

# Związki chromu(VI) – w przeliczeniu na Cr(VI)

Dokumentacja proponowanych  
dopuszczalnych wielkości narażenia  
zawodowego<sup>1,2</sup>

Chromium(VI) compounds – as Cr(VI)  
Documentation of proposed values of occupational  
exposure limits (OELs)

---

dr JOLANTA SKOWROŃ  
e-mail: josko@ciop.pl  
Centralny Instytut Ochrony Pracy –  
Państwowy Instytut Badawczy  
00-701 Warszawa  
ul. Czerniakowska 16  
mgr inż. KATARZYNA KONIECZKO  
e-mail: konieczko@imp.lodz.pl  
Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	0,01 mg/m <sup>3</sup>
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.06.2014 r.  
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 2.04.2015 r.

**Słowa kluczowe:** związki chromu(VI), rakotwórczość, ocena ryzyka, wartość NDS.  
**Keywords:** chromium(VI) compounds, carcinogenicity, risk assessment, MAK.

<sup>1</sup> Wartość NDS związków chromu(VI) została dnia 2.04.2015 r. przyjęta podczas 78. posiedzenia Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i została przedłożona ministrowi właściwemu do spraw pracy (wniosek nr 94) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

<sup>2</sup> 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.  
Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

## Streszczenie

Związki chromu(VI) to grupa substancji zawierających chrom sześciowartościowy, czyli na +6 stopniu utlenienia – Cr(VI). Związki chromu(VI) są środkami silnie utleniającymi. W środowisku naturalnym związki chromu(VI) łatwo ulegają redukcji przez materię organiczną do związków chromu(III), (chrom na +3 stopniu utlenienia). Związki chromu(VI) uwolnione do środowiska ze źródeł antropogenicznych mogą zalegać w wodzie lub glebie, gdzie znajdują się niewielkie ilości materii organicznej.

Związki chromu(VI) znalazły zastosowanie głównie w: powlekanii metali (chromowaniu), produkcji barwników, inhibitorów korozji, materiałów ogniotrwałych, garbników, a także w różnych syntezach chemicznych oraz produkcji środków konserwujących drewno.

Ludzie mogą być narażeni na związki chromu(VI) przez: wodę do picia, kontakt z glebą lub innymi mediami zanieczyszczonymi tymi związkami, a w środowisku pracy drogami: inhalacyjną, pokarmową i przez skórę.

Powtarzający się kontakt pyłów chromu(VI) ze skórą może być przyczyną wypryskowego zapalenia skóry z obrzękiem. Kontakt skóry z roztworami wodnymi chromianów(VI) może powodować uszkodzenia, znane jako dziury chromowe lub owrzodzenia chromowe, powstające głównie w miejscach, gdzie naskórek jest uszkodzony. Zmiany te występują głównie na: palcach, kostkach dłoni oraz przedramionach. Charakterystyczne dziury chromowe powstają wskutek gromadzenia grudek chromu(VI) wokół owrzodzenia. Owrzodzenia mogą wnikać głęboko w tkanki miękkie lub stać się miejscami wtórnego zakażenia, ale nie są przyczyną nowotworów skóry. Aerozole związków chromu(VI) mogą: działać drażniąco na spojówki oczu, powodować owrzodzenie nosa i perforację przegrody nosowej oraz zapalenie dziąseł i przyzębia. Podczas narażenia drogą inhalacyjną związki chromu(VI) mogą być przyczyną uczulenia dróg oddechowych (astmy). Na podstawie wyników niektórych badań wykazano, że długotrwałe narażenie na małe dawki/stężenia związków chromu(VI) może być przyczyną odwracalnego uszkodzenia kanalików nerkowych oraz zaburzenia czynności wątroby. Niektóre z tych związków, np. dichromian(VI) potasu czy tritlenek chromu, działają żrąco lub drażniąco na błony śluzowe układu pokarmowego. Połknięcie dużej dawki chromianów(VI) może być przyczyną zapaści sercowo-naczyniowej i zgonu. Związki chromu(VI) po przyjęciu drogą doustną (pokarmową) działają

na układ krwiotwórczy lub powodują zmiany w morfologii krwi.

Długotrwałe zawodowe narażenie na związki chromu(VI) zwiększa ryzyko wystąpienia raka: płuc, jamy nosowej i zatok. Okres latencji wystąpienia raka płuc u pracowników narażonych zawodowo na związki chromu(VI) wynosi około 20 lat.

Międzynarodowa Organizacja Badań nad Rakiem (IARC, International Agency for Research on Cancer) zaliczyła związki chromu(VI) do grupy 1. czynników rakotwórczych dla ludzi, gdyż istnieje wystarczający dowód rakotwórczości tych związków u ludzi. Również Unia Europejska (UE), Agencja Ochrony Środowiska (EPA, Environmental Protection Agency) i Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) zaliczyły związki chromu(VI) do rakotwórczych dla ludzi.

Związki chromu(VI) w badaniach w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* powodowały: uszkodzenia DNA, mutację genów, zaburzenia częstości wymian chromatyd siostrzanych oraz aberracje chromosomowe.

W Polsce, w latach 2005-2012, na podstawie informacji przesłanych do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi, najbardziej powszechnie był stosowany dichromian(VI) potasu. W ostatnich dwóch latach związek ten zgłaszało rocznie około 400 zakładów pracy, a liczba osób narażonych przekraczała 4 tysiące. Ponad tysiąc narażonych osób zgłoszono również w przypadkach: tlenku chromu(VI), chromianu(VI) potasu oraz innych związków chromu(VI) nieujętych we wspomnianym wykazie substancji. Zdecydowaną większość zgłoszonych do rejestru stanowisk pracy, na których występują związki chromu(VI), stanowiły stanowiska laboratoryjne (w latach 2011-2012 ponad 75%). Ponad 10% stanowiły stanowiska pracy związane z galwanizacją lub trawieniem powierzchni, a około 4% stanowiska spawaczy.

W 2011 r. przekroczenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) chromianów(VI) i dichromianów(VI) zgłosiło do rejestru 11 zakładów pracy. Ponadnormatywne stężenia odnotowano na 12 stanowiskach pracy, na których było narażonych łącznie 60 osób. Na 7 stanowiskach związanych z galwanizacją było zatrudnionych łącznie 17 osób, a stężenia chromu wynosiły  $0,11 \div 0,96 \text{ mg/m}^3$ . Na 2 stanowiskach pracy spa-

waczy (12 osób narażonych) stężenie wynosiło 0,22 i 0,27 mg/m<sup>3</sup>, a 14 osób było zatrudnionych na stanowisku pracy związanym z produkcją farb zawierających pigmenty chromowe, na którym stężenie chromu wynosiło 0,21 mg/m<sup>3</sup>, 12 osób było zatrudnionych w oczyszczalni ścieków – zmierzone stężenie chromu wynosiło 0,21 mg/m<sup>3</sup>, a 1 zgłoszona osoba pracowała na stanowisku laboratoryjnym, na którym stężenie chromu wynosiło 0,18 mg/m<sup>3</sup>. W zakładach pracy objętych nadzorem Głównego Inspektora Sanitarnego w latach 2008-2012 nie stwierdzono ponadnormatywnych stężeń chromianów(VI) i dichromianów(VI).

Za skutek krytyczny działania związków chromu(VI) przyjęto działanie rakotwórcze na płuca. Za podstawę ustalenia wartości NDS przyjęto ocenę ryzyka wzrostu liczby przypadków raka płuca w grupie 1000 pracowników zawodowo narażonych na związki chromu(VI) przez cały czas pracy zawodowej i obserwowanych do 85. roku życia. Zaproponowano przyjęcie wartości NDS dla związków chromu(VI) – w przeliczeniu na chrom(VI) – wynoszącej 0,01 mg Cr(VI)/m<sup>3</sup>, przy której liczba dodatkowych przypadków raka płuca wyniesie 1 ÷ 6 na 1000 osób zatrudnionych w tych warunkach przez cały okres aktywności zawodowej. Na podstawie proponowanych w różnych opracowaniach szacunków ryzyka działania rakotwórczego związków chromu(VI) nie jest możliwe rozróżnienie między związkami chromu(VI): rozpuszczalnymi słabo, bardzo słabo lub nierozpuszczalnymi. Jednak na podstawie dostępnych dowodów, choć niekompletnych, można przypuszczać, że słabo rozpuszczalne związki chromu(VI) powodują mniejsze ryzyko nowotworów płuca, choć rozmiaru tego ograniczenia nie można określić ilościowo.

Zaproponowana wartość NDS 0,01 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> zabezpieczy pracowników również przed działaniem drażniącym związków chromu(VI) obecnych w powietrzu środowiska pracy, w związku z czym nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego

(NDSCh). Zrezygnowano również z ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia związków chromu(VI) w materiale biologicznym (DSB). Dotychczasowa wartość DSB dotyczyła jedynie ograniczonego narażenia na związki chromu(VI) rozpuszczalne w wodzie, występujące w dymach, a więc nie była wskaźnikiem uniwersalnym.

Zaproponowane normatywy zastąpią obowiązujące wartości stężeń dla substancji ujętych obecnie w pozycjach wykazu: „chromiany(VI) i dichromiany(VI)” oraz „chlorek chromylu”.

