryzyko to mogło być związane z występowaniem radioaktywnego radonu. Ponadto pyły w kopalni zawierały $10 \div 12\%$ krzemionki. Nie podano, na jakie stężenia pyłów (w tym pyłów Fe₂O₃), byli narażeni górnicy. Innymi przyczynami zgonów w badanej populacji były inne nowotwory (74 osoby) oraz niewydolność układu oddechowego (174 osoby – 3%), w tym: pylica płuc (61 osób), pylica i gruźlica (37 przypadków), grypa (20 osób), przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma płuc (37 przypadków) oraz inne zaburzenia układu oddechowego (7 przypadków). Zgony spowodowane uszkodzeniem płuc (których przyczyną nie były nowotwory) były o 66% częstsze niż w populacji ogólnej (Boyd i in. 1970).

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Szwecji dotyczyły pylicy płuc (krzemicy) u górników kopalni rudy żelaza w Kirunie (Jørgensen 1986; Jørgensen i in. 1988). W latach 1931-1977 stwierdzono 144 przypadki pylicy wśród górników pracujących pod ziemią. Zmiany te były zależne od skumulowanej dawki krzemionki i czasu narażenia (powyżej 20 lat). Autorzy badań nie wspominają o udziale tlenków żelaza w pyłach całkowitych. Stwierdzono także zależność między progresją pylicy a gruźlicą, którą zanotowano u 17% chorych. Wzrost śmiertelności był związany z silikozą i zakażeniem gruźlicą. W latach 50. i 60. XX wieku stężenia pyłu całkowitego w kopalni wynosiły $35 \div 45$ mg/m³, w tym stężenie krzemionki – 0,8 mg/m³.

W latach 70. i 80. XX wieku stężenia pyłu całkowitego i krzemionki znacznie się zmniejszyły – do 2 i 0,05 mg/m³. Od lat 20. do 50. XX wieku odsetek górników, u których stwierdzono pylicę krzemową systematycznie spadał, wynosząc kolejno: 18 (lata 20. XX w.); 7 (lata 30.); 3,6 (lata 40.) i 2,1% (lata 50.). Po wprowadzeniu wentylacji mechanicznej i podniesieniu standardów higienicznych (od lat 60.) nie stwierdzono nowych przypadków pylicy (Jørgensen 1986).

W badaniach epidemiologicznych górników kopalni rudy żelaza w Kirunie postanowiono uwzględnić także nałóg palenia papierosów. Okazało się, że w 1967 r. u 9,6% robotników występowało przewlekłe zapalenie oskrzeli (paliło 65% ludzi), natomiast u 25 ÷ 30% stwierdzono przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. W 1984 r. tylko u 2 osób (na 80 zatrudnionych pod ziemią – 2,5%) wystąpiła przewlekła obturacyjna choroba płuc (paliło tylko 37%), (Jørgensen i in. 1988).

Lawler i in. (1985) przeprowadzili retrospektywne badania kohortowe na 10 403 górnikach z kopalni rudy żelaza w Minnesocie. Nie stwierdzono zwiększenia liczby przypadków śmierci z powodu raka płuc u górników w porównaniu z populacją generalną. Mogło to wynikać z faktu, że w kopalni zmierzono bardzo mały poziom radonu, nie wolno było palić pod ziemią, nie występowało narażenie na spaliny z silników diesla i prowadzono bardzo rygorystyczny program kontroli stężeń krzemu w powietrzu (Lawler i in. 1985).

Badania wykonane we Francji (Lorraine) u górników (w wieku 35 ÷ 55 lat) kopalni rudy żelaza wykazały, że wśród 1173 wybranych górników (spośród 5300 osób) do badań – 40 zmarło, w tym 13 (1,1%) na raka płuc (trzy razy częściej niż w populacji ogólnej). Z powodu przewlekłego zapalenia oskrzeli i innych chorób układu oddechowego zmarło 27 górników (2,3%). Narażenie na tlenki żelaza jako główną przyczynę raka jest dyskusyjne,

ponieważ górnicy byli narażeni również na pyły całkowite i frakcje respirabilne innych związków, m.in. tlenków azotu i CO (Pham i in. 1983).

W badaniach epidemiologicznych u 5406 robotników dołowych z dwóch kopalni rud żelaza (hematytu) w Chinach oceniano ryzyko zgonu (Chen i in. 1989; 1990). Przed wprowadzeniem mechanicznej wentylacji górnicy byli narażeni na pyły kopalniane o stężeniach kilkuset mg/m³. Po 1955 r. (kopalnia Longyan) oraz po 1963 r. (Taochong) stężenie pyłu całkowitego zmniejszono do poniżej 10 mg/m³. W latach 1971-1979 w kopalni Longyan stężenia pyłów w operacjach górniczych wynosiły 1,8 ÷ 9,2 mg/m³ (średnio 3,8 mg/m³), a przy wierceniach – 1,2 ÷ 3 mg/m³ (średnio 2,7 mg/m³). W kopalni Longyan żelazo stanowiło 28% pyłu, a w Taochong – 23% pyłu całkowitego. Pył całkowity zawierał także tytan (0,1 ÷ 0,4%) oraz inne pierwiastki, tj.: As, Cr, Ni, Co, Cd, Be. W powietrzu obecny był również benzo(a)piren (średnio 0,15 µg/m³). W latach 1970-1982 spośród 6444 pracowników tych kopalń (5406 górników dołowych i 1038 pracowników na powierzchni) u 1335 (25%) stwierdzono – pylicę krzemową (silikozę), a 550 osób (8,5%) – zmarło (Chen i in. 1989). U 227 osób (41%) przyczyną śmierci były nienowotworowe choroby układu oddechowego (pylica oraz pylica z gruźlicą), u 111 (20%) – nowotwory złośliwe, w tym u 31 (6%) – rak płuc, u 77 (14%) – zaburzenia krążenia, a u 135 (25%) – zgon był spowodowany innymi przyczynami. Narażenie łączne na pyły: tlenków żelaza, krzemionki, radonu i innych pierwiastków oraz nałóg palenia tytoniu, spowodowały wzrost ryzyka wystąpienia chorób płuc i nowotworów. Po wprowadzaniu wyższych standardów higienicznych ryzyko to (SMR – *standardized mortality ratio*) spadło z 7,7 do 2,3 (Chen i in. 1989; 1990).

Pylicę żelazowo-krzemową (*siderosilicosis*) zanotowano także u 4% pracowników (spośród 8000 ÷ 10 000 narażonych) czterech kopalni

rud żelaza w zachodniej Australii (*Musk* 1985). Przebiegała ona zwykle bezobjawowo. U niewielu osób stwierdzono katar. Pylicę żelazowo-krzemową wykrywano najczęściej w badaniu RTG, jako słabo zaznaczone ogniska zwłóknienia. *Musk* i in. (1988) zbadali zależność między różnymi typami pylicy a wiekiem i czasem zatrudnienia w kopalni rudy żelaza. U 788 górników obserwowane zmiany o typie pylicy żelazowej (widoczne w badaniach RTG) były związane przede wszystkim z wiekiem. Wpływ czasu zatrudnienia nie był jednoznaczny (*Musk* i in. 1988).

Dane epidemiologiczne dotyczące łącznego narażenia pracowników na tlenki żelaza i inne związki pochodziły także z obserwacji w hutnictwie.

Badania (lata 1949-1954, Sheffield) dotyczące zawodowego narażenia pracowników odlewni żelaza i stali na pyły nie określają ich składu oraz nie podają stężeń (*McLaughlin, Harding* 1956). Wiadomo tylko, że wśród 85 osób, które zmarły, u 76 osób (89%) przyczyną zgonu była pylica płuc (silikoza i/lub pylica o mieszanym pochodzeniu pyłów), u 13 osób (15%) – rak oskrzeli i oskrzelików, u 18 osób (21%) – zapalenie oskrzeli i płuc, u 13 osób (15%) – zakrzep tętnicy wieńcowej oraz gruźlica i krzemico-gruźlica (*silicotuberculosis*).

Badania dotyczące narażenia 14 pracowników huty żelaza (odlewnicy) wykazały, że narażenie na dymy o stężeniach $1,3 \div 294,1 \text{ mg/m}^3$, zawierające głównie tlenek żelaza(III), ($61 \div 98\%$) w różnych proporcjach z tlenkami chromu ($0,06 \div 12,5\%$) i niklu ($10,4 \div 11,5\%$), spowodowało pylicę płuc (diagnostyka oparta na badaniu RTG) u 4 mężczyzn pracujących przez $14 \div 16$ lat, a u 2 – niewielkie upośledzenie funkcji płuc (*Jones, Warner* 1972).

W badaniach kohortowych, prowadzonych w latach 1950-1973 w Finlandii, oceniano śmiertelność wśród odlewników pracujących w 20 hutach żelaza, stali i metali nieżelaznych (*Koskela* i in. 1976). Nie stwierdzono istotnego

wpływu narażenia zawodowego na śmiertelność z powodu choroby wieńcowej czy pylicy. Po narażeniu powyżej 5 lat częściej zdarzały się przypadki nowotworów płuc (w porównaniu z populacją ogólną). Nie podano jednak, na jakie inne związki pracownicy byli narażeni.

Narażenie na tlenek żelaza i umieralność na raka płuc oceniano w badaniach epidemiologicznych w fabryce stali we Francji (*Bourgkard* i in. 2009). W badaniu wzięło udział 17 701 osób ($16\,742$ mężczyzn i 959 kobiet), zatrudnionych w latach 1959-1997 przez co najmniej rok. Śmiertelność badano w latach 1968-1998. Średni czas narażenia mężczyzn wynosił $22,7$ lat, kobiet – $21,8$ lat. Stężenia pyłu całkowitego w powietrzu w odlewniach wynosiły $1,78 \div 8,48 \text{ mg/m}^3$, tlenek żelaza(III), (Fe_2O_3) w tym pyłe stanowił od $10 \div 50\%$, czyli stężenia pyłu Fe_2O_3 w powietrzu wynosiły od $0,18 \div 0,89 \text{ mg/m}^3$ do $0,85 \div 4,24 \text{ mg/m}^3$. W przypadku 233 zgonów nie stwierdzono zależności między nowotworami płuc a narażeniem zawodowym na Fe_2O_3 . Śmiertelność obserwowana z powodu raka płuc była nawet mniejsza ($\text{SMR} = 0,89$) od oczekiwanej w porównaniu z populacją lokalną ($\text{SMR} = 1,01$). W tym badaniu u pracowników narażonych na mgły oleju (procesy obróbki skrawaniem i szlifowanie) zanotowano, zależny od czasu narażenia i dawki skumulowanej, wzrost przypadków raka pęcherza moczowego. W stalowni stężenia benzo(a)pirenu wahały się od $0,14 \div 0,56 \text{ }\mu\text{g/m}^3$. Łączne narażenie na Fe_2O_3 i WWA powodowało niewielki wzrost ryzyka raka płuc (Fe_2O_3 – jako kokancerogen dla benzo(a)piranu), (*Bourgkard* i in. 2009).

Wśród grup zawodowych, u których może wystąpić narażenie na tlenki żelaza i inne związki, są także spawacze.