Proponuje się następujące oznakowanie związków chromu(VI): Carc<sup>3</sup>, Muta<sup>3</sup>, Repro. (Ft)<sup>3</sup>, C(r-r)<sup>3</sup>, P<sup>3</sup> i A<sup>3</sup>.

Ze względu na działanie rakotwórcze związków chromu(VI) nie ustalono w SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limit Values) wartości OEL (*occupational exposure limit*), tylko dokonano oceny ryzyka wystąpienia raka płuca u pracowników zawodowo narażonych na związki chromu(VI) na podstawie zbiorczych danych. W Komitecie Doradczym ds. Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy UE (ACSH, Advisory Committee on Health and Safety at Work) została wstępnie przyjęta propozycja wartości wiążącej (BOELV, *binding occupational exposure limit value*) dla chromu(VI) na poziomie 0,025 mg/m<sup>3</sup>. W uzasadnieniu podano, że jest to wartość wyjściowa do zmniejszenia wartości dopuszczalnej dla chromu(VI) do poziomu 0,001 ÷ 0,01 mg/m<sup>3</sup>.

Przyjęcie w Unii Europejskiej wartości wiążącej dla chromu(VI) na poziomie 0,025 mg/m<sup>3</sup> jest nadal związane z dużym ryzykiem wystąpienia u pracowników choroby nowotworowej. Na podstawie dokumentacji SCOEL/SUM/86/2004 narażenie na chrom(VI) o stężeniu 0,025 mg/m<sup>3</sup> jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka płuca u od 2 do 14 pracowników na 1000 zawodowo narażonych na związki chromu(VI). Aby zmniejszyć ryzyko do 4 dodatkowych przypadków raka płuca na 1000 pracowników, narażenie na chrom(VI) powinno być ograniczone do stężenia 0,001 ÷ 0,01 mg/m<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Kategorie: rakotwórczości, mutagenności, działania szkodliwego na rozrodczość oraz działanie: żrące, drażniące lub uczulające dla poszczególnych związków Cr(VI) należy ustalić zgodnie z tabelami 3.1. i 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r. (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r.).

## Summary

Hexavalent chromium compounds are oxidation states in which chromium occurs. Occupational exposure to chromium(VI) compounds may occur in chromate-producing industry, production of ferrochromium alloys and chromium metal, production and welding of stainless steels, metal finishing processes (chromium plating), and manufacturing and using chromium chemicals. These latter include corrosion inhibitors (strontium, calcium, zinc and barium chromates); pigments in paints and metal primers (lead and zinc chromates and molybdenum orange); wood preservatives (sodium and potassium chromates and chromium trioxide); dye mordants, catalyst and leather tanning (ammonium, sodium and potassium chromate). Occupational exposure can be to different hexavalent compounds in different industries and in some industries exposure can be to both trivalent and hexavalent compounds. In Poland in 2005–2012, potassium dichromate (VI) was the most commonly used compound according to information sent to the Central Registry conducted by the Nofer Institute of Occupational Medicine in Łódź, about exposure on substances, preparations, agents or carcinogenic or mutagenic technological processes. Recently this compound was reported annually by about 400 enterprises and there were more than 4000 people exposed. The vast majority of reported workplaces where chromium(VI) compounds occur were the laboratory positions (in 2011–2012 more than 75%). Over 10% of workplaces were associated with electroplating or etching the surface and about 4% with welders. In 2011, 11 factories reported to the Register that they exceeded the MAK value (NDS) for chromate(VI) and dichromates(VI). High concentrations were reported at 12 workplaces where 60 people were exposed. At 7 workplaces related to plating, 17 people were employed and chromium concentrations ranged from 0.11 to 0.96 mg/m<sup>3</sup>, at 2 welding workplaces (12 people were exposed) concentrations were 0.22 and 0.27 mg/m<sup>3</sup>, 14 workers were exposed during the production of paints containing chrome pigments, which chromium concentration was 0.21 mg/m<sup>3</sup>, 12 people were employed in the sewage treatment plant where chromium concentration was 0.21 mg/m<sup>3</sup>, and 1 person worked in a laboratory where

chromium concentration was 0.18 mg/m<sup>3</sup>. In 2008–2012, there were no high MAK concentrations of chromates(VI) and dichromates (VI) in workplaces under the supervision of the GIS.

The health effects associated with occupational exposure to hexavalent chromium compounds are carcinogenicity (especially lung cancer), sensitisation, renal toxicity and irritancy, and corrosivity of the skin, respiratory and gastrointestinal tract.

The IARC classify chromium(VI) compounds to group 1 carcinogen to humans, as there is sufficient evidence of carcinogenicity of these compounds to humans. Also the EU, EPA and WHO classified chromium (VI) as carcinogenic to humans.

The risk assessment of carcinogenicity is based on a summary of 10 studies. It has been estimated that 5–28 excess lung cancers will occur in a group of 1000 male workers, occupationally exposed to 50 µg/m<sup>3</sup> of hexavalent chromium until retirement at age 65. The corresponding number of excess lung cancers has been estimated to be 2–14 for an exposure level of 25 µg/m<sup>3</sup>, 1–6 for an exposure level of 10 µg/m<sup>3</sup>, 0.5–3 for and exposure of 5 µg/m<sup>3</sup> and 0.1–0.6 for an exposure level of 1 µg/m<sup>3</sup>. Proposed in various studies estimations of the risk of carcinogenic chromium(VI) does not distinguish between very poor and insoluble compounds of chromium(VI). However, the available evidence, although incomplete, clearly suggest that poorly soluble Cr(VI) causes lower risk of lung cancer, although the extent of this limitation cannot be quantified.

In 2004, SCOEL did not establish OEL value for chromium(VI) compounds, but it assessed the risk of lung cancer in workers occupationally exposed to chromium(VI) compounds on the basis of aggregated data. The Advisory Committee of Safety and Health (ACSH) pre-accepted proposal of binding (BOELV) chromium(VI) compounds at the level of 0.025 mg/m<sup>3</sup>.

The Expert Group for Chemical Agents has recommended for chromium (VI) compounds – as Cr(VI) MAC value of 0.01 mg Cr (VI)/m<sup>3</sup> while the number of additional cases of lung cancer will be 1 ÷ 6 per 1000 people employed in these conditions for entire working life.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Nazwy chemiczne, synonimy, numery identyfikacyjne (indeksowy, CAS, WE) wybranych związków sześciowartościowego chromu przedstawiono w tabeli 1. (Bielński 1976; ChemIDplus... 2013; ChemNet 2013). Do najważniejszych związków chemicznych zawierających chrom(VI) należą: tlenek chromu(VI), dichlorek ditlenek chromu, zwany zwyczajowo chlorkiem chromyłu oraz sole nieorganiczne – chromia-

ny(VI) i dichromiany(VI). Kwasu chromowego(VI) ani jego oligomerów (tzw. polikwasów chromowych) nie udało się wyodrębnić w stanie czystym, występują one tylko w roztworach wodnych. Jonowi chromu na +6 stopniu utlenienia (Cr<sup>6+</sup>) przypisano numer CAS 18540-29-9 i numer RTECS GB6262000.

Wzory strukturalne: tlenku chromu(VI), dichlorku ditlenku chromu oraz anionów występujących w chromianach(VI) i dichromianach(VI), przedstawiono na rysunku 1.

**Tabela 1.**

**Nazwy chemiczne i synonimy, numery identyfikacyjne oraz wzory chemiczne wybranych związków chromu(VI), (Bielński 1976; ChemIDplus 2013; ChemNet 2013)**

Nazwa chemiczna i synonimy	Numer indeksowy	Numer WE	Numer CAS	Wzór chemiczny
Tlenek chromu(VI) trilitlenek chromu bezwodnik chromowy	024-001-00-0	215-607-8	1333-82-0	CrO <sub>3</sub>
Dichromian(VI) potasu	024-002-00-6	231-906-6	7778-50-9	K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
Dichromian(VI) amonu	024-003-00-1	232-143-1	7789-09-5	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
Dichromian(VI) sodu	024-004-00-7	234-190-3	10588-01-9	Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
Dichlorek ditlenek chromu chlerek chromyłu dichlorek chromyłu tlenochlorek chromu	024-005-00-2	239-056-8	14977-61-8	CrO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
Chromian(VI) potasu	024-006-00-8	232-140-5	7789-00-6	K <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>
Chromian(VI) cynku	024-007-00-3 <sup>a</sup>	236-878-9	13530-65-9	ZnCrO <sub>4</sub>
Chromian(VI) diwodrotlenek dicynku chromian(VI) tlenek dicynku – monohydrat zasadowy chromian cynku	024-007-00-3 <sup>a</sup>	–	15930-94-6	Zn <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub> (OH) <sub>2</sub> ZnCrO <sub>4</sub> · ZnO · H <sub>2</sub> O
Bis(chromian(VI)) wodorotlenek dicynku potasu zasadowy chromian cynku potasu	024-007-00-3 <sup>a</sup>	234-329-8	11103-86-9	KZn <sub>2</sub> (CrO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (OH)
Chromian(VI) wapnia	024-008-00-9	237-366-8	13765-19-0	CaCrO <sub>4</sub>
Chromian(VI) strontu	024-009-00-4	232-142-6	7789-06-2	SrCrO <sub>4</sub>
Chromian(VI) chromu(III)	024-010-00-X	246-356-2	24613-89-6	Cr <sub>2</sub> (CrO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>
Chromian(VI) sodu	024-018-00-3	231-889-5	7775-11-3	Na <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>
Chromian(VI) niklu(II)	028-035-00-7	238-766-5	14721-18-7	NiCrO <sub>4</sub>
Dichromian(VI) niklu(II)	028-047-00-2	239-646-5	15586-38-6	NiCr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>

cd. tab. 1.

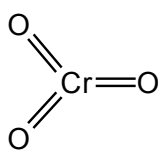
Nazwa chemiczna i synonimy	Numer indeksowy	Numer WE	Numer CAS	Wzór chemiczny
Chromian(VI) ołowiu(II)	082-004-00-2	231-846-0	7758-97-6	PbCrO <sub>4</sub>
Żółty sulfochromian ołowiu C.I. pigment yellow 34 zółcień pigmentowa 34 pigment żółty 34 C.I. 77603	082-009-00-X	215-693-7	1344-37-2	–
Czerwony chromian molibdenian siarczan ołowiu C.I. pigment Red. 104 czerwień pigmentowa 104 pigment czerwony 104 oranż molibdenowy C.I. 77605	082-010-00-5	235-759-9	12656-85-8	PbMoO <sub>4</sub> · PbCrO <sub>4</sub> · PbSO <sub>4</sub> <sup>c</sup>
Chromian(VI) tlenek diłowiu(II) zasadowy oranż chromianu ołowiu C.I. pigment orange 21 oranż pigmentowy 21 C.I. 77601	024-017-00-8 <sup>b</sup>	215-694-2	1344-38-3	PbO · PbCrO <sub>4</sub>
Chromian(VI) baru C.I. pigment yellow 31 zółcień pigmentowa 31 pigment żółty 31 C.I. 77103	–	233-660-5	10294-40-3	BaCrO <sub>4</sub>
Kwas chromowy(VI)	024-017-00-8 <sup>b</sup>	231-801-5	7738-94-5	H <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>
Kwas dichromowy(VI)	024-017-00-8 <sup>b</sup>	236-881-5	13530-68-2	H <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>

Objaśnienia:

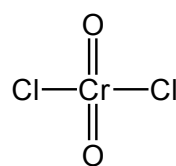
<sup>a</sup> Numer indeksowy obejmuje chromiany(VI) cynku łącznie z chromianem(VI) cynku-potasu.

<sup>b</sup> Numer indeksowy obejmuje związki chromu(VI) z wyjątkiem chromianu(VI) baru i związków wymienionych w innym miejscu wykazu substancji stwarzających zagrożenie.

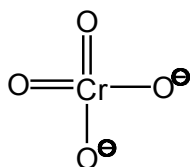
<sup>c</sup> Nieokreślony jednoznacznie skład.



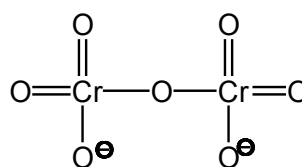
tlenek chromu(VI)



dichlorek ditlenek chromu



anion chromianowy(VI)



anion dichromianowy(VI)

**Rys. 1.** Wzory strukturalne: tlenku chromu(VI), dichloru ditlenku chromu oraz anionów występujących w chromianach(VI) i dichromianach(VI)

Niektóre pigmenty zawierające chrom(VI), prawnie traktowane jako substancje chemiczne, są mieszaninami różnych związków chemicznych, często o zmiennym lub nieokreślonym jednoznacznie składzie, np. czerwony chromian molibdenian siarczan ołowiu lub żółty sulfochromian ołowiu.

W tabelach 2. i 3. zamieszczono zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie związków chromu(VI) zgodnie z tabelami 3.1. i 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie: klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r. (Dz. Urz. WE L 353 z 31.12.2008 r.), zwanego dalej rozporządzeniem CLP. Tabela 2. zawiera obowiązującą od dnia 1.12. 2010 r. klasyfikację i oznakowanie substancji w systemie opartym na systemie GH, czyli globalnie zharmonizowanym systemie klasyfikacji i oznakowania chemikaliów (GHS, *globally harmonized system of classification and labeling of chemicals*) wprowadzonym rozporządzeniem CLP. Tabela 3. zawiera klasyfikację oraz oznakowanie substancji wg kryteriów zawartych w dyrektywie 67/548/EWG. Zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie ustalono w przypadku 16 związków chemicznych zawierających chrom(VI). Pozostałe związki chromu(VI) są objęte zbiorczym numerem indeksowym 024-017-00-8 (z wyjątkiem chromianu(VI) baru).

Wszystkie związki chromu(VI) są zaklasyfikowane jako rakotwórcze – większość została zaliczona do kategorii 1.B wg kryteriów klasyfikacji CLP (wg kryteriów klasyfikacji zawartych w dyrektywie 67/548/EWG była to kategoria 2.) – klasyfikacja ta opiera się przede wszystkim na wynikach badań na zwierzętach. Tlenek chromu(VI), chromiany(VI) cynku oraz chromian(VI) i dichromian(VI) niklu(II) są zaklasyfikowane do kategorii 1.A, czyli do

substancji, dla których dowody rakotwórczości pochodzą przede wszystkim z badań epidemiologicznych. Ze względu na działanie mutagenne na komórki rozrodcze rozpuszczalne związki chromu(VI), (sole metali alkalicznych i amonu, tritlenek chromu) oraz chlorek chromyłu są również zaklasyfikowane do kategorii 1.B, a chromian(VI) niklu(II) do kategorii 2. Większość związków chromu(VI) została zaklasyfikowana jako substancje działające szkodliwie na rozrodczość (zarówno na płodność, jak i na płód), najczęściej do kategorii 1.B.

Związki chromu(VI), z wyjątkiem chromianu(VI) ołowiu(II) i pigmentów o złożonej budowie, są zaklasyfikowane jako substancje działające uczulająco, głównie na skórę, ale w niektórych przypadkach również na drogi oddechowe.

W przypadku klasyfikacji ze względu na toksyczność ostrą oraz działanie żrące/drażniące jest widoczny wpływ rozpuszczalności w wodzie poszczególnych związków chromu(VI). Rozpuszczalne związki chromu są zaklasyfikowane do klasy toksyczności ostrej do różnych kategorii w zależności od drogi podania – jako działające bardzo toksycznie przez drogi oddechowe (kategoria 2.), toksycznie po połknięciu (kategoria 3.) oraz toksycznie lub szkodliwie w kontakcie ze skórą (kategoria 3. lub 4.). Nierozpuszczalne związki chromu(VI) wykazują mniejszą toksyczność ostrą, a w przypadku niektórych z nich w ogóle nie jest wymagana klasyfikacja do tej klasy zagrożenia, natomiast pozostałe są zaklasyfikowane wyłącznie przy podaniu drogą pokarmową do kategorii 4. (działające szkodliwie). Wpływ rozpuszczalności w wodzie na klasyfikację jest również widoczny w przypadku działania żrącego i drażniącego – kryteria klasyfikacji spełniają tylko substancje dobrze rozpuszczalne w wodzie lub ulegające w niej rozkładowi. Tritlenek chromu, chlorek chromyłu i chromian(VI) chromu(III) zaklasyfikowano ze względu na działanie żrące

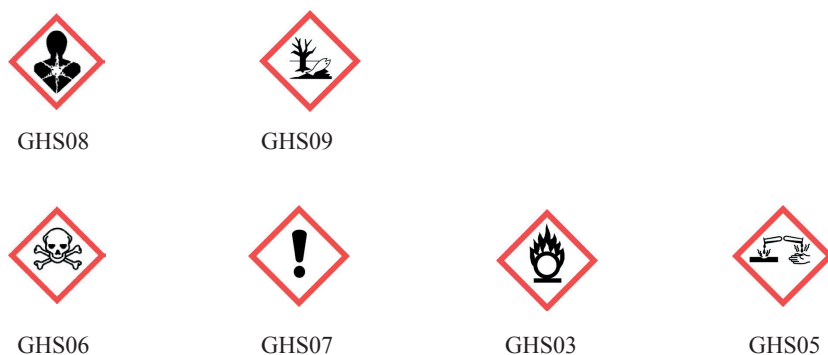
do najwyższej kategorii 1.A, pozostałe rozpuszczalne związki chromu do kategorii 1.B, z wyjątkiem dichromianu(VI) potasu zaklasyfikowanego jedynie jako drażniący (kategoria 2.) na oczy i na skórę oraz ze względu na możliwość podrażnienia dróg oddechowych jako STOT SE kategoria 3. (substancja działająca toksycznie na narządy docelowe – narażenie jednorazowe).