Siderozę (pylicę żelazową) obserwowano u spawaczy w wieku $25 \div 70$ lat (średnio $48,8$ lat), pracujących przez $3 \div 32$ lata (średnio $18,7$ lat) i palących (56%), (*Kleinfeld* i in. 1969). W latach 1960-1961 narażeni byli na stężenie Fe_2O_3 w powietrzu na poziomie $30 \div 47 \text{ mg/m}^3$,

a w 1968 r. – $0,65 \div 12 \text{ mg/m}^3$ (średnio 3 mg/m^3). U 8 (czyli 32%, 2 pracowało poniżej 20 lat, a 6 powyżej 20 lat) spośród 25 spawaczy wyniki RTG wskazywały na siderozę. Objawy kliniczne (chroniczny kaszel) wystąpiły tylko u 2 osób. U pozostałych pracowników choroba przebiegała bezobjawowo. Nie zaobserwowano także zmian czynnościowych płuc (brak zmian: FEV, FEV₁, RV, TLC), (Kleinfeld i in. 1969).

U 209 spawaczy stoczni w Sunderland narażonych na mieszaniny dymów: Fe₂O₃, ZnO, CO, NO, MgO, NO₂ oraz Mn i Cu, wynoszące $4,39 \pm 6,91 \text{ mg/m}^3$ (z czego stężenie Fe₂O₃ wynosiło $1,98 \pm 2,98 \text{ mg/m}^3$), oceniano funkcję płuc po 8-godzinnej zmianie roboczej. Spośród analizowanych parametrów oceniających funkcję płuc stwierdzono zmniejszone poziomy: TLC – całkowita pojemność płuc (*total lung capacity*), FEV₁ – natężona objętość wydechu podczas jednej sekundy aktywnego wydechu) i TL – współczynnik przenikania do płuc (*transfer factor*), szczególnie u palących (Akbar-Khanzadeh 1993).

W Korei Południowej 448 mężczyzn było narażonych na: dymy spawalnicze o stężeniach $2,7 \pm 1,35 \text{ mg/m}^3$ (222 osoby), pyły metaliczne (w tym tlenek żelaza) o stężeniach $2,94 \pm 1,04 \text{ mg/m}^3$, pyły metaliczne w kuźni o stężeniach $1,79 \pm 0,44 \text{ mg/m}^3$ (124 osoby),

(Ryu i in. 2013) oraz rozpuszczalniki organiczne i farby w bliżej nieokreślonych stężeniach (102 osoby). Badania wykazały, że zawodowe narażenie, dłuższe niż 20 lat, przyczynia się do rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W większym stopniu przyczyniało się do tego narażenie na tlenek żelaza (POChP u 10,5% robotników) niż rozpuszczalniki organiczne (POChP u 2,9% osób) lub dymy spawalnicze (POChP u 6,8%) (Ryu i in. 2013).

Dostępne dane epidemiologiczne o łącznym narażeniu na tlenki żelaza i inne związki wskazują, że ocena ryzyka ewentualnego działania rakotwórczego samego tlenku żelaza nie jest możliwa, mimo że od wielu lat są czynione takie próby. Zwiększona zapadalność na nowotwory płuc (w przypadku górników w kopalniach rud żelaza czy przy wytopie żelaza i stali) może być, m.in. następstwem pylicy (zawodowego narażenia na pyły, w tym krzemionkę) oraz palenia tytoniu, a w przypadku spawaczy – dodatkowego narażenia na chrom (rzadziej azbest, który był stosowany dawniej w środkach ochrony indywidualnej). Z powodu braku informacji o stężeniach samego tlenku żelaza(III) w powietrzu trudno jest określić, jaki jest udział tlenków żelaza w powstawaniu chorób płuc (np. siderozy) w narażeniu zawodowym.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu szczurom tlenku żelaza(III) wartość LD₅₀ (mediana dawki śmiertelnej) wynosiła ponad 10 000 mg/kg mc. Po dootrzewnowym podaniu związku wartość LD₅₀ dla myszy wynosiła 5400 mg/kg mc., dla szczurów – 5500 mg/kg mc. (HSDB 2015; IUCLID 2000; Levis 2004).

Toksyczność ostrą tlenku żelaza(III) badano głównie po podaniu związku drogą dotchawiczą (tab. 3.). Szczurom, którym podano tlenek żelaza(III) w ilości 3 mg, co odpowiadało dawce około 10 mg/kg mc., w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BALF) stwierdzono wzrost parametrów świadczących o nasileniu stresu oksydacyjnego (MDA) i reakcji zapalnej (IL-6), (Garcon i in. 2000; Gosset i in. 1996). Po

dotchawicznym, jednorazowym podaniu szczu- zmian w parametrach czynnościowych płuc (VC, rom tlenku żelaza(III) w ilości 10 mg nie stwier- FRC, RV, TLC), (*Wright* i in. 1988). dzono zwłóknienia płuc (*Hubbs* i in. 2001) oraz

Tabela 3.
Skutki działania toksycznego tlenku żelaza(III) na zwierzęta laboratoryjne

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenie	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur Spague-Dawley, ♂	dotchawicza	jednorazowo	3 mg Fe ₂ O ₃ (około 10 mg/kg mc.)	indukcja stresu oksydacyjnego (2,3-krotny wzrost stężenia MDA w BALF; 4,7-krotny wzrost stężenia IL-6 w BALF – reakcja zapalna; 7,5-krotny wzrost aktywności katepsyn B i L w BALF)	<i>Garcon</i> i in. 2000
Szczur Spague-Dawley, ♂, <i>n</i> = 5 (kontrola <i>n</i> = 8)	dotchawicza	jednorazowo	3 mg Fe ₂ O ₃	sekcja po 48 h; wzrost stężenia MDA (o 123%), katepsyn B i L (51 ÷ 58%) w BALF	<i>Gosset</i> i in. 1996
Szczur Spague-Dawley, ♂	dotchawicza	jednorazowo	10 mg Fe ₂ O ₃ (98 ÷ 99%, < 0,1% krzemionki), hematyt zwierciadlany („Bar Shot 50”)	badania po 4 tygodniach od narażenia; brak zmian w BALF (aktywność LDH, ilość neutrofili – PMN, makrofagów pęcherzykowych); brak zwłóknienia płuc	<i>Hubbs</i> i in. 2001
Szczur Spague-Dawley, ♀	dotchawicza	jednorazowo	10 mg Fe ₂ O ₃	sekcja po 30 dniach od narażenia; parametry czynnościowe płuc (VC, FRC, RV, TLC) – bez zmian; brak zmian morfologicznych dróg oddechowych	<i>Wright</i> i in. 1988
Chomik syryjski, ♂	dotchawicza (ITC)/wewnątrz-krtaniowa (ILC)	jednorazowo	3 mg Fe ₂ O ₃	badania po 1 ÷ 72 h i po 7 dniach; bezpośrednio po podaniu łagodna odpowiedź zapalna (przejściowy napływ makrofagów w miejscu osadzania się Fe ₂ O ₃), później nasilona proliferacja uszkodzonego mechanicznie nabłonka; brak zmian po 7 dniach	<i>Keenan</i> i in. 1989
Świnka morska, ♂	dotchawicza	jednorazowo	50 mg pyłu hematytu	nasilenie napływu makrofagów w nabłonku płuc; brak zmian morfologicznych w płucach	<i>Das</i> i in. 1983

cd. tab. 3.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenie	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjna	2 h	20 mg/m ³	brak zmian morfologicznych w płucach; nasilenie fagocytozy w komórkach płuc po 1 ÷ 7 dniach po narażeniu; po 20 dniach powrót do normy	<i>Lehnert, Marrow 1985</i>
Chomik syryjski, ♂ <i>n</i> = 8	inhalacyjna (aerozol)	3 h	253 ÷ 294 mg/m ³ (274 ± 18 mg/m ³)	po 3 h przejściowe zmniejszenie liczby: leukocytów, limfocytów, monocytów i granulocytów we krwi; wzrost napływu makrofagów w płucach (po: 1, 3 i 11 dniach o 12 ÷ 14%); nasiloną fagocytozę w komórkach płuc (BALF) po 24 h o 56%, po 3 dniach o 66% i 11 dniach o 26%; Fe ₂ O ₃ gromadził się w pęcherzykach płucnych; brak zmian zwłóknieniowych	<i>Kevet i in. 1978</i>
Królik New Zealand, ♂, <i>n</i> = 4 ÷ 6/grupę	inhalacyjna (aerozol, tylko przez głowę)	3 h	186 ÷ 222 mg/m ³ (śr. 200 mg/m ³)	sekcje po: 12, 18 i 24 h; wzrost napływu makrofagów; zwiększenie aktywności wybranych hydrolaz w BALF	<i>Grant i in. 1979</i>

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

BALF – popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe.

MDA – dialdehyd malonowy.

IL-6 – interleukina 6.

LDH – dehydrogenaza mleczanowa.

Parametry czynnościowe płuc:

TLC – całkowita pojemność płuc (*total lung capacity*).FEV₁ – natężona objętość wydechu podczas jednej sekundy aktywnego wydechu.TL – współczynnik przenikania do płuc (*transfer factor*).RV – objętość zalegająca (*residual volume*).

Bezpośrednio po podaniu (dotchawiczym i wewnątrzkrtaniowym) chomikom syryjskim 3 mg tlenku żelaza(III) zanotowano łagodną reakcję zapalną (przejściowy napływ makrofagów w miejscu podania), później – nasiloną proliferację komórek uszkodzonego mechanicznie nabłonka. Po 7 dniach zmiany te ustępowały (tab. 3.), (*Keenan i in. 1989*).

Nasilenie napływu makrofagów do płuc, lecz bez zmian morfologicznych, zanotowano także po podaniu dotchawiczym świnkom morskim 50 mg pyłu hematytu (tab. 3.), (*Das i in. 1983*).

Inhalacyjne narażenie szczurów na tlenek żelaza(III) o stężeniu 20 mg/m³ przez 2 h spowodowało nasilenie fagocytozy w płucach. Skutek ten ustępował po 20 dniach (*Lehnert, Marrow 1985*), (tab. 3.). Trzygodzinne narażenie chomików syryjskich na tlenek żelaza(III) o stężeniach 274 ± 18 mg/m³ wywołało: przejściowe zmiany w parametrach krwi, wzrost napływu makrofagów do płuc oraz nasiloną fagocytozę w BALF. Zaobserwowano także gromadzenie się tlenku żelaza(III) w pęcherzykach płucnych, ale nie wystąpiły zmiany zwłóknieniowe (*Kevet i in. 1978*). Podobne narażenie (inhalacyjne narażenie

na Fe_2O_3 o stężeniach $186 \div 222 \text{ mg/m}^3$) spowodowało zwiększenie aktywności wybranych hydrolaz w BALF (Grant i in. 1979).

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu szczurom tetratlenku triżelaza wartość LD_{50} (mediana dawki śmiertelnej) wynosiła ponad 5000 mg/kg mc. (ECHA 2015).