W wyniku powtarzanego narażenia wiele związków chromu(VI) stwarzających zagrożenie, spośród zamieszczonych w wykazie, zostało również zaklasyfikowane jako substancje działające toksycznie na narządy docelowe do kategorii 1. lub 2. (STOT RE 1 lub 2) – nie ma w tym przypadku widocznej zależności od rozpuszczalności tych substancji w wodzie.

Klasyfikacja związków chromu(VI) ze względu na własności fizykochemiczne od-

zwierciedla właściwości utleniające tych substancji – tritlenek chromu i chromian(VI) chromu(III) zostały zaklasyfikowane: jako substancje stałe utleniające kategorii 1., rozpuszczalne w wodzie dichromiany(VI) jako substancje stałe utleniające kategorii 2., a chlorek chromyłu jako substancja ciekła utleniająca kategorii 1. Wszystkie związki chromu(VI) są zaklasyfikowane jako substancje stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego kategorii 1. (działające bardzo toksycznie na organizmy wodne), zarówno ze względu na działanie ostre, jak i przewlekłe (długotrwałe zmiany).

Piktogramy związków chromu(VI) przedstawiono na rysunku 2., a ich objaśnienia zamieszczono w tabeli 2.



**Rys. 2.** Piktogramy stosowane na opakowaniach 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



**Tabela 2.**

**Klasyfikacja i oznakowanie związków chromu(VI) wg kryteriów rozporządzenia CLP (tabela 3.1. załącznika VI do rozporządzenia CLP), (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r.)**

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna oraz nazwy polskie <sup>a</sup>	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie			Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
024-001-00-0	chromium(VI) trioxide tlenek chromu(VI) trinitlenek chromu bezwodnik chromowy	215-607-8	1333-82-0	Ox. Sol. 1 Carc. 1A Muta. 1B Repr. 2 Acute Tox. 2 <sup>b</sup> Acute Tox. 3 <sup>b</sup> Acute Tox. 3 <sup>b</sup> STOT RE 1 Skin Corr. 1A Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H271 H350 H340 H361fd H330 H311 H301 H372 <sup>c</sup> H314 H334 H317 H400 H410	GHS03 GHS06 GHS08 GHS05 GHS09 Dgr	H271 H350 H340 H361f <sup>d</sup> H330 H311 H301 H372 <sup>c</sup> H314 H334 H317 H410		STOT SE 3 H335: C ≥ 1%	
024-002-00-6	potassium dichromate  dichromian(VI) potasu	231-906-6	7778-50-9	Ox. Sol. 2 Carc. 1B Muta. 1B Repr. 1B Acute Tox. 2 <sup>b</sup> Acute Tox. 3 <sup>b</sup> STOT RE 1 Acute Tox. 4 <sup>b</sup> Skin Corr. 1B Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H272 H350 H340 H360FD H330 H301 H372 <sup>c</sup> H312 H314 H334 H317 H400 H410	GHS03 GHS06 GHS08 GHS05 GHS09 Dgr	H272 H350 H340 H360FD H330 H301 H372 <sup>c</sup> H312 H314 H334 H317 H410		STOT SE 3 H335: C ≥ 5%	3
024-003-00-1	ammonium dichromate  dichromian(VI) amonu	232-143-1	7789-09-5	Ox. Sol. 2 <sup>e</sup> Carc. 1B Muta. 1B Repr. 1B Acute Tox. 2 <sup>b</sup> Acute Tox. 3 <sup>b</sup> STOT RE 1 Acute Tox. 4 <sup>b</sup> Skin Corr. 1B Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H272 H350 H340 H360FD H330 H301 H372 <sup>c</sup> H312 H314 H334 H317 H400 H410	GHS03 GHS06 GHS08 GHS05 GHS09 Dgr	H272 H350 H340 H360FD H330 H301 H372 <sup>c</sup> H312 H314 H334 H317 H410		STOT SE 3 H335: C ≥ 5% Resp. Sens. 1 H334: C ≥ 0,2% Skin Sens. 1 H317: C ≥ 0,2%	G 3

cd. tab. 2.

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna oraz nazwy polskie <sup>a</sup>	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie			Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
024-004-00-7	sodium dichromate  dichromian(VI) sodu	234-190-3	10588-01-9	Ox. Sol. 2 Carc. 1B Muta. 1B Repr. 1B Acute Tox. 2 <sup>b</sup> Acute Tox. 3 <sup>b</sup> Acute Tox. 4 <sup>b</sup> STOT RE 1 Skin Corr. 1B Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H272 H350 H340 H360FD H330 H301 H312 H372 <sup>c</sup> H314 H334 H317 H400 H410	GHS03 GHS06 GHS08 GHS05 GHS09 Dgr	H272 H350 H340 H361FD H330 H301 H312 H372 <sup>c</sup> H314 H334 H317 H410	STOT SE 3 H335: C ≥ 5% Resp. Sens. 1 H334: C ≥ 0,2% Skin Sens. 1 H317: C ≥ 0,2%		
024-005-00-2	chromyl dichloride chromic oxychloride  dichlorek ditlenek chromu chlorek chromylu dichlorek chromylu tlenochlorek chromu	239-056-8	14977-61-8	Ox. Liq. 1 Carc. 1B Muta. 1B Skin Corr. 1A Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H271 H350i H340 H314 H317 H400 H410	GHS03 GHS08 GHS05 GHS07 GHS09 Dgr	H271 H350i H340 H314 H317 H410	Skin Corr. 1A H314: C ≥ 10% Skin Corr. 1B H314: 5% ≤ C < 10% Skin Irrit. 2 H315: 0,5% ≤ C < 5% Eye Irrit. 2 H319: 0,5% ≤ C < 5% STOT SE 3 H335: 0,5% ≤ C < 5% Skin Sens. 1 H317: C ≥ 0,5%	T 3	
024-006-00-8	potassium chromate  chromian(VI) potasu	232-140-5	7789-00-6	Carc. 1B Muta. 1B Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H340 H319 H335 H315 H317 H400 H410	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350i H340 H319 H335 H315 H317 H410	Skin Sens. 1 H317: C ≥ 0,5%	3	
024-007-00-3	zinc chromates including zinc potassium chromate  chromiany(VI) cynku łącznie z chromianem(VI) cynku-potasu	–	–	Carc. 1A Acute Tox. 4 <sup>b</sup> Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H302 H317 H400 H410	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350 H302 H317 H410		A	

cd. tab. 2.

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna oraz nazwy polskie <sup>a</sup>	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie			Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
024-008-00-9	calcium chromate  chromian(VI) wapnia	237-366-8	13765-19-0	Carc. 1B Acute Tox. 4 <sup>b</sup> Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H302 H400 H410	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350 H302 H410			
024-009-00-4	strontium chromate  chromian(VI) strontu	232-142-6	7789-06-2	Carc. 1B Acute Tox. 4 <sup>b</sup> Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H302 H400 H410	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350 H302 H410			
024-010-00-X	dichromium tris(chromate) chromium III chromate chromic chromate chromian(VI) chromu(III)	246-356-2	24613-89-6	Ox. Sol. 1 Carc. 1B Skin Corr. 1A Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H271 H350i H314 H317 H400 H410	GHS03 GHS08 GHS05 GHS07 GHS09 Dgr	H271 H350i H314 H317 H410		T	
024-017-00-8	chromium(VI) compounds, with the exception of barium chromate and of compounds specified elsewhere in this annex  związki chromu(VI) z wyjątkiem chromianu(VI) baru i związków wymienionych w innym miejscu wykazu	–	–	Carc. 1B Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H317 H400 H410	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350i H317 H410		A	
024-018-00-3	sodium chromate  chromian(VI) sodu chromian(VI) disodu	231-889-5	7775-11-3	Carc. 1B Muta. 1B Repr. 1B Acute Tox. 2 <sup>b</sup> Acute Tox. 3 <sup>b</sup> STOT RE 1 Acute Tox. 4 <sup>b</sup> Skin Corr. 1B Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H340 H360FD H330 H301 H372 <sup>c</sup> H312 H314 H334 H317 H400 H410	GHS06 GHS08 GHS05 GHS09 Dgr	H350 H340 H360FD H330 H301 H372 <sup>c</sup> H312 H314 H334 H317 H410	Resp. Sens. 1 H334: C ≥ 0,2% Skin Sens. 1 H317: C ≥ 0,2%	3	

cd. tab. 2.

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna oraz nazwy polskie <sup>a</sup>	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie			Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
028-035-00-2	nickel chromate chromian(VI) niklu(II)	238-766-5	14721-18-7	Carc. 1A STOT RE 1 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H372 <sup>c</sup> H334 H317 H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H350i H372 <sup>c</sup> H334 H317 H410			
028-047-00-2	nickel dichromate dichromian(VI) niklu(II)	239-646-5	15586-38-6	Carc. 1A Muta. 2 Repr. 1B STOT RE 1 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350i H341 H360D <sup>d</sup> H372 <sup>c</sup> H334 H317 H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H350i H341 H360D <sup>d</sup> H372 <sup>c</sup> H334 H317 H410	STOT RE 1 H372: C ≥ 1% STOT RE 2 H373: 0,1% ≤ C < 1% Skin Sens. 1 H317: C ≥ 0,01% M = 1		
082-004-00-2	lead chromate chromian(VI) ołowiu(II)	231-846-0	7758-97-6	Carc. 1B Repr. 1A STOT RE 2 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H360Df H373 <sup>c</sup> H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H350 H360Df H373 <sup>c</sup> H410			1
082-009-00-X	lead sulfochromate yellow; C.I. pigment yellow 34 [this substance is identified in the Colour Index by Colour Index Constitution number, C.I. 77603.]  żółty sulfochromian ołowiu; pigment żółty 34; żółcień pigmentowa 34 [substancja ta została wpisana do Colour Index przez Colour Index Constitution pod numerem C.I. 77603.]	215-693-7	1344-37-2	Carc. 1B Repr. 1A STOT RE 2 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H360Df H373 <sup>c</sup> H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H350 H360Df H373 <sup>c</sup> H410			

cd. tab. 2.

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna oraz nazwy polskie <sup>a</sup>	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie			Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
082-010-00-5	lead chromate molybdate sulfate red.; C.I. pigment red. 104 [this substance is identified in the Colour Index by Colour Index Constitution number, C.I. 77605.]  czerwony chromian molibdenian siarczan ołowiu; pigment czerwony 104; czerwień pigmentowa 104 [substancja ta została wpisana do Colour Index przez Colour Constitution pod numerem C.I. 77605.]	235-759-9	12656-85-8	Carc. 1B Repr. 1A STOT RE 2 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H360Df H373 <sup>c</sup> H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H350 H360Df H373 <sup>c</sup> H410			

Objaśnienia:

- <sup>a</sup> Dodatkowo podano nazwę chemiczną w języku polskim (w rozporządzeniu jest zamieszczona wyłącznie nazwa w języku angielskim).  
<sup>b</sup> Minimum klasyfikacji.  
<sup>c</sup> Droga narażenia powinna zostać określona w zwrocie wskazującym rodzaj zagrożenia, jeżeli ostatecznie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia zgodnie z kryteriami określonymi w załączniku I.  
<sup>d</sup> Zharmonizowana klasyfikacja dotyczy tylko wskazanego kierunku działania (na płodność lub na rozwój potomstwa).  
<sup>e</sup> Zagrożenia fizyczne muszą zostać potwierdzone badaniem.

Klasy zagrożenia:

- Ox. Sol. – substancje stałe utleniające.  
 Ox. Liq. – substancje ciekłe utleniające.  
 Carc. – rakotwórczość.  
 Muta. – działanie mutagenne na komórki rozrodcze.  
 Repr. – szkodliwe działanie na rozrodczość.  
 Acute Tox. – toksyczność ostra.  
 STOT SE – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe.  
 STOT RE – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie powtarzane.  
 Skin Corr. – działanie żrące/drażniące na skórę (dot. działania żrącego – kategoria 1.).  
 Skin Irrit. – działanie żrące/drażniące na skórę (dot. działania drażniącego – kategoria 2.).  
 Eye Irrit. – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy (dot. działania drażniącego – kategoria 2.).  
 Resp. Sens. – działanie uczulające na drogi oddechowe lub skórę (dot. działania na drogi oddechowe).  
 Skin Sens. – działanie uczulające na drogi oddechowe lub skórę (dot. działania na skórę).  
 Aquatic Acute – stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego – kategoria ostra.  
 Aquatic Chronic – stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego – kategorie przewlekłe.  
 Zwroty wskazujące rodzaj zagrożenia:  
 H271 – może spowodować pożar lub wybuch; silny utleniacz.  
 H272 – może intensyfikować pożar; utleniacz.  
 H301 – działa toksycznie po połknięciu.  
 H302 – działa szkodliwie po połknięciu.  
 H311 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą.  
 H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.  
 H314 – powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.  
 H315 – działa drażniąco na skórę.  
 H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.  
 H319 – działa drażniąco na oczy.

H330 – wdychanie grozi śmiercią.  
 H334 – może powodować objawy alergii lub astmy lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania.  
 H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.  
 H340 – może powodować wady genetyczne.  
 H341 – podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne.  
 H350 – może powodować raka.  
 H350i – wdychanie może spowodować raka.  
 H360 – może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki.  
 H360D – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.  
 H360DF – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki. Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność.  
 H360FD – może działać szkodliwie na płodność. Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.  
 H361 – podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki.  
 H361f – podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność.  
 H372 – powoduje uszkodzenie narządów.  
 H373 – może powodować uszkodzenie narządów.  
 H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.  
 H410 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.  
 Hasło ostrzegawcze:  
 Dgr – niebezpieczeństwo.

**Tabela 3.**

**Klasyfikacja i oznakowanie związków chromu(VI) wg kryteriów dyrektywy 67/548/EWG wdrożonych rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 10 sierpnia 2012 r. w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji chemicznych i ich mieszanin (DzU 2015, poz. 208, wg tabeli 3.2. załącznika VI do rozporządzenia CLP)**

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna oraz nazwy polskie <sup>a</sup>	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja	Oznakowanie	Stężenia graniczne	Uwagi
024-001-00-0	chromium(VI) trioxide  tlenek chromu(VI) tritolenek chromu bezwodnik chromowy	215- -607-8	1333- -82-0	O; R9 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 3; R62 T+; R26 T; R24/25-48/23 C; R35 R42/43 N; R50-53	O; T+; N R: 45-46-9-24/25- -26-35-42/43- -48/23-62-50/53 S: 53-45-60-61	C; R35: C ≥ 10% C; R34: 5% ≤ C < 10% Xi; R36/37/38: 1% ≤ C < 5%	E
024-002-00-6	potassium dichromate  dichromian(VI) potasu	231- -906-6	7778- -50-9	O; R8 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; R50-53	O; T+; N R: 45-46-60-61-8- -21-25-26-34- -42/43-48/23-50/53 S: 53-45-60-61	C; R34: C ≥ 10% Xi; R36/37/38: 5% ≤ C < 10%	E 3
024-003-00-1	ammonium dichromate  dichromian(VI) amonu	232- -143-1	7789- -09-5	E; R2 O; R8 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; R50-53	E; T+; N R: 45-46-60-61-2- 8-21-25-26-34- -42/43-48/23-50/53 S: 53-45-60-61	C; R34: C ≥ 10% Xi; R36/37/38: 5% ≤ C < 10% R42/43: C ≥ 0,2%	E 3

cd. tab. 3.

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna oraz nazwy polskie <sup>a</sup>	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja	Oznakowanie	Stężenia graniczne	Uwagi
024-004-00-7	sodium dichromate  dichromian(VI) sodu	234- -190-3	10588- -01-9	O; R8 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; R50-53	O; T+; N R: 45-46-60-61-8- -21-25-26-34- -42/43-48/23-50/53 S: 53-45-60-61	C; R34: C ≥ 10% Xi; R36/37/38: 5% ≤ C < 10% R42/43: C ≥ 0,2%	E
024-005-00-2	chromyl dichloride chromic oxychloride  dichlorek ditlenek chromu chlorek chromylu dichlorek chromylu tlenochlorek chromu	239- -056-8	14977- -61-8	O; R8 Carc. Cat. 2; R49 Muta. Cat. 2; R46 C; R35 R43 N; R50-53	O; T; C; N R: 49-46-8- -35-43-50/53 S: 53-45-60-61	C; R35: C ≥ 10% C; R34: 5% ≤ C < 10% Xi; R36/37/38: 0,5% ≤ C < 5% R43: C ≥ 0,5%	3
024-006-00-8	potassium chromate  chromian(VI) potasu	232- -140-5	7789- -00-6	Carc. Cat. 2; R49 Muta. Cat. 2; R46 Xi; R36/37/38 R43 N; R50-53	T; N R: 49-46-36/37/38- -43-50/53 S: 53-45-60-61	R43: C ≥ 0,5%	3
024-007-00-3	zinc chromates including zinc potassium chromate  chromiany(VI) cynku łącznie z chromiane- m(VI) cynku-potasu	–	–	Carc. Cat. 1; R45 Xn; R22 R43 N; R50-53	T; N R: 45-22-43-50/53 S: 53-45-60-61		AE
024-008-00-9	calcium chromate  chromian(VI) wapnia	237- -366-8	13765- -19-0	Carc. Cat. 2; R45 Xn; R22 N; R50-53	NOTA E T; N R: 45-22-50/53 S: 53-45-60-61		E
024-009-00-4	strontium chromate  chromian(VI) strontu	232- -142-6	7789- -06-2	Carc. Cat. 2; R45 Xn; R22 N; R50-53	T; N R: 45-22-50/53 S: 53-45-60-61		E
024-010-00-X	dichromium tris(chromate) chromium III chromate chromic chromate  chromian(VI) chromu(III)	246- -356-2	24613- -89-6	O; R8 Carc. Cat. 2; R45 C; R35 R43 N; R50-53	O; T; C; N R: 45-8-35- -43-50/53 S: 53-45-60-61		

cd. tab. 3.