Toksyczność po podawaniu wielokrotnym

Najmniejsza ilość tlenku żelaza(III) – 3 mg/ zwierzę, jaką dotchawiczo podawano chomikom syryjskim w 15 dawkach (raz w tygodniu), nie powodowała żadnych zmian (tab. 4.), (Feron i in.

1972; Saffiotti i in. 1968). W niektórych badaniach u zwierząt stwierdzono przejściowy rozrost nabłonka płuc (Becci i in. 1978; Marshall i in. 1987). Dotchawicze podawanie chomikom syryjskim tlenku żelaza(III) w ilości 5 mg (10 dawek po raz w tygodniu) spowodowało przejściowe zmiany o charakterze rozrostowym w nabłonku tchawicy w miejscu podawania związku (Port i in. 1973). Piętnaście podań tlenku żelaza(III) w ilości 5 mg powodowało: przypadki zapalenia płuc i przerostu gruczolakowatego (*adenomatous hyperplasia*) oraz zmiany rozrostowe tkanki nabłonkowej układu oddechowego (Shefner i in. 1980; 1982).

Tabela 4.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym tlenku żelaza(III) dla zwierząt laboratoryjnych

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Chomik syryjski, ♂, $n = 35$	dotchawicza	3 razy w tygodniu, 10 podań	$5 \text{ mg Fe}_2\text{O}_3$ (ilość całkowita 50 mg)	zmiany o charakterze rozrostowym w nabłonku tchawicy w miejscu podawania związku, które ustępowały po zaprzestaniu narażenia (po 7 tygodniach)	Port i in. 1973
Chomik syryjski, ♂, ♀ (24♂, 24♀)	dotchawicza	raz w tygodniu przez 15 tygodni	$3 \text{ mg Fe}_2\text{O}_3$ (hematyt)	brak martwicy i przewlekłych odczynów zapalnych w układzie oddechowym	Saffiotti i in. 1968
Chomik syryjski, ♀	dotchawicza	raz w tygodniu przez 15 tygodni	$3 \text{ mg Fe}_2\text{O}_3$	przejściowa hiperplazja nabłonka (tydzień po 3. podaniu)	Becci i in. 1978
Chomik syryjski, ♂, ♀	dotchawicza	raz w tygodniu przez 15 tygodni	$3 \text{ mg Fe}_2\text{O}_3$	brak zmian	Feron i in. 1972
Chomik syryjski, ♂ (97♂)	wewnątrz-krtaniowa	raz w tygodniu przez: 5; 10 i 15 tygodni	$3 \text{ mg Fe}_2\text{O}_3$	przejściowy (po 5 aplikacjach) przerost tkanki łącznej w pęcherzykach płucnych (<i>bronchioalveolar hyperplasia</i>)	Marshall i in. 1987
Chomik syryjski	dotchawicza	raz w tygodniu przez 15 tygodni	$5 \text{ mg Fe}_2\text{O}_3$	brak zmian w: przeżywalności, masie ciała, spożyciu paszy; przypadki zapalenia płuc i przerostu gruczolakowatego	Shefner i in. 1980

cd. tab. 4

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Chomik syryjski, ♂	dotchawicza	raz w tygodniu przez 15 tygodni	5 mg Fe ₂ O ₃	brak zmian w: przeżywalności, masie ciała, spożyciu paszy; zmiany rozrostowe tkanki nabłonkowej układu oddechowego	<i>Shefner i in. 1982</i>
Szczur Sprague-Dawley (32♂, 32♀) Pies Beagle, n = 18	dożylna	9 iniekcji przez 3 tygodnie	50 µmol Fe/kg (2,8 mg Fe/kg); 250 µmol Fe/kg (14 mg Fe/kg)	brak zmian w: przeżywalności, przyroście masy ciała, spożyciu paszy; wzrost hematokrytu i poziomu Fe w surowicy i hemoglobinie; brak zmian w tkankach	<i>Weissleder i in. 1989</i>
Szczur	dożołądkowa	14 dni	700 mg/kg paszy 1160 mg/kg paszy 1610 mg/kg paszy 2060 mg/kg paszy	spożycie Fe w dawce 1120 ÷ 3300 mg/kg mc.; brak Fe niehemoglobinowego w wątrobie (brak zmian)	<i>van Wyk, Robinson 1974</i>
Świnka morska	inhalacyjna	2 h dziennie, 7 dni w tygodniu, 14 dni	„obłok pyłu”	obserwacje do 34 tygodni; znaczna ilość pyłu żelaza w płucach w czasie inhalacji, szybka eliminacja pyłu po narażeniu	<i>Haynes 1931</i>
Szczur, ♂	inhalacyjna (aerozol)	10 dni	143 ÷ 664 mg Fe/m ³	dzień po zakończeniu narażenia stwierdzono odkładanie się Fe w płucach (od 0,3 ÷ 3 mg; obserwacje do 100 dni)	<i>Hewitt 1974</i>

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

U świnek morskich i szczurów stwierdzono odkładanie się tlenku żelaza(III) w płucach. Skutek taki zanotowano u szczurów narażanych przez 10 dni na tlenek żelaza(III) o dużych stężeniach (143 ÷ 664 mg/m³), (*Hewitt 1974*) oraz u świnek morskich narażanych przez 14 dni na nieznane stężenie, opisane jako „obłok pyłu” (tab. 4.), (*Haynes 1931*).

Toksyczność podprzewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat podprzewlekłej toksyczności tlenków żelaza dla zwierząt laboratoryjnych.

Toksyczność przewlekła

Istnieje niewiele dostępnych wyników badań dotyczących przewlekłego, inhalacyjnego narażenia zwierząt laboratoryjnych na tlenek żelaza(III), (tab. 5). Pochodzą one głównie z lat 40. XX wieku (*Campbell 1940; 1943*). W doświadczeniach tych, trwających rok, stosowano różne szczepy myszy. Nie podano, jakie stężenia stosowano, opisano narażenie na „umiarkowaną chmurę dymu”, którą porównywano z ilością około 0,5 g tlenku żelaza(III) na klatkę myszy (8 ÷ 9 myszy/klatkę). W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono padnięć wśród zwierząt i zmian w przyroście masy ciała. Zano-

wano także: zwiększenie liczby przypadków w płucach i odoskrzelowe zapalenie płuc powiększenia węzłów chłonnych tchawiczo-oskrzelowych, przerost tkanki limfatycznej (Campbell 1940; 1943).

Tabela 5.

Toksyczność przewlekła po podaniu tlenku żelaza(III) dla zwierząt laboratoryjnych

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Mysz (różne szczepy), 75♂, 75♀	inhalacyjna	1 h, 6 razy dziennie, 5 dni w tygodniu, przez rok	„umiarkowana chmura dymów” (brązowy tlenek żelaza), (Fe_2O_3 , H_2O); 8 ÷ 9 myszy/ klatkę (ok. 0,5 g Fe_2O_3)	nie stwierdzono padnięć wśród zwierząt i zmian w przyroście masy ciała; zwiększenie liczby przypadków powiększenia węzłów chłonnych tchawiczo-oskrzelowych i tkanki limfatycznej w płucach (u 33% narażonych, kontrola 11,5%); u 52 myszy, które przeżyły 10 miesięcy i dłużej stwierdzono: u 26 (50%) powiększenie węzłów chłonnych tchawicy, u 17 (32,7%) powiększenie węzłów chłonnych płuc, u 11 (21,1%) odoskrzelowe zapalenie płuc	Campbell 1940
Mysz (różne szczepy) 75♂, 75♀	inhalacyjna	1 h, 6 razy dziennie, 5 dni w tygodniu, rok	„umiarkowana chmura dymów” (brązowy tlenek żelaza)	przerost tkanki limfatycznej w płucach i węzłach chłonnych tchawiczo-oskrzelowych	Campbell 1943
Chomik syryjski, ♂, n = 135/grupę	inhalacyjna	6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, przez całe życie	40 mg/m ³ (pył Fe_2O_3)	po 2 latach narażenia w płucach zgromadziło się ok. 10 mg Fe_2O_3 ; nie stwierdzono padnięć wśród zwierząt, zmian w przyroście masy ciała i spożyciu paszy	Nettesheim i in. 1975

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

Po 2 latach inhalacyjnego narażenia chomików syryjskich na pył tlenku żelaza(III) o stężeniu 40 mg/m³ nie stwierdzono: padnięć wśród zwierząt, zmian w przyroście masy ciała i spo-

życiu paszy. Stwierdzono jednak gromadzenie się związku w płucach (Nettesheim i in. 1975), (tab. 5.).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Badania wykonane w warunkach *in vitro* działania mutagennego tlenku żelaza(III) wykazały, że związek ten, zastosowany w ilości do 5000 µg/ płytkę nie powodował mutacji powrotnych w teście Ames (tab. 6.). Tlenek żelaza(III)

o stężeniach do 0,125 mg/l nie wywołał również aberracji chromosomowych.

Jedyny dodatni wynik w teście Ames (*Salmonella* Typhimurium) stwierdzono podczas analizy moczu robotników, którzy byli narażeni nie tylko na tlenek żelaza(III), lecz także na oleje mineralne (Rueff i in. 1982).

Tabela 6.
Działanie mutagenne tlenku żelaza(III) w warunkach *in vitro*

Gatunek/szczep/typ	Rodzaj testu	Dawka/stężenie	Wynik doświadczenia	Piśmiennictwo
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 100	mutacje powrotne (test Ames)	brak danych	ujemny (+S9)	Bevan, Manter 1985
<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98, TA 100	mutacje powrotne (test Ames)	brak danych	ujemny	Moriya i in. 1983
<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 94, TA 98, TA 100	mutacje powrotne (test Ames)	2000 ÷ 5000 µg/płytkę	ujemny (+S9); ujemny (-S9)	Data Book... 1991
<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 99, TA 100, TA 1535, TA 1537; TA 1538	mutacje powrotne (test Ames)	0,143 ÷ 0,214 µmol Fe/ płytkę (0,008 ÷ 12 mg Fe/ płytkę AMI-25)	ujemny	Weissleder i in. 1989
<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 94, TA 98, TA 100	mutacje powrotne (test Ames)	2000 ÷ -50000 µg/ płytkę	ujemny (+S9); ujemny (-S9)	HSDB 2015
Brak danych	aberracje chromosomowe	0,0313 ÷ 0,125 mg/l	ujemny (-S9)	Data Book... 1987

W badaniach w warunkach *in vivo* działanie genotoksyczne tlenku żelaza(III) oceniano w doświadczeniach wykonanych na szczurach, którym podawano związek jednorazowo, dotchawczo (tab. 7.). Nie zanotowano: aberracji chromosomowych (w dawkach do 2000 mg Fe₂O₃), (Singh i in. 2013), zmian w teście kometowym (w komórkach płuc, limfocytach krwi obwodowej, hepatocytach, leukocytach), (Garry i in. 2003a; Singh i in. 2013), nieplanowej syntezy DNA w komórkach płuc i hepatocytach (Garry i in. 2003b) oraz zmian w teście

mikrojądrowym (komórki krwi obwodowej i szpiku kostnego), (Singh i in. 2013).