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna oraz nazwy polskie <sup>a</sup>	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja	Oznakowanie	Stężenia graniczne	Uwagi
024-017-00-8	chromium(VI) compounds, with the exception of barium chromate and of compounds specified elsewhere in this Annex  związki chromu(VI) z wyjątkiem chromianu(VI) baru i związków wymienionych w innym miejscu wykazu	–	–	Carc. Cat. 2; R49 R43 N; R50-53	T; N R: 49-43-50/53 S: 53-45-60-61		A
024-018-00-3	sodium chromate  chromian(VI) sodu chromian(VI) disodu	231-889-5	7775-11-3	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; R50-53	T+; N R: 45-46-60-61-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 S: 53-45-60-61		E 3
028-035-00-2	nickel chromate  chromian(VI) niklu(II)	238-766-5	14721-18-7	Carc. Cat. 1; R49 T; R48/23 R43 N; R50-53	T; N R: 49-42/43-48/23-50/53 S: 53-45-60-61		E
028-047-00-2	nickel dichromate  dichromian(VI) niklu(II)	239-646-5	15586-38-6	Carc. Cat. 1; R49 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 2; R61 T; R48/23 R42/43 N; R50-53	T; N R: 49-61-42/43-48/23-68-50/53 S: 53-45-60-61	T; R48/23: C ≥ 1% Xn; R48/20: 0,1% ≤ C < 1% R43: C ≥ 0,01% N; R50-53: C ≥ 25% N; R51-53: 2,5% ≤ C < 25% R52-53: 0,25% ≤ C < 2,5%	E
082-004-00-2	lead chromate  chromian(VI) ołowiu(II)	231-846-0	7758-97-6	Carc. Cat. 2; R45 Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat. 3; R62 R33 N; R50-53	T; N R: 45-61-33-62-50/53 S: 53-45-60-61		1



cd. tab. 3.

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna oraz nazwy polskie <sup>a</sup>	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja	Oznakowanie	Stężenia graniczne	Uwagi
082-009-00-X	lead sulfochromate yellow; C.I. pigment yellow 34 [this substance is identified in the Colour Index by Colour Index Constitution number C.I. 77603.]  żółty sulfochromian ołowiu; pigment żółty 34; żółcień pigmentowa 34 [substancja ta została wpisana do Colour Index przez Colour Constitution pod numerem C.I. 77603.]	215- -693-7	1344- -37-2	Carc. Cat. 2; R45 Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat. 3; R62 R33 N; R50-53	T; N R: 45-61-33- -62-50/53 S: 53-45-60-61		1
082-010-00-5	lead chromate molybdate sulfate red.; C.I. pigment red. 104 [this substance is identified in the Colour Index by Colour Index Constitution Number C.I. 77605.]  czerwony chromian molibdenian siarczan ołowiu; pigment czerwony 104; czerwień pigmentowa 104 [substancja ta została wpisana do Colour Index przez Colour Constitution pod numerem C.I. 77605.]	235- -759-9	12656- -85-8	Carc. Cat. 2; R45 Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat. 3; R62 R33 N; R50-53	T; N R: 45-61-33- -62-50/53 S: 53-45-60-61		1

Objaśnienia:

<sup>a</sup> Dodatkowo podano nazwę chemiczną w języku polskim (w rozporządzeniu jest zamieszczona wyłącznie nazwa w języku angielskim).

Kategorie zagrożenia:

E – substancja wybuchowa.

O – substancja utleniająca.

T+ – substancja bardzo toksyczna.

T – substancja toksyczna.

Xn – substancja szkodliwa.

C – substancja żrąca.

Xi – substancja drażniąca.

Carc. – substancja rakotwórcza.

Muta. – substancja mutagenna.

Repr. – substancja działająca szkodliwie na rozrodczość.

N – substancja niebezpieczna dla środowiska.

Zwroty wskazujące rodzaj zagrożenia:

R2 – zagrożenie wybuchem wskutek uderzenia, tarcia, kontaktu z ogniem lub innymi źródłami zapłonu.

R8 – kontakt z materiałami zapalnymi może spowodować pożar.

R9 – grozi wybuchem po zmieszaniu z materiałem zapalnym.

R21 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.

R22 – działa szkodliwie po połknięciu.

R24/25 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą i po połknięciu.  
 R25 – działa toksycznie po połknięciu.  
 R26 – działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe.  
 R33 – niebezpieczeństwo kumulacji w organizmie.  
 R34 – powoduje oparzenia.  
 R35 – powoduje poważne oparzenia.  
 R36/37/38 – działa drażniąco na: oczy, drogi oddechowe i skórę.  
 R42/43 – może powodować uczulenie w następstwie narażenia drogą oddechową i w kontakcie ze skórą.  
 R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą.  
 R45 – może powodować raka.  
 R46 – może powodować dziedziczne wady genetyczne.  
 R48/20 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia.  
 R48/23 – działa toksycznie przez drogi oddechowe; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia.  
 R49 – może powodować raka w następstwie narażenia drogą oddechową.  
 R60 – może upośledzać płodność.  
 R61 – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.  
 R62 – możliwe ryzyko upośledzenia płodności.  
 R50 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.  
 R51 – działa toksycznie na organizmy wodne.  
 R52 – działa szkodliwie na organizmy wodne.  
 R53 – może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.  
 R68 – możliwe ryzyko powstania nieodwracalnych zmian w stanie zdrowia.

Znaki ostrzegawcze stosowane na oznakowaniu opakowania i napisy określające ich znaczenie:



Bardzo toksyczny  
 Toksyczny  
 (odpowiednio dla symbolu T+ i T)



Niebezpieczny dla środowiska  
 (odpowiada symbolowi N)

Pozostałe, w zależności od symboli wskazanych w kolumnie „Oznakowanie”:



Żrący  
 (odpowiada symbolowi C)



Wybuchowy  
 (odpowiada symbolowi E)



Utleniający  
 (odpowiada symbolowi O)

## Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne wybranych związków chromu(VI) zamieszczono w tabeli 4. (HSDB 2013; IARC 1990; IUCLID 2013).

Chromiany(VI) i dichromiany(VI) są ciałami stałymi, o budowie krystalicznej i barwach od jasnożółtej do ciemnoczerwonej. Podobnie jak wszystkie związki chemiczne o budowie jonowej charakteryzują się wysokimi temperaturami topnienia. Jedynie w przypadku soli amonowych temperatury topnienia nie przekraczają 200 °C.

Chromian(VI) wapnia i dichromian(VI) sodu tworzą dihydraty. Tlenek chromu(VI) ma również budowę krystaliczną i występuje w postaci ciemnoczerwonych łusek lub granulek o tem-

peraturze topnienia 196 °C. Jedynie dichlorek ditlenek chromu jest w temperaturze pokojowej cieczą lotną o barwie ciemnoczerwonej, uwalniającą brunatne pary. Kwasy chromowy(VI) i dichromowy(VI) oraz pozostałe oligomery kwasu chromowego(VI) występują tylko w roztworach wodnych i nie można ich wyodrębnić. Roztwór wodny kwasu chromowego(VI) ma barwę żółtą, a roztwory oligomerycznych kwasów barwę od pomarańczowej do czerwonej.

Związki chromu(VI) mają zróżnicowaną rozpuszczalność w wodzie. Do jakościowej oceny jest stosowana następująca skala rozpuszczalności związków chromu(VI), (Cross i in. 1997):

- dobrze rozpuszczalne – rozpuszczalność wynosi > 100 g/l

- słabo rozpuszczalne – rozpuszczalność 1 ÷ 100 g/l
- bardzo słabo rozpuszczalne – rozpuszczalność < 1 g/l.

Do dobrze rozpuszczalnych związków chromu(VI) należą sole alkaliczne oraz tritlenek chromu, do bardzo słabo rozpuszczalnych – chromian(VI) baru oraz ołowiu(II). Dichlorek

ditlenek chromu rozkłada się pod wpływem wody z utworzeniem mieszaniny: kwasu chromowego i chlorowodorowego, tlenku chromu(VI), chlorku chromu(III) i chloru.

Związki chromu(VI) mają silne właściwości utleniające. Chrom(VI) ulega redukcji do chromu(III).