Tlenek żelaza(III) podany jednorazowo, dotchawczo samcom szczurów (Sprague-Dawley) w ilości 0,75 mg w połączeniu z benzo(a)pirenem, spowodował nasilenie aktywności genotoksycznej BaP. Zanotowano dodatni wynik w teście kometowym (w komórkach płuc, limfocytach krwi obwodowej i hepatocytach) oraz w teście nieplanowej syntezy DNA (komórki płuc i wątroby). Za zmiany te odpowiada benzo(a)piren BaP (Garry i in. 2003a; 2003b).

Tabela 7.
Działanie genotoksyczne tlenku żelaza(III) w warunkach in vivo

Gatunek zwierząt, płeć	Typ badania	Droga podania	Materiał biologiczny	Dawka/stężenie	Wynik doświadczenia	Piśmiennictwo
Szczur Wistar, ♀	aberracje chromosomowe (CA)	dotchawicza	komórki szpiku kostnego	1 razy 500 mg 1 razy 1000 mg 1 razy 2000 mg (Fe ₂ O ₃)	ujemny	<i>Singh i in. 2013</i>
Szczur Sprague-Dawley, ♂	test kometowy	dotchawicza	komórki płuc, limfocyty z krwi obwodowej, hepatocyty, makrofagi pęcherzykowe	1 razy 75 mg Fe ₂ O ₃ (hematyt)	ujemny	<i>Garry i in. 2003a</i>
Szczur Wistar, ♀	test kometowy	dotchawicza	leukocyty	1 razy 500 mg 1 razy 1000 mg 1 razy 2000 mg (Fe ₂ O ₃)	ujemny	<i>Singh i in. 2013</i>
Szczur Sprague-Dawley	test nieplanowej syntezy DNA	dotchawicza	komórki płuc, hepatocyty	1 razy 0,75 mg Fe ₂ O ₃ (3,75 mg/kg m.c.)	ujemny	<i>Garry i in. 2003b</i>
Szczur Wistar, ♀	test mikrojądrowy (MNT)		komórki krwi obwodowej, komórki szpiku kostnego	1 razy 500 mg 1 razy 1000 mg 1 razy 2000 mg (Fe ₂ O ₃)	ujemny	<i>Singh i in. 2013</i>

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnej literaturze brakuje dowodów pozwalających na stwierdzenie, że obserwowane u: górników kopalni rud żelaza, hutników i spawaczy, nowotwory płuc były spowodowane narażeniem jedynie na tlenki żelaza. W pracy poglądowej *Stokingera* (1984) przedstawiono dane o braku działania rakotwórczego czystego tlenku żelaza(III). Zwiększona liczba przypadków nowotworów płuc była spowodowana łącznym narażeniem na wiele innych substancji. Informacje na ten temat przedstawiono w rozdziale: „Dane epidemiologiczne”.

Z powodu braku dowodów wskazujących na rakotwórcze działanie samego tlenku żelaza(III), IARC zaliczył związek do grupy 3., czyli do związków nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Zestawienie badań oceniających działanie rakotwórcze czystego tlenku żelaza(III) zamieszczono w tabeli 8. Wyniki uzyskane w tych badaniach wyraźnie wskazują, że tlenek żelaza(III) podawany szczurom jednorazowo, dotchawiczo w ilości 20 mg i 4 razy po 25 mg nie spowodował powstania nowotworów (*Pott i in. 1976; Williams i in. 1993*). Nie powstały one również po podaniu dawki całkowitej tlenku żelaza(III) wynoszącej 1530 mg/kg mc. (*Steinhoff i in. 1991*).

Łączna dawka tlenku żelaza(III), (około $45 \div 100$ mg) podawana dotchawiczo chomikom syryjskim w $15 \div 30$ podaniach (raz w tygodniu) również nie spowodowała powstania u zwierząt nowotworów płuc (*Farrell, Davis 1974; Feron i in. 1972; Montesano i in. 1970; Saffiotti i in. 1968; 1972a; 1972b; Stenbäck i in. 1976*), (tab. 8).

Nowotworów układu oddechowego nie tlenek żelaza(III) o stężeniu 40 mg/m³ (*Crea-*
zanotowano także po narażeniu inhalacyjnym *sia, Nettesheim* 1974; *Nettesheim* i in. 1975),
chomików syryjskich (przez całe życie) na (tab. 8.).

Tabela 8.

Skutki rakotwórczego działania tlenku żelaza(III) na zwierzęta laboratoryjne

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur Fischer 344, ♂, ♀	dotchawicza	jednorazowo	20 mg Fe ₂ O ₃	brak rozrostu tkanki nabłonkowej i nowotworów płuc	<i>Williams</i> i in. 1993
Szczur Sprague-Dawley	dotchawicza dootrzewnowa	4 razy	25 mg hematytu	brak działania rakotwórczego	<i>Pott i in.</i> 1976
Szczur Sprague-Dawley, 50 ♂, 50 ♀	dotchawicza	22 podania	Bayferrox 130 (96,2% Fe ₂ O ₃), dawka całkowita 1530 mg/kg	brak nowotworów płuc	<i>Steinhoff</i> i in. 1991
		22 podania	Bayferrox 1352 (99,2% Fe ₂ O ₃), dawka całkowita 1530 mg/kg	u samów jeden przypadek mięsaka, u samic – 2 raki płaskokomórkowe (wątpliwe przy pierwotnych guzach płuc)	
Mysz (różne szczepy), 75 ♂, 75 ♀	inhalacyjna	1 h, 6 razy dziennie, 5 dni w tygodniu, rok	„umiarkowana chmura dymów”, brązowy tlenek żelaza (Fe ₂ O ₃ , H ₂ O), 8 ÷ 9 myszy/klatkę (ok. 0,5 g Fe ₂ O ₃)	po 400 dniach życia – 2 nowotwory płuc (w tym 1 złośliwy); po 400 ÷ 600 dniach: 2 ÷ 4 nowotwory płuc (3 złośliwe); po 700 ÷ 800 dniach – 13 ÷ 14 nowotworów płuc (11 ÷ 12 złośliwe); po 832 dniach – 17 nowotworów płuc (14 złośliwych)	<i>Campbell</i> 1940
Mysz	inhalacyjna	1 h, 6 razy dziennie, 5 dni w tygodniu, rok	„umiarkowana chmura dymów”	2,9-krotny wzrost przypadków raka płuc (u 32,7% narażonych, kontrola = 9,6%)	<i>Campbell</i> 1943
Chomik syryjski, 50 ♂, 50 ♀	dotchawicza	raz	50 mg Fe ₂ O ₃	brak nowotworów układu oddechowego	<i>Saffiotti</i> i in. 1972a; 1972b
Chomik syryjski, ♂, ♀, n = 48	dotchawicza	raz w tygodniu, 15 tygodni	3 mg Fe ₂ O ₃	brak nowotworów płuc (obserwacja 2 lata)	<i>Saffiotti</i> i in. 1968

cd. tab. 8

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Chomik syryjski	dotchawicza	15 dawek 30 dawek	3 mg Fe ₂ O ₃ 2 mg Fe ₂ O ₃	brak nowotworów płuc	<i>Montesano i in.</i> 1970
Chomik syryjski, <i>n</i> = 200	dotchawicza	25 dawek	4 mg Fe ₂ O ₃	brak nowotworów płuc	<i>Farrell i in.</i> 1974
Chomik syryjski, 24♂, 24♀	dotchawicza	raz w tygodniu, 15 tygodni	3 mg Fe ₂ O ₃	brak działania rakotwórczego	<i>Stenbäck i in.</i> 1976
Chomik syryjski, ♂, ♀	dotchawicza	raz w tygodniu, 15 tygodni	3 mg Fe ₂ O ₃	brak działania rakotwórczego	<i>Feron i in.</i> 1972
Szczur Sprague-Dawley, 50 ♂, 50 ♀	dootrzewnowa	3 dawki podawane w odstępach 8 tygodni 3 razy 200 mg/kg (dawka skumulowana 600 mg/kg)	Bayferrox 130 (96,2% Fe ₂ O ₃) 3 razy 200 mg/kg (dawka skumulowana 600 mg/kg) Bayferrox 1352 (99,2% Fe ₂ O ₃) 3 x 200 mg/kg (dawka skumulowana 600 mg/kg)	miejscowe, złośliwe guzy jamy brzusznej (2 razy częściej niż w kontroli)	<i>Steinhoff i in.</i> 1991
Chomik syryjski, ♂	inhalacyjna	6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, całe życie	40 mg/m ³	brak nowotworów układu oddechowego	<i>Creasia, Nettesheim</i> 1974; <i>Nettesheim i in.</i> 1975
Chomik syryjski, ♂, <i>n</i> = 135/grupę	inhalacyjna	6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, całe życie	40 mg/m ³ pył Fe ₂ O ₃	brak nowotworów układu oddechowego	<i>Nettesheim i in.</i> 1975

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

Jedyne informacje dotyczące występowania nowotworów płuc u myszy po inhalacyjnym narażeniu na tlenek żelaza(III), (przez rok) – są mało wiarygodne (*Campbell* 1940; 1943), (tab. 8.). Różne szczepy zwierząt były narażane na nieznane stężenia tlenku żelaza(III) – „umiarkowana chmura dymów”, które były bardzo duże – w granicach 0,5 g tlenku żelaza(III) na 8 ÷ 9 myszy w klatce.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o wpływie tlenków żelaza na rozrodczość i rozwój ciąży.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie istnieje niewiele informacji na temat losów tlenku żelaza(III) w organizmie po wchłanianiu drogą oddechową. W badaniu wykonanym na myszach (samce CD-1, $n = 10$) po narażeniu inhalacyjnym na aerozol tlenku żelaza(III) o stężeniu 300 mg/m^3 (sekcje wykonano po: 1, 4 i 7 dniach) przez 3 h stwierdzono, że tlenek żelaza(III) wchłaniał się w płucach na drodze pinocytozy, tworząc później ferrytynę i hemosyderynę (Watson, Brain 1979). Żelazo w ferrytynie i hemosyderynie było obecne we wszystkich komórkach nabłonkowych, z wyjątkiem komórek śluzowych. Zawartość Fe wzrastała w czasie, osiągając maksimum po 4 dniach od narażenia.

W innym doświadczeniu pył hematytu (50 mg), do którego dodano znacznik izotopowy w postaci ^{59}Fe , podano jednorazowo, dotchawiczo świnkom morskim (samce, $n = 5$), (Das i in. 1983). Wchłanianie ^{59}Fe w płucach było szybkie, wysokie stężenia we krwi były już po 2 h (analizy we krwi wykonywano po: 2, 4, 8, 12, 24, 36 i 48 h). Po zabiciu zwierząt po 48 h, największe stężenie (w przeliczeniu na g tkanki) znacznika izotopowego było w płucach, znacznie mniejsze w: szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie, sercu i nerkach. Wynosiły one odpowiednio: 0,6; 0,2; 0,1; 0,05 i 0,02% poziomu notowanego w płucach (Das i in. 1983).

Inaczej wyglądała dystrybucja związku po dożylnym, jednorazowym podaniu (samce

szczurów Sprague-Dawley, $n = 25$) tlenku żelaza (1 mg Fe/kg mc.), który wzbogacono dodatkiem znacznika izotopowego ^{59}Fe (Weissleder i in. 1989). Już po godzinie zanotowano obecność znacznika w wątrobie ($82,6 \pm 0,26\%$ podanej dawki) i śledzionie ($6,2 \pm 7,31\%$ podanej dawki). Niewielkie ilości ^{59}Fe znaleziono także w: nerkach, płucach i mózgu. Maksymalne stężenie ^{59}Fe w wątrobie ($88,6 \pm 3,4\%$ podanej dawki) stwierdzono po 2 h po podaniu, natomiast w śledzionie – po 4 h od iniekcji ($18,9 \pm 2,8\%$ podanej dawki). Okres półtrwania ($t_{1/2}$) ^{59}Fe w wątrobie wynosił 3 h, natomiast w śledzionie – 4 h (Weissleder i in. 1989).

Po jednorazowym, dożylnym podaniu szczurom tlenku żelaza(III) znakowanego izotopem ^{59}Fe było wbudowywane do hemoglobiny. Po 2 dniach z erytrocytami związało się 1% podanej dawki, po 7 dniach – 14%, a po 49 dniach – 20% (Weissleder i in. 1989).

Metabolizm i wydalanie

Całkowity klirens ustrojowy ^{59}Fe (podany dożylnie samcom szczurów) wynosił 20% po 14 dniach i 35% po 28 dniach. Ekstrapolowany okres półtrwania ($t_{1/2}$) klirensu całkowitego ^{59}Fe to 44,9 dni (Weissleder i in. 1989). Wydalanie ^{59}Fe następowało z moczem i kałem: 1,1% podanej dawki po 2 dniach i 10,1% – po 7 dniach (Weissleder i in. 1989).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Dane dotyczące działania toksycznego czystego tlenku żelaza(III) po inhalacyjnym narażeniu zwierząt są nieliczne. Część hematytu lub pyłu

tlenku żelaza, wprowadzona do płuc zwierząt doświadczalnych, pozostawała w tchawiczo-oskrzelowych węzłach chłonnych (*lungs of*

trachei-bronchial lymph nodes) przez resztę ich życia. Częsteczki te przenikały także przez ściany pęcherzyków płucnych i pozostawały w tkance łącznej w formie skupisk (w makrofagach) o różnych wielkościach (*Saffiotti* i in. 1968).

U górników (hematytu) depozyty pyłu zawierającego zarówno żelazo, jak i krzem – znajdowano w płucach. W zależności od wielkości narażenia klirens płucny może być upośledzony. Po narażeniu na pyły pojawia się tendencja do występowania zwłóknienia, szczególnie w wyższych partiach zewnętrznych części płatów płucnych (*Faulds, Stewart* 1956).

Haguenoer i in. (1996) dokonali przeglądu dostępnych badań epidemiologicznych, z których wynika, że choć sam tlenek żelaza(III) nie jest rakotwórczy, to może przyczyniać się do rakotwórczego działania innych związków (np. WWA). Skutki takie zostały poznane na przy-

kładzie benzo(a)pirenu, którego metabolizm może być przyspieszony przez żelazo, w wyniku czego nasilają się zaburzenia równowagi *red-ox* (wzrost peroksydacji lipidów i poziomu reaktywnych form tlenu). Może to prowadzić do zwiększenia niekorzystnego wpływu na replikację DNA (*Haguenoer* i in. 1996).

Nasiloną peroksydację lipidów i powstawanie nadtlenków – produktów aktywnych biologicznie powstających w czasie metabolizmu benzo(a)pirenu, zaobserwowali także w badaniach *in vitro* *Greife i Warshawsky* (1993). Do hodowli komórek płuc ($2,5 \times 10^6$ komórek na 20 ml pożywki), uzyskanych z BALF, dodali tlenku żelaza(III) w ilości $0,5 \div 2$ mg. Zanotowano przyspieszenie metabolizmu benzo(a)pirenu do hydrodioli, z których 7,8-dihydrodiol jest odpowiedzialny za szlak metabolizmu prowadzący do rakotwórczego działania związku.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Doświadczenia wykonane na zwierzętach (dotyczące łącznego narażenia na Fe_2O_3) dotyczyły najczęściej benzo(a)pirenu (tab. 9.). Po jednorazowym, dotchawiczym podaniu szczurom 3 mg tlenku żelaza(III) i 3 mg benzo(a)pirenu, zanotowano bardziej nasilony (niż po samym benzo(a)pirenie) wzrost stężenia MDA i IL-6 w BALF (*Garcon* i in. 2000). Łączne podanie tych związków zwiększało toksyczność benzo(a)pirenu (*Gosset* i in. 1996). Skutki takie zanotowano także po 22-krotnym podawaniu obu tych związków szczurom. Obserwowano wówczas nowotwory płuc, za które jest odpowiedzialny benzo(a)piren (*Steinhoff* i in. 1991).

Po dotchawiczym podawaniu $3 \div 5$ mg tlenku żelaza(III) lub $2,5 \div 3$ mg benzo(a)pirenu chomikom syryjskim przez $10 \div 15$ tygodni (raz

w tygodniu) obserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów układu oddechowego, w porównaniu z podawaniem samego benzo(a)pirenu (*Port* i in. 1973; *Saffiotti* i in. 1964; 1968; 1972a; 1972b; *Stenbäck* i in. 1976). Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że tlenek żelaza(III) nasilał rakotwórcze działanie benzo(a)pirenu (tab. 9.).

Zmiany w płucach (depozyty tlenku żelaza(III), przerost tkanki limfatycznej i węzłów chłonnych) obserwowano po inhalacyjnym narażeniu (przez rok) różnych szczepów myszy na „umiarkowaną chmurę dymów”, która zawierała: tlenek żelaza (Fe_2O_3), tlenek glinu (Al_2O_3) oraz tlenek krzemu (SiO_2). Autor opracowania sugeruje, że zmiany te wywoływał SiO_2 (*Campbell* 1942), (tab. 9.).

Tabela 9.
Skutki łącznego narażenia zwierząt laboratoryjnych na tlenek żelaza(III) i inne związki chemiczne

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley, ♂	dotchawicza	jednorazowo	3 mg Fe ₂ O ₃ (ok. 10 mg/kg mc.) + 3 mg BaP	wzrost stężenia MDA w BALF o 60% (stres oksydacyjny); 7,5-krotny wzrost stężenia IL-6 w BALF (reakcja zapalna); 3,3-krotny wzrost aktywności katepsyn B i L w BALF	Garcon i in. 2000
Szczur Sprague-Dawley, ♂, n = 5/grupę	dotchawicza	jednorazowo	3 mg Fe ₂ O ₃ + 3 mg BaP	sekcja po 48 h; łączne podanie BaP i Fe ₂ O ₃ nasilało toksyczność BaP; wzrost stężenia MDA (o 123%) i aktywności katepsyny B i L w BALF o 51 ÷ 58%	Gosset i in. 1996
Szczur, Sprague-Dawley, 20 ♂, 20 ♀	dotchawicza	22 podania: Bayferrox 130 (96,2% Fe ₂ O ₃), Bayferrox 1352 (99,2% Fe ₂ O ₃)	Fe ₂ O ₃ – dawka skumulowana: 154 mg/kg (♂), 370 mg/kg (♀) + BaP (dawka skumulowana 154 mg/kg)	tylko Fe ₂ O ₃ – brak nowotworów płuc; tylko BaP – samce 19/20 nowotwory złośliwe, samice 18/20 nowotwory złośliwe i 1/20 łagodny; Fe ₂ O ₃ + BaP: samce – 21 nowotworów złośliwych i 1 łagodny; samice – 16 nowotworów złośliwych płuc. Za nowotwory płuc odpowiada BaP	Steinhoff i in. 1991
Mysz (różne szczepy) 75 ♂, 75 ♀	inhalacyjna	1 h, 6 razy dziennie, 5 dni w tygodniu, rok	„umiarkowana chmura dymów” – brązowy tlenek żelaza (Fe ₂ O ₃ , H ₂ O) 10 myszy/klatkę (ok. 0,5 g Fe ₂ O ₃); ok. 50 mg/mysz + Al ₂ O + SiO ₂	w płucach (pod mikroskopem) zaobserwowano depozyty brązowego tlenku żelaza; mieszanina pyłów spowodowała 4-krotny wzrost częstości występowania przerostu tkanki limfatycznej w płucach i 3-krotny gruczolów chłonnych tchawiczoskrzelowych. Autor sugeruje, że zmiany te wywoływał SiO ₂	Campbell 1942
Chomik syryjski, 24 ♂, 24 ♀	dotchawicza	raz w tygodniu, 15 tygodni	3 mg Fe ₂ O ₃ + 3 mg BaP	tylko Fe ₂ O ₃ – brak nowotworów; tylko BaP – 2 przypadki brodawczaków tchawicy; Fe ₂ O ₃ + BaP: 68 przypadków nowotworów krtani (brodawczaki i raki), tchawicy (brodawczaki, raki i gruczolakoraki), oskrzeli i płuc (brodawczaki, raki i gruczolakoraki)	Stenbäck i in. 1976
Chomik syryjski, ♂, ♀	dotchawicza	raz w tygodniu, 15 tygodni	3 mg Fe ₂ O ₃ (hematyt) + 3 mg BaP	nowotwory układu oddechowego (u wszystkich samic i samców)	Saffiotti i in. 1964; 1972a; 1972b

cd. tab. 9

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka/stężenie	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Chomik syryjski, 30 ♂, 30 ♀	dotchawicza	raz w tygodniu, 15 tygodni	3 mg Fe ₂ O ₃ + 3 mg BaP	nowotwory płuc u 14/30 samców i 21/30 samic (kontrola 0/100, tylko Fe ₂ O ₃ – 0/24).	<i>Saffiotti</i> i in. 1968
Chomik	dotchawicza	3 razy w tygodniu, 10 podań	5 mg Fe ₂ O ₃ + 2,5 mg BaP	zmiany o charakterze rozrostowym nabłonka tchawicy w miejscu podania związków, płaskonabłonkowa metaplasja i ogniska nieprawidłowych komórek	<i>Port</i> i in. 1973
Chomik syryjski, ♂, n = 135/grupę	inhalacyjna	6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, całe życie	pył Fe ₂ O ₃ 40 mg/m ³ + DEN (dietylo-nitrozoamina) + syntetyczny smog (węglowodory benzyny + tlen + ozon)	Fe ₂ O ₃ + DEN – nasilenie rakotwórczego działania DEN (wzrost liczby nowotworów płuc z 16 do 27); Fe ₂ O ₃ + syntetyczny smog – brak wpływu Fe ₂ O ₃ na toksyczność smogu; Fe ₂ O ₃ nie jest przyczyną zwłóknienia płuc po łącznym narażeniu na syntetyczny smog	<i>Nettesheim</i> i in. 1975

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

Przewlekłe (przez całe życie), inhalacyjne narażenie chomików syryjskich na pył tlenku żelaza(III) o stężeniu 40 mg/m³ i dimetylonitrozoaminę (DEN), spowodowało nasilenie rakotwórczego działania DEN. Łączne narażenie na Fe₂O₃ (40 mg/m³) i syntetyczny smog (węglowodory benzyny, tlen i ozon) nie zmieniło toksyczności smogu. Tlenek żelaza(III) nie był także przyczyną zwłóknienia płuc po łącznym narażeniu ze smogiem (tab. 9.), (*Nettesheim* i in. 1975).