**Tabela 4.**

**Właściwości fizykochemiczne wybranych związków chromu(VI), (HSDB 2013; IARC 1990; IUCLID 2013)**

Nazwa substancji i synonimy	Numer CAS	Masa cząsteczkowa	Postać	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Rozpuszczalność
Tlenek chromu(VI), tritlenek chromu, bezwodnik chromowy	1333-82-0	99,99	ciemnoczerwone kryształy w formie łusek lub granulek	196	rozkład w temp. 250 °C	rozpuszczalny w: wodzie (625 g/l w temp. 20 °C; 674,5 g/l w temp. 100 °C), etanolu, eterze dietylowym oraz w kwasach siarkowym(VI) i azotowym(V)
Dichromian(VI) amonu	7789-09-5	252,06	pomarańczowo-czerwone kryształy	170	–	rozpuszczalny w wodzie (308 g/l w temp. 15 °C; 890 g/l w temp. 30 °C) i w etanolu
Dichromian(VI) potasu	7778-50-9	294,19	jasnopomarańczowe lub czerwone kryształy	398	rozkład w temp. 500 °C	rozpuszczalny w wodzie (49 g/l w temp. 20 °C; 1020 g/l w temp. 100 °C)
Dichromian(VI) sodu (dihydrat)	10588-01-9 (7789-12-0)	262,00 (298)	jasnopomarańczowe lub czerwone kryształy	356,7	rozkład w temp. 400 °C	rozpuszczalny w wodzie (2380 g/l w temp. 0 °C; 5080 g/l w temp. 80 °C) i w metanolu (513,2 g/l w temp. 19,4 °C); nie rozpuszcza się w etanolu
Dichromian(VI) niklu(II)	15586-38-6	274,68	b.d.	–	–	b.d.
Chromian(VI) amonu	7788-98-9	152,07	żółte krystaliczne igły	180	–	rozpuszczalny w wodzie (40,5 g/l w temp. 30 °C), rozkłada się w gorącej wodzie, słabo rozpuszczalny w: metanolu, amoniaku i acetonie, nierozpuszczalny w etanolu
Chromian(VI) potasu	7789-00-6	194,20	cytrynowożółte kryształy	968,3	rozkład	rozpuszczalny w wodzie (629 g/l w temp. 20 °C; 792 g/l w temp. 100 °C)
Chromian(VI) sodu	7775-11-3	161,97	żółte kryształy	792	rozkład	rozpuszczalny w wodzie (873 g/l w temp. 0 °C) i w metanolu (3,44 g/l w temp. 25 °C); słabo rozpuszczalny w etanolu

cd. tab. 4.

Nazwa substancji i synonimy	Numer CAS	Masa cząsteczkowa	Postać	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Rozpuszczalność
Chromian(VI) wapnia (dihydrat)	13765-19-0 (10060-08-9)	156,09 (192,10)	żółty krystaliczny proszek	2710 (200 – utrata wody)	–	forma bezwodna jest słabo rozpuszczalna w wodzie i w etanolu, rozpuszcza się w kwasach; forma uwodniona jest rozpuszczalna w: wodzie (163 g/l w temp. 20 °C; 182 g/l w temp. 45 °C), kwasach i etanolu
Chromian(VI) strontu	7789-06-2	203,61	żółty krystaliczny proszek	rozkład	–	słabo rozpuszczalny w: wodzie (1,2 g/l w temp. 15 °C; 30 g/l w temp. 100 °C), rozpuszczalny w kwasach (chlorowodorowym, azotowym(V), octowym)
Chromian(VI) baru, C.I. pigment yellow 31, żółcień pigmentowa 31, pigment żółty 31, C.I.77103	10294-40-3	253,33	żółte kryształy	–	–	bardzo słabo rozpuszczalny w wodzie (0,0044 g/l w temp. 28 °C), rozpuszczalny w kwasach mineralnych
Chromian(VI) cynku	13530-65-9	181,37	cytrynowożółte kryształy	–	–	nierozpuszczalny w zimnej wodzie, rozkłada się w gorącej wodzie, rozpuszczalny w kwasach i w ciepłym amoniaku
Chromian(VI), diwodorotlenek dicynku, chromian(VI) tlenek dicynku, monohydrat zasadowy, chromian cynku	15930-94-6	280,74	drobny żółty proszek	–	–	słabo rozpuszczalny w wodzie; rozpuszczalny w rozcieńczonych kwasach
Bis(chromian(VI)), wodorotlenek dicynku potasu, zasadowy chromian cynku potasu	11103-86-9	418,76	zielonożółty proszek	–	–	b.d.
Chromian(VI) niklu(II)	14721-18-7	174,71	b.d.	–	–	nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w kwasie azotowym(V) i w nadtlenu wodoru
Chromian(VI) ołowiu(II)	7758-97-6	323,18	żółty do pomarańczowego, krystaliczny proszek	844	rozkład	bardzo słabo rozpuszczalny w wodzie (0,58 g/l w temp. 25 °C), rozpuszczalny w większości kwasów (z wyjątkiem octowego) i zasad (z wyjątkiem amoniaku)

cd. tab. 4.

Nazwa substancji i synonimy	Numer CAS	Masa cząsteczkowa	Postać	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Rozpuszczalność
Chromian(VI) chromu(III)	24613-89-6	452,00	b.d.	–	–	rozkłada się w wodzie i w kwasach
Dichlorek ditlenek chromu, chlorek chromyłu, dichlorek chromyłu, tlenochlorek chromu	14977-61-8	154,90	ciemnoczerwona lotna ciecz (prężność par 20 mm Hg w temp. 20 °C)	-96,5	117 °C	rozkłada się w wodzie i w etanolu; rozpuszczalny w wielu rozpuszczalnikach organicznych (eter dietylowy, kwas octowy, tetrachlorometan, chloroform, benzen, nitrobenzen, disiarczek węgla)

Objaśnienia:  
b.d. – brak danych.

## Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

### Otrzymywanie

W środowisku naturalnym związki chromu(VI) występują jedynie w niewielkich ilościach w minerałach.

Na skalę przemysłową są wytwarzane w złożonych procesach technologicznych z chromianu(VI) sodu produkowanego przez prażenie rudy zawierającej chrom(III) – chromitu ( $\text{FeCr}_2\text{O}_4$ ) z węglanem sodu i tlenkiem wapnia w temperaturze  $1100 \div 1200$  °C przy dużym dostępie powietrza. Na przykład: dichromian(VI) sodu otrzymuje się w reakcji chromianu(VI) sodu z kwasem siarkowym(VI), dichromian(VI) potasu w reakcji dichromianu(VI) sodu z chlorkiem potasu, tlenek chromu(VI) w reakcji dichromianu(VI) potasu ze stężonym kwasem siarkowym(VI). Dichlorek ditlenek chromu powstaje podczas ogrzewania chromianu(VI) potasu lub dichromianu(VI) potasu z chlorkiem potasu i stężonym kwasem siarkowym(VI). Chromiany(VI) i dichromiany(VI) innych metali otrzymuje się w reakcjach tlenku chromu(VI) lub chromianów alkalicznych z rozpuszczalnymi związkami odpowiednich metali, np.: cynku, ołowiu,

strontu, baru czy molibdenu (*Bieleński 1976; IARC 1990; SCOEL 2004*).

Związki chromu(VI) można także otrzymywać, utleniając związki chromu(III) silnymi utleniaczami, np. nadtlenkiem wodoru w środowisku alkalicznym. Na skalę przemysłową do regenerowania ługów zawierających chrom(III), pozostałych po utlenianiu barwników organicznych związkami chromu(VI), jest stosowane utlenianie anodowe (*Bieleński 1976*).

Związki chromu(VI) występują jako zanieczyszczenie w cementach. Obecnie, zgodnie z ograniczeniami wprowadzonymi na mocy rozporządzenia REACH (załącznik XVII) w Unii Europejskiej, obowiązuje utrzymywanie ilości rozpuszczalnego chromu(VI) w cementach i mieszaninach zawierających cement poniżej 2 mg/kg w przeliczeniu na ogólną suchą masę cementu (0,0002%). Uzyskuje się to przez dodanie środków redukujących chrom(VI) do chromu(III), np. siarczanu(VI) żelaza(II).

### Zastosowanie

Tlenek chromu(VI) jest stosowany w obróbce powierzchni metalowych w celu zabezpieczenia przed korozją lub w celach dekoracyjnych (chromowanie, anodowanie) jako dodatek do

stali nierdzewnej chromowej, w syntezie chemicznej jako silny środek utleniający i jako katalizator oraz w środkach do ochrony drewna.

Chromiany(VI) i dichromiany(VI) sodu i potasu są surowcami do produkcji innych związków chromu, składnikami środków ochrony drewna. Dichromian(VI) potasu jest powszechnie stosowanym odczynnikiem chemicznym w laboratoriach, ze względu na silne właściwości utleniające, a jego roztwór w stężonym kwasie siarkowym(VI) był stosowany do mycia szkła laboratoryjnego. Chromiany(VI): sodu, potasu i amonu, są także stosowane w barwnikach zaprawowych jako katalizatory, a także w środkach do garbowania skór, chociaż w Unii Europejskiej w garbarniach stosuje się obecnie siarczan(VI) chromu(III). Chromiany(VI): wapnia, strontu i baru, są stosowane m.in. jako: środki antykorozyjne, pigmenty oraz w ogniach galwanicznych. Chromiany metali ciężkich są przede wszystkim stosowane jako pigmenty (IARC 1990; SCOEL 2004).

Należy podkreślić, że ze względu na rakotwórcze działanie związków chromu(VI) Unia Europejska dąży do objęcia ich w przyszłości procedurą uzyskiwania zezwoleń, co w praktyce ograniczy ich stosowanie. Obecnie 15 substancji chemicznych zawierających chrom(VI) jest umieszczonych na liście kandydackiej substancji do włączenia do załącznika XIV do rozporządzenia REACH: tlenek chromu(VI), chromiany(VI) i dichromiany(VI) sodu i potasu, chromiany(VI): strontu, chromu(III), ołowiu(II) i amonu, bis(chromian(VI)) wodorotlenek dicynku potasu, żółcień pigmentowa 34, czerwień pigmentowa 104 oraz kwasy chromowy(VI) i dichromowy(VI) wraz z ich oligomerami (ECHA 2013).