Bardzo dużo informacji o działaniu łącznym tlenku żelaza z innymi związkami pochodzi z obserwacji u ludzi pracujących głównie w kopalniach i hutach rud żelaza oraz u spawaczy. Dane te są zwykle bardzo ogólne – nie podają najczęściej stężeń ani nie precyzują, na jaki tlenek żelaza (Fe₂O₃, Fe₃O₄ czy FeO) pracownicy byli narażeni. Dokładne informacje o łącznym narażeniu ludzi na tlenki żelaza i inne związki przedstawiono w rozdziale „Dane epidemiologiczne”.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Na podstawie dostępnych danych literaturowych, dotyczących toksycznego działania tlenku żelaza(III) dla zwierząt laboratoryjnych, nie można zaobserwować zależności skutku toksycznego działania tlenków żelaza od poziomu

narażenia. Zarówno po jednorazowym (tab. 3.), jak i wielokrotnym (tab. 4.), dotchawiczym i inhalacyjnym narażeniu zwierząt zanotowano najczęściej przejściowe nasilenie stresu oksydacyjnego i występowanie reakcji zapalnych.

Badania epidemiologiczne u ludzi dotyczą tylko łącznego narażenia na tlenki żelaza oraz inne związki i wykazują, że możliwym skutkiem zawodowego narażenia górników kopalń rud żelaza są niewielkie zmiany zwłóknieniowe w tkance płucnej i pylica żelazowo-krzemowa (widoczna w badaniu rentgenowskim). Skutki takie stwierdzono u górników w Kumbrii (Wielka Brytania), (Faulds, Stewart 1956; Faulds 1957). W latach 1951-1959 najczęściej zachorowań na pylicę płuc w Kumbrii notowano po 10 ÷ 20 latach pracy. W latach 1968-1979 (po zmianie standardów higienicznych) nie stwierdzono nowych przypadków pylicy (Craw 1982).

W kopalniach rud żelaza w Chinach w latach 1970-1982 u 25% górników w badaniach rentgenowskich obserwowano zmiany świad-

czące o pylicy krzemowej (silikozie), (Chen i in. 1989). Pylicę żelazowo-krzemową (*sidero-silicosis*) notowano także u 4% górników kopalni rud żelaza w Australii. Przebiegała one bezobjawowo – wykryta została jako słabo zaznaczone ogniska zwłóknienia w badaniu RTG (Musk 1985).

W publikacjach opisujących wszystkie te obserwacje nie podano jednak, na jakie stężenia tlenku żelaza(III) byli narażeni pracownicy.

Sideroza (pylica żelazowa) u spawaczy pracujących średnio 18,7 lat w narażeniu na tlenek żelaza(III) o stężeniu 30 ÷ 47 mg/m³ (w latach 1960-1961) oraz 0,65 ÷ 12 mg/m³ (po roku 1968 – średnio 3 mg/m³) w większości przebiegała bezobjawowo – tylko u 2 pracowników (8% narażonych) zaobserwowano kaszel (Kleinfeld i in. 1969).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Zestawienie wartości normatywów higienicznych ustalonych dla tlenku żelaza(III) w środowisku pracy w różnych państwach przedstawiono w tabeli 11.

W Polsce obowiązująca wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla dymów (frakcji respirabilnej) tlenków żelaza (CAS: 1309-37-1 dla tlenku żelaza(III)) wynosi 5 mg/m³ (w przeliczeniu na Fe), a wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) – 10 mg/m³. Takie same wartości obowiązują w: Austrii, Irlandii oraz Wielkiej Brytanii. W większości państw europejskich wyznaczono tylko wartość dopuszczalną dla 8-godzinnego narażenia na poziomie 5 mg/m³ (Belgia, Finlandia, Francja, Hiszpania).

W uzasadnieniu wartości TLV-TWA ACGIH (2006) podaje, że inhalacyjne narażenie na tlenek żelaza(III) może powodować łagodną pylicę płuc (ACGIH 2006; McLaughlin, Harding 1956). Żadne z badań nie pozwala jednak znaleźć zależności między poziomem narażenia a występowaniem zmian w płucach widocznych w badaniu rentgenowskim. Sideroza w płucach może być związana z dużymi stężeniami tlenku żelaza(III) w powietrzu (10 ÷ 700 mg/m³), (Jones, Warner 1972; Teculescu, Albu 1973;). Zmiany te jednak nie znalazły odzwierciedlenia w parametrach oceniających funkcję płuc. Badania eksperymentalne wykazały, że podanie tlenku żelaza(III) do płuc chomików powoduje umiarkowaną odpowiedź zapalną, ale bez wyraźnych skutków fibrynogenowych (Keenan i in. 1989). Po narażeniu inhalacyjnym królików (3 h, 200 mg/m³) zanoto-

wano zwiększenie liczby makrofagów w BALF (Grant i in. 1979).

W ACGIH (2006) wartość TLV-TWA na poziomie 5 mg/m³ dla frakcji respirabilnej tlen-

ku żelaza(III) ustalono w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niespecyficznych reakcji zapalnych i rozwoju zmian w płucach.

Tabela 11.

Wartości normatywów higienicznych tlenku żelaza(III), (Fe₂O₃) przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2006; DGF MAK 2004; IFA 2015; IUCLID 2000; *Levis* 2004; Rozporządzenie... 2014; RTECS 2015)

Państwo/institucja/ organizacja (rok wydania)	Wartość NDS		Wartość NDSch		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Australia (2008)		5		–	dymy
Austria (2007)		5		10	frakcja respirabilna (aerosol)
Belgia (2002)	2	5		–	dymy
Dania (2011)		3,5		7	
Egipt (1993)	3	5		–	dymy
Finlandia (2011)		5		–	
Francja (2006)		5		–	dymy
Hiszpania		5		–	
Irlandia		5		10	dymy
Japonia (2012)		1		–	frakcja respirabilna
		4		–	pył całkowity
Kanada		5		–	frakcja respirabilna (aerosol)
Korea Południowa (2006)		5		–	
Niemcy (2015) ¹		–		–	grupa rakotwórczości 3B
Norwegia (1999)		3		–	
Polska (2002)		5		10	dymy (frakcja respirabilna od 2014 r.), w przeliczeniu na Fe
Rosja (2003)		6		–	
Szwecja (2003)		3,5		–	frakcja respirabilna, pył
Szwajcaria (2011)		3		–	frakcja respirabilna (aerosol)
Tajlandia (1993)		10		–	dymy
Turcja (1993)		10		–	dymy
Węgry (2000)		6		–	frakcja respirabilna (aerosol)
Wielka Brytania (2007)		5		10	
Unia Europejska	–	–	–	–	
USA:					
– ACGIH (2006)		5			frakcja respirabilna, A4 – nieklasyfikowany jako substancja rakotwórcza dla ludzi
– NIOSH		5			dymy, pyły
– OSHA PEL		10			dymy i pyły w przeliczeniu na Fe
– OSHA PEL		5			frakcja respirabilna

Objaśnienia:

¹ – dotyczy tlenków żelaza.

Grupa rakotwórczości 3.B; Niemcy: substancje, które w badaniach in vitro lub na zwierzętach dostarczyły dowodów na działanie rakotwórcze, które nie są wystarczające do klasyfikacji substancji w jednej z pozostałych kategorii. Konieczne są dalsze badania, zanim zostanie podjęta ostateczna decyzja.

Podstawy proponowanych wartości NDS i NDSch

Wszystkie informacje przedstawione w dokumentacji, dotyczące toksyczności tlenków żelaza, dotyczą tylko tlenku żelaza(III), który jest związkiem najbardziej powszechnym.

Na podstawie dostępnych danych w piśmiennictwie wykazano, że narażenie zawodowe na tlenek żelaza(III) powodowało głównie siderozę (pylicę płuc), która zwykle przebiegała bezobjawowo. Wykrywano ją najczęściej w badaniu rentgenowskim płuc u: górników kopalni rud żelaza, hutników i spawaczy, którzy byli narażeni na stężenia powyżej 10 mg Fe/m³ (Gurzau i in. 2003). Pylicę płuc obserwowano głównie u robotników pracujących od 10 ÷ 20 lat (Craw 1984). Większość danych epidemiologicznych opisywała także przypadki zwiększenia częstotliwości występowania nowotworów płuc u: górników kopalni rudy żelaza, hutników oraz spawaczy. Wszystkie te przypadki były związane z narażeniem łącznym na pyły/dymy tlenku żelaza(III) i innych związków – często rakotwórczych. W kopalniach rud żelaza występowały takie związki, jak: radon, tlenek krzemu, inne metale (nikiel, arsen, chrom), spaliny z generatorów i silników diesla. Pracownicy podczas spawania byli narażeni na rakotwórczy chrom, dawniej również na azbest.

W IARC tlenek żelaza(III) zaliczono do grupy 3., natomiast w ACGIH do grupy A4, czyli do związków nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi (ACGIH 2006).

Podstawą do wyznaczenia wartości NDS dla frakcji wdychalnej było stężenie 10 mg Fe/m³, przy którym u ludzi narażonych zawodowo na tlenek żelaza(III), (ponad 10 lat) nie obserwowano zmian w płucach (wartość NOAEL), (Gurzau i in. 2003). Po uwzględnieniu współczynnika niepewności dla różnic wrażliwości osobniczej u ludzi równego 2, wartość NDS tlenku żelaza(III) obliczono na podstawie wzoru:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \frac{\text{NOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \\ &= \frac{10 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = 5 \text{ mg/m}^3, \end{aligned}$$

gdzie:

- $A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,
- $B = 1$ – różnice międzygatunkowe i droga podania,
- $C = 1$ – przejście z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych,
- $D = 1$ – różnice w przypadku stosowania LOAEL zamiast NOAEL,
- $E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Za podstawę do wyznaczenia wartości NDS dla frakcji wdychalnej tlenku żelaza(III) można także przyjąć dane o narażeniu inhalacyjnym chomików syryjskich (przez całe życie, 6 h/dz., 5 dni/tyg.) na pyły tlenku żelaza(III) o stężeniu 40 mg/m³ (wartość LOAEL). Obserwowano gromadzenie się tlenku żelaza(III) w płucach (Nettesheim i in. 1975). W celu wyliczenia wartości NDS przyjęto zależność:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \frac{\text{LOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \\ &= \frac{40 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = \frac{40 \text{ mg/m}^3}{8} = \\ &= 5 \text{ mg/m}^3, \end{aligned}$$

gdzie:

- $A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,
- $B = 2$ – różnice międzygatunkowe i droga podania (badania na zwierzętach),
- $C = 1$ – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (zwierzęta narażano przez całe życie),
- $D = 2$ – różnice w przypadku stosowania LOAEL zamiast NOAEL,
- $E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Za podstawę ustalenia wartości NDS dla frakcji respirabilnej tlenków żelaza przyjęto 10-letnie obserwacje ludzi narażonych na tlenek żelaza(III) przy jego produkcji (*Teculescu, Albu* 1973). U 12% pracowników narażonych na frakcję respirabilną o średnich stężeniach $10 \div 15 \text{ mg/m}^3$ obserwowano zmiany w badaniu RTG płuc. Wartość 10 mg/m^3 przyjęto za wartość LOAEL. Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności wartość NDS dla frakcji respirabilnej tlenków żelaza wynosi:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \text{LOAEL}/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E = \\ &= 10 \text{ mg/m}^3 / 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1 = \\ &= 10 \text{ mg/m}^3 / 4 = 2,5 \text{ mg/m}^3, \end{aligned}$$

gdzie:

A = 2 – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,
B = 1 – różnice międzygatunkowe i droga podania (obserwacje ludzi narażonych zawodowo),

C = 1 – przejście z badań krótkotermi-
nowych do przewlekłych,

D = 2 – różnice w przypadku stosowania
LOAEL zamiast NOAEL,

E = 1 – współczynnik modyfikacyjny (doty-
czy oceny kompletności danych oraz poten-
cjalnych skutków odległych).

Zaproponowano wartość NDS dla frakcji wdychalnej tlenków żelaza (w przeliczeniu na Fe) na poziomie 5 mg/m^3 oraz dla frakcji respi-
rabilnej na poziomie $2,5 \text{ mg/m}^3$. Za wartość
NDSch zaproponowano dla frakcji wdychalnej
tlenków żelaza (w przeliczeniu na Fe) –
 10 mg/m^3 oraz dla frakcji respirabilnej –
 5 mg/m^3 . Nie ma podstaw do zaproponowania
wartości dopuszczalnego stężenia tlenku żelaza
w materiale biologicznym (DSB). Normatywy
oznakowano literą „I” – substancja o działaniu
drażniącym.

Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

BALF	płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (<i>bronchoalveolar lavage</i>)	LDH	dehydrogenaza mleczanowa
BaP	benzo(a)piren	LOAEL	najniższy poziom, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe (<i>lowest observed adverse effect level</i>)
DEN	dimetylonitrozoamina	MDA	dialdehyd malonowy
DNA	kwas dezoksyrybonukleinowy	NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie
FEV ₁	natężona objętość wydechowa podczas jednej sekundy aktywnego wydechu (<i>forced expiratory volume in one second</i>)	NDSch	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe
FRC	czynnościowa pojemność zalegająca (<i>functional residual capacity</i>)	NOAEL	najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się skutków szkodliwych działania substancji (<i>no observed adverse effect level</i>)
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (<i>International Agency for Research on Cancer</i>)	PMN	polimorfojądrowe leukocyty (<i>polymorphonuclear leucocytes</i>)
IL-6	interleukina 6	POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
ILC	podanie dokrtaniowe (wewnątrzkrta- niowe; ang. <i>intralaryngeal</i>)	RTG	badanie rentgenowskie
ITC	podanie dotchawicze (<i>intratracheal</i>)	RV	objętość zalegająca (<i>residual volume</i>)
LD ₅₀	mediana dawki śmiertelnej dla 50% osobników	SMR	znormalizowany wskaźnik śmiertelności (<i>standardized mortality ratio</i>)

TL	współczynnik przenikania do płuc (<i>transfer factor</i>)	TLV-TWA najwyższe dopuszczalne stężenie ważone czasem (<i>threshold limit value- time-weighted average exposure</i>)
TLC	pojemność całkowita płuc, pojemność płuc (<i>total lung capacity</i>)	VC pojemność życiowa (<i>vital capacity</i>)
		WWA wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne

PIŚMIENICTWO

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) Iron oxide.
- Akbar-Khanzadeh F. (1993) Short-term respiratory function changes in relation to workshift welding fume exposures. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 393–397.
- ArcelorMittal Poland S.A. (2014) Badania środowiska pracy – DE-52 – niepublikowane dane dotyczące pomiarów stężeń tlenków żelaza na różnych stanowiskach pracy w ArcelorMittal Poland S.A. w latach 2011-2014.
- Axelsson O., Sjöberg A. (1979) Cancer incidence and exposure to iron oxide dust. *J. Occup. Med.* 21(6), 419–422.
- Becci P.J., McDowell E.M., Trump B.F. (1978) The respiratory epithelium. IV Histogenesis of epidermoid mataplasia and carcinoma *in situ* in the hamster. *J. Natl. Cancer Inst.* 61(2), 577–586 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Bevan D.R., Manger W.E. (1985) Effect of particulates on metabolism and mutagenicity of benzo(a)pyrene. *Chem. Biol. Interact.* 56(1), 13–28 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Bourgard E., Wild P., Courcot B., Diss M., Ettlinger J., Goutet P., Hemon D., Marquis N., Mur J.M., Rigal C., Rohn-Janssens M.P., Moulin J.J. (2009) Lung cancer mortality and iron oxide exposure in a French steel-producing factory. *Occup. Environ. Med.* 66, 175–181.
- Boyd J.T., Doll R., Faulds J.S., Leiper J. (1970) Cancer of the lung in iron ore (haematite) miners. *Br. J. Ind. Med.* 27, 97–105.
- Campbell J.A. (1940) Effects of precipitated silica and of iron oxide on the incidence of primary lung tumours in mice. *Br. Med. J.* 2(4156), 275–280.
- Campbell J.A. (1942) Lung tumours in mice. Incidence as affected by inhalation of certain carcinogenic agents and some dusts. *Br. Med. J.* 2, 217–221.
- Campbell J.A. (1943) Lung tumours in mice and man. *Br. Med. J.* 4284(2), 179–183.
- Chen S.Y., Hayes R.B., Liang S.R., Li Q.G., Stewart P.A., Blair A. (1990) Mortality experience of haematite mine workers in China. *Br. J. Ind. Med.* 47, 175–181.
- Chen S.Y., Hayes R.B., Wang J.M., Liang S.R., Blair A. (1989) Nonmalignant respiratory disease among hematite mine workers in China. *Scan. J. Work Environ. Health* 15, 319–322.
- CONATEX (2014) Karta charakterystyki – tlenek żelaza(III). CONATEX-DIDACTIC Lehrmittel GmbH [dostęp: www.conatex.pl/mediapool/betriebsanleitungen/BAP_9991293.pdf].
- Craw J. (1982) Pneumoconiosis in the haematite iron ore miners of West Cumbria. A study of 45 years of control. *J. Soc. Occup. Med.* 32, 53–65.
- Creasia D.A., Nettesheim P. (1974) Respiratory cocarcinogenesis studies with ferric oxides: a test case of current experimental models. [W:] *Experimental lung cancer*. [Red.] E. Karbe, J.F. Parke. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 234–245 [cyt. za: DFG 1991; Steinhoff i in. 1999].
- Das B., Khatoon N., Srivastava R.C., Viswanathan P.N., Rahman Q. (1983) Biochemical studies on the toxicity of hematite dust. *Environ. Res.* 32, 372–381.
- Data Book of chromosomal aberration test in vitro (1987) Motoi Ishidate. Life-Science information Center [cyt. za: IUCLID 2000].
- Data Book of revers-mutation assay in bacteria (1991) Monoi Ishidate. Life-Science Information Center [cyt. za: IUCLID 2000].
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1991) Iron oxides. [W:] *Occupational toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens*. VCH, Weinheim, vol. 2, 135–143.
- DGF MAK (2004) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values. Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at

- the workplace. DFG, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim.
- ECHA (2015) European Chemical Agency. Europejska Agencja Chemikaliów [dostęp: <https://echa.europa.eu/pl/>].
- Farrell R.L., Davis G.W. (1974) Experimental lung cancer 186. [W:] Experimental lung cancer. [Red.] E. Karbe, J.F. Parke. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York [cyt. za: IUCLID 2000; DFG 1991].
- Faulds J.S., Stewart M.J. (1956) Carcinoma of the lung in haematite miners 72(2), 353–366.
- Faulds J.S. (1957) Haematite pneumoconiosis in Cumberland miners. J. Clin. Path. 10, 187–199.
- Feron V.J., Emmelot P., Vossemaer T. (1972) Lower respiratory tract tumors in Syrian golden hamster after intratracheal instillations of dimethylnitrosamine alone and with ferric oxide. Europ. J. Cancer 8, 445–449 [cyt. za: IUCLID 2000; Stokinger 1984].
- Garcon G., Campion J., Hannotiaux M.H., Boutin A.C., Venembre P., Balduyck M., Haguenoer J.M., Shirali P. (2000) Modification of proteinase/anti-proteinase balance in the respiratory tract of Sprague-Dawley rats after single intratracheal instillation of benzo(a)pyrene-coated onto Fe₂O₃ particles. J. Appl. Toxicol. 20, 265–271.
- Garry S., Nesslany F., Aliouat E., Haguenoer J.M., Marzin D. (2003a) Hematite (Fe₂O₃) enhances benzo(a)pyrene genotoxicity in endotracheally treated rat, as determined by Comet Assay. Mutat. Res. 538, 19–29.
- Garry S., Nesslany F., Aliouat E., Haguenoer J.M., Marzin D. (2003b) Potent genotoxic activity of benzo(a)pyrene coated onto hematite measured by unscheduled DNA synthesis in vivo in the rat. Mutagenesis 18(5), 449–455.
- Gosset P., Shirali P., Marez T., Boutin A.C., Balduyck M., Huet G., Venembre P., Haguenoer J.M. (1996) Toxicity of ferric oxide and benzo[a]pyrene alone or in combination in respiratory tract of Sprague-Dawley rats. Centr. Eur. J. Publ. Hlth 4(Suppl.), 56–57.
- Grant M.M., Sorokin S.P., Brain J.D. (1979) Lysosomal enzyme activities in pulmonary macrophages from rabbits breathing iron oxide. Am. Rev. Respir. Dis. 120, 1003–1012.
- Greife A.L., Warshawsky D. (1993) Influence of the dose levels of cocarcinogen ferric oxide on the metabolism of benzo[a]pyrene by pulmonary alveolar macrophages in suspension culture. J. Toxicol. Environ. Health 38, 399–417.
- Gurzau E.S., Neagu C., Gurzau A.E. (2003) Essential metals – case study on iron. Ecotoxicol. Environ. Saf. 56(1), 190–200.
- Haguenoer J.M., Shirali P., Hannotiaux M.H., Nisse-Ramond C. (1996) Interactive effects of polycyclic aromatic hydrocarbons and iron oxides particles. Epidemiological and fundamental aspects. Cent. Eur. J. Public. Health Suppl. 4, 41–45.
- Haynes F. (1931) Experimental dust inhalation in guinea-pigs. J. Hyg. 31(1), 96–123 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Hewitt P.J. (1974) Pric. Int. Congr. Radiat. Prot. Assoc. 2, 1249–1254 [cyt. za: IUCLID 2000].
- HSDB (2015) Hazardous Substances Data Bank – komputerowa baza danych. Ferric oxide. National Library of Medicine, Bethesda, Maryland.
- Hubbs A.F., Minhas N.S., Jones W., Greskevitch M., Battelli L.A., Porter D.W., Goldsmith W.T., Frazer D., Landsittel D.P., Ma J.Y.C., Barger M., Hill K., Schwegler-Berry D., Robinson V.A., Castranova V. (2001) Comparative pulmonary toxicity of 6 abrasive blasting agents. Toxicol. Sci. 61, 135–143.
- IFA (2015) GESTIS International Limit Values. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung [dostęp: http://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste.aspx].
- IUCLID Dataset, diiron trioxide (2000) European Commission, European Chemical Bureau.
- Jones J.G., Warner C.G. (1972) Chronic exposure to iron oxide, chromium oxide, and nickel oxide fumes of metal dressers in a steelworks. Br. J. Ind. Med. 29, 169–177.
- Jørgensen H.S. (1986) Silicosis in the iron-ore mine in Kiruna, Sweden, and the future need for silicosis control. Int. Arch. Occup. Environ. Health 58, 251–257.
- Jørgensen H.S., Kolmodin-Hedman B., Stjernberg N. (1988) Follow-up study of pulmonary function and respiratory tract symptoms in workers in a Swedish iron ore mine. J. Occup. Med. 30(12), 953–958.
- Keenan K.P., Saffiotti U., Stinson S.F., Riggs C.W., McDowell E.M. (1989) Morphological and cotokinetic responses of hamster airways to intralaryngeal or intratracheal cannulation with instillation of saline or ferric oxide particles in saline. Cancer Res. 49(6), 1521–1527.
- Kleinfeld M., Messite J., Kooyman O., Shapiro J. (1969) Welders' siderosis. Arch. Environ. Health 19, 70–73.
- Koskela R.S., Hernberg S., Kärävä R., Järvinen E., Nurminen M. (1976) A mortality study of foundry workers. Scan. J. Work Environ. Health Suppl. 1, 73–89.

- Kevet R.I., Brain J.D., Levens D.J. (1978) Characteristics of pulmonary macrophages lavaged from hamsters exposed to iron oxide aerosols. *Lab. Invest.* 38(3), 312–319.
- Lawler A.B., Mandel J.S., Schuman L.M., Lubin J.H. (1985) A retrospective cohort mortality study of iron ore (hematite) miners in Minnesota. *J. Occup. Med.* 27(7), 507–517.
- Lehnert B.E., Morrow P.E. (1985) Characteristics of alveolar macrophages following the deposition of a low burden of iron oxide in the lung. *J. Toxicol. Environ. Health* 16(6), 855–868 [cyt. za: ACGIH 2006].
- Levis R.J. (2004) Sax's dangerous properties of industrial materials. Vol. 3, 11th ed., Wiley-Intersciences Publication, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey.
- Marshall H.E., Keenan K.P., McDowell E.M. (1987) The stathmokinetic and morphological response of the hamster respiratory epithelium to intratracheal instillations of saline and ferric oxide in saline. *Fundam. Appl. Toxicol.* 9, 705–714.
- McLaughlin A.I.G., Harding H.E. (1956) Pneumoconiosis and other causes of death in iron and steel foundry workers. *Arch. Ind. Health* 14(4), 350–378.
- Montesano R., Saffiotti U., Shubik P. (1970) The role of topical and systemic factors in experimental respiratory carcinogenesis. [W:] *Inhalation carcinogenesis*. [Red.] M.G. Hanna, P. Nettesheim, J.R. Gilbert. *Inhalation carcinogenesis* 353–371, US Atomic Energy Comm. Div. Techn. Inform. Oak Ridge, Tenn. USA [cyt. za: DFG 1991; IUCLID 2000; Steinhoff i in. 1991].
- Moriya M., Ohta T., Watanabe K., Miyazawa T., Kato K., Shirasu Y. (1983) Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat. Res.* 116, 185–216 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Motolese A., Truzzi M., Giannini A., Seidenari S. (1993) Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. *Contact Dermatitis* 28(2), 59–62.
- Musk A.W. (1985) Iron ore mining. Description of the industry and potential risks to health. *Med. J. Austr.* 143, 64–66.
- Musk A.W., de Klerk N.H., Cookson W.O., Morgan W.K. (1988) Radiographic abnormalities and duration of employment in Western Australian iron-ore miners. *Med. J. Austr.* 148(7), 332–334.
- Nettesheim P., Creasia D.A., Mitchell T.J. (1975) Carcinogenic and cocarcinogenic effects of inhaled synthetic smog and ferric oxide particles. *J. Nat. Cancer Inst.* 55(1), 159–169.
- Państwowa Inspekcja Sanitarna (2014) Niepublikowane zestawienia zbiorcze danych o narażeniu pracowników na tlenek żelaza(III) w latach 2013-2014.
- Pham Q.T., Gaertner M., Mur J.M., Braun P., Gabiano M., Sadoul P. (1983) Incidence of lung cancer among iron miners. *Eur. J. Respir. Dis.* 64(7), 534–540.
- Port C.D., Henry M.C., Kaufman D.G., Harris C.C., Ketels K.V. (1973) Acute changes in the surface morphology of hamster tracheobronchial epithelium following benzo(a)pyrene and ferric oxide administration. *Cancer Res.* 33, 2498–2506.
- Pott F., Fridrich K.H., Huth F. (1976) Results of Animals experiment concerning the carcinogenic effect of fibrous dusts and their interpretation with regard to the carcinogenesis in humans. *Zbl. Bakt., I. Abt. Org. B.*, 12, 467–505 [cyt. za: Steinhoff i in. 1991].
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 6.06.2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* 2014, poz. 817.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2015) Iron(III) oxide. National Institutes for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio.
- Rueff J., Laires A., Gomes M.I., Bobra H., Magalhães J., Halpern M. (1982) Mutagenicity in murine of workers in naval industry. *Prog. Clin. Biol. Res.* 109, 443–452 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Ryu J.Y., Lee S.Y., Kim D.H. (2013) Obstructive pulmonary function impairment among Korean male workers exposed to organic solvents, iron oxide dust, and welding fumes. *Ind. Health* 51, 596–602.
- Saffiotti U., Borg S.A., Grote M.I. (1964) Bronchogenic carcinoma induction by particulate carcinogens. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 5, 55–61 [cyt. za: Stokinger 1984].
- Saffiotti U., Cefis F., Kolb L.H. (1968) A method for the experimental induction of bronchogenic carcinoma. *Cancer res.* 28, 104–124.
- Saffiotti U., Montesano R., Sellakumar A.R., Cefis F., Kaufman D.G. (1972a) Respiratory tract carcinogenesis in hamsters induced by different numbers of administrations of benzo(a)pyrene and ferric oxide. *Cancer Res.* 32, 1073–1079 [cyt. za: Stokinger 1984].
- Saffiotti U., Montesano R., Sellakumar A.R., Kaufman D.G. (1972b) Respiratory tract carcinogenesis induced in hamsters by different dose levels of benzo(a)pyrene and ferric oxide. *J. Natl. Cancer Inst.*

- 49, 1199–1204 [cyt. za: ACGIH 2006; DFG 1991; Steinhoff i in. 1991; Stokinger 1984].
- Saxena M., Warshaw E., Ahmed D.D. (2001) Eyelid allergic contact dermatitis to Black iron oxide. *Am. J. Contact. Dermat.* 12(1), 38–39.
- Shefner A.M., Dooley L., Finks A., Grubbs C.J., Rust J.H. (1980) Carcinogenicity of diesel exhaust particles by intratracheal instillation – dose range study. *Proc. Inc. Sympos.* 2, 994–1011 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Shefner A.M., Collins B.R., Dooley L., Fiks A., Graf J.L., Preache M.M. (1982) Respiratory carcinogenicity of diesel fuel emissions. Interim results. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.* 10, 329–350 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Sigma-Aldrich (2015) Safety Data Sheet – Iron(III) oxide, Iron(II) oxide.
- Singt S.P., Rahman M.F., Murty U.S.N., Mahboob M., Grover P. (2013) Comparative study of genotoxicity and tissue distribution of nano and micron sized iron oxide in rats after acute oral treatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 266, 56–66.
- Stanbäck F., Rowland J., Sellakumar A. (1976) Carcinogenicity of benzo(a)pirene and dusts in the hamster lung (instilled intratracheally with titanium oxide, aluminium oxide, carbon and ferric oxide). *Oncology* 33(1), 29–34.
- Steinhoff D., Mohr U., Hahnemann S. (1991) Carcinogenesis studies with iron oxides. *Exp. Pathol.* 43, 189–194.
- Stokinger H.E. (1984) A review of world literature finds iron oxides noncarcinogenic. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 45(2), 127–133.
- Teculescu D., Albu A. (1973) Pulmonary function in workers inhaling iron oxide dust. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 31, 163–170.
- The Merck Index (2001) An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13th ed., Merck & Co. Inc., White House Station, NJ.
- van Wyk C.P., Robbins D.J. (1974) Liver iron contents in rats after administration of certain iron compounds. *South Afr. Med. J.* 48, 505–509 [cyt. za: IUCLID 2000].
- VWR (2014) Karta charakterystyki – tlenek żelaza(III). VWR International Sp. z o.o. Polska.
- Watson A.Y., Brain J.D. (1979) Uptake of iron oxide aerosols by mouse airway epithelium. *Lab. Invest.* 40(4), 450–459.
- Weissleder R., Stark D.D., Engelstad B.L., Bacon B.R., Compton C.C., White D.L., Jacobs P., Lewis J. (1989) Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *AJR* 152, 167–173.
- Williams A.O., Flanders K.C., Saffiotti U. (1993) Immunohistochemical location of transforming growth-factor-beta 1 in rats with environmental silicosis, alveolar type II hyperplasia, and lung cancer. *Am. J. Pathol.* 142(6), 1831–1840 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Wright J.L., Harrison N., Wiggs B., Churg A. (1988) Quartz but not iron oxide causes air-flow obstruction, emphysema, and small airways lesions in the rat. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138, 129–135.
- Zugeman C. (1985) Contact dermatitis to yellow iron oxide. *Contact Dermatitis* 13(2), 107–109. [<http://echa.europa.eu/pl/substance-information/-/substanceinfo/100.013.889>].

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO PRACY W NARAŻENIU NA TLENKI ŻELAZA

dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA
e-mail: martaz@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki oczu.
Badania pomocnicze: zdjęcie RTG klatki piersiowej, spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki oczu.
Badania pomocnicze: zdjęcie RTG klatki piersiowej, spirometria, w zależności od wskazań badanie dermatologiczne i testy alergiczne.
Częstotliwość badań okresowych: ogólne badanie co 2 lata, pierwsze okresowe badanie RTG klatki piersiowej po 4 latach pracy, następne co 4 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki oczu.

Badania pomocnicze: zdjęcie RTG klatki piersiowej, spirometria, w zależności od wskazań badanie dermatologiczne, testy alergiczne.

Narządy (układy) krytyczne

Narządem krytycznym w narażeniu na tlenki żelaza jest układ oddechowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia: astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc i choroby przebiegające ze zwłóknieniem tkanki płucnej.

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, a także ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

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