Zastosowanie wybranych związków chromu(VI) przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5.**  
**Zastosowanie wybranych związków chromu(VI), (IARC 1990; SCOEL 2004)**

Nazwa substancji	Zastosowanie
Tlenek chromu(VI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- do obróbki powierzchni metalowych w celu zabezpieczenia przed korozją lub w celach dekoracyjnych (chromowanie powierzchni, anodowanie aluminium)</li> <li>- środek do ochrony drewna</li> <li>- utleniacz stosowany w syntezach organicznych i w produkcji katalizatorów</li> <li>- inhibitor korozji w stopach żelaza (produkcja stali nierdzewnej)</li> </ul>
Chromian(VI) sodu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- surowiec do produkcji innych związków chromu</li> <li>- pigment w farbach i atramentach</li> <li>- w procesach garbowania skóry</li> <li>- w środkach zabezpieczających drewno</li> <li>- w procesach barwienia tekstyliów</li> <li>- katalizator</li> <li>- inhibitor korozji</li> <li>- dodatek do chłodziw olejowych</li> </ul>
Dichromian(VI) sodu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- surowiec do produkcji innych związków chromu</li> </ul>
Chromian(VI) potasu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ograniczone zastosowanie w procesach barwienia w przemyśle włókienniczym</li> </ul>
Dichromian(VI) potasu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- czynnik utleniający (m.in. stosowany jako odczynnik w laboratoriach)</li> <li>- do produkcji pigmentów chromowych i barwników</li> <li>- do produkcji środków zabezpieczających wełnę</li> </ul>

cd. tab. 5.

Nazwa substancji	Zastosowanie
Dichromian(VI) amonu	<ul style="list-style-type: none"> <li>– do produkcji: katalizatorów, alizaryny i związków chromu</li> <li>– do produkcji pigmentów</li> <li>– do oczyszczania olejów</li> <li>– w procesach garbowania skóry</li> <li>– w procesach fotograficznych</li> <li>– w pirotechnice</li> <li>– w litografii i grawerowaniu</li> </ul>
Chromian(VI) wapnia	<ul style="list-style-type: none"> <li>– inhibitor korozji</li> <li>– substancja elektroaktywna (depolaryzator) w ogniach galwanicznych</li> </ul>
Chromian(VI) strontu	<ul style="list-style-type: none"> <li>– do zabezpieczania powierzchni epokspoliamidu i folii winylowej oraz aluminium (stosowany razem z zasadowym chromianem cynku)</li> </ul>
Chromian(VI) baru	<ul style="list-style-type: none"> <li>– środek pirotechniczny</li> <li>– w ogniach wysokotemperaturowych</li> <li>– środek przeciwkorozyjny</li> <li>– pigment do produkcji farb</li> <li>– w przemyśle ceramicznym</li> <li>– do produkcji urządzeń sterujących zapłonem</li> </ul>
Chromian(VI) ołowiu(II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– do produkcji pigmentów stosowanych w farbach do drewna i metalu, gumy, papieru, tworzyw sztucznych, farb drukarskich</li> </ul>
Chromian(VI) diwodrotlenek diłowiu(II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– składnik pigmentów do produkcji farb i powłok antykorozyjnych</li> </ul>
Chromiany(VI) cynku	<ul style="list-style-type: none"> <li>– pigmenty do farb, lakierów, farb olejnych używanych głównie do zabezpieczenia powierzchni przed korozją</li> </ul>
Czerwień pigmentowa 104	<ul style="list-style-type: none"> <li>– pigmenty do barwienia tworzyw sztucznych i farb</li> </ul>

### **Narażenie**

Narażenie na związki chromu(VI) występuje podczas ich produkcji i stosowania, np. w galwanizerniach i w laboratoriach, ale również podczas produkcji stopów metali zawierających chrom i podczas spawania stali nierdzewnej. Należy podkreślić, że na stanowiskach pracy w przemyśle występują często mieszaniny różnych związków chromu, zawierające zarówno chrom(VI), jak i chrom(III).

Informacje o liczbie zakładów pracy, które zgłosiły prace w kontakcie ze związkami chromu(VI), oraz o liczbie osób zawodowo narażonych na poszczególne związki chromu(VI) w Polsce w latach 2005-2012, na podstawie informacji przesłanych do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Muta-

gennym prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi, zestawiono w tabeli 6. (Centralny Rejestr ... 2014).

Najbardziej rozpowszechniony w zakładach pracy był dichromian(VI) potasu – w ostatnich latach zgłaszało go rocznie około 400 zakładów, a liczba narażonych osób zgłaszanych do Centralnego Rejestru przekraczała 4 tysiące. Ponad tysiąc osób zgłoszono również w przypadkach narażenia na: tlenek chromu(VI), chromian(VI) potasu oraz inne związki chromu(VI) nieujęte w obowiązującym w wymienionych latach wykazie substancji o działaniu rakotwórczym lub mutagennym. Zdecydowaną większość zgłoszonych do Centralnego Rejestru stanowisk pracy stanowiły stanowiska laboratoryjne (w latach 2011-2012 ponad 75%) – stanowiska pracy związane z galwanizacją lub trawieniem powierzchni to ponad 10%, a około 4% stanowiska spawaczy.

**Tabela 6.**  
**Występowanie poszczególnych związków chromu(VI) w zakładach pracy w Polsce w latach 2005-2011**  
**oraz liczba osób narażonych na te substancje (Centralny... 2014)**

Nazwa substancji	Numer indeksowy	Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet	Liczba osób narażonych razem
Tritlenek chromu	024-001-00-0	2005	16	211	1488	380	1868
		2006	16	245	1849	512	2361
		2007	16	251	1465	399	1864
		2008	16	249	1996	473	2469
		2009	16	241	1765	489	2254
		2010	16	241	1844	700	2544
		2011	16	232	1703	593	2296
Dichromian(VI) potasu	024-002-00-6	2005	16	277	875	2554	3429
		2006	16	320	1240	3002	4242
		2007	16	368	920	2926	3846
		2008	16	412	1105	3473	4578
		2009	16	417	1215	3525	4740
		2010	16	397	924	3180	4104
		2011	16	430	1100	3170	4270
Dichromian(VI) amonu	024-003-00-1	2005	9	12	107	136	243
		2006	7	10	100	117	217
		2007	9	13	37	50	87
		2008	6	10	77	97	174
		2009	8	10	52	121	173
		2010	9	15	208	314	522
		2011	8	17	125	209	334
Dichromian(VI) sodu	024-004-00-7	2005	14	48	365	236	601
		2006	14	42	350	193	543
		2007	14	58	552	345	897
		2008	14	47	395	190	585
		2009	15	45	388	185	573
		2010	14	53	555	445	1000
		2011	13	48	420	313	733
Dichromian(VI) sodu – dihydrat	024-004-01-4	2005	5	6	43	57	100
		2006	2	2	19	14	33
		2007	4	4	20	7	27
		2008	4	5	35	84	119
		2009	4	4	10	29	39
		2010	6	6	52	92	144
		2011	5	8	49	102	151
Chromian(VI) potasu	024-006-00-8	2005	16	207	387	1829	2216
		2006	16	268	678	2246	2924
		2007	16	330	530	2005	2535
		2008	16	347	645	2628	3273
		2009	16	352	758	2625	3383
		2010	16	347	732	2764	3496
		2011	16	375	556	2734	3290



cd. tab. 6.

Nazwa substancji	Numer indeksowy	Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet	Liczba osób narażonych razem
Chromiany(VI) cynku łącznie z chromianem(VI) cynku-potasu	024-007-00-3	2005	5	5	24	3	27
		2006	4	6	18	4	22
		2007	7	10	45	14	59
		2008	9	10	36	18	54
		2009	9	12	83	32	115
		2010	6	8	30	16	46
		2011	5	5	36	8	44
Chromian(VI) wapnia	024-008-00-9	2005	2	3	5	0	5
		2006	2	2	5	0	5
		2007	3	3	22	2	24
		2008	2	3	22	0	22
		2009	4	7	84	11	95
		2010	3	3	13	0	13
		2011	5	8	30	4	34
Chromian(VI) strontu	024-009-00-4	2005	3	3	25	8	33
		2006	3	3	17	8	25
		2007	6	6	31	7	38
		2008	5	6	51	18	69
		2009	5	7	69	27	96
		2010	4	6	67	8	75
		2011	5	7	23	5	28
Chromian(VI) chromu(III)	024-010-00-X	2005	5	8	62	3	65
		2006	6	16	135	9	144
		2007	7	11	46	3	49
		2008	4	4	54	2	56
		2009	5	7	78	11	89
		2010	5	6	16	3	19
		2011	4	10	51	3	54
Związki chromu (VI) z wyjątkiem chromianu(VI) baru i związków wymienionych w innym miejscu wykazu	024-017-00-8	2005	15	118	1444	838	2282
		2006	16	114	1017	589	1606
		2007	15	128	1208	720	1928
		2008	16	110	1090	687	1777
		2009	15	118	927	435	1362
		2010	15	120	1012	467	1479
		2011	16	143	1124	317	1441
Chromian(VI) sodu	024-018-00-3	2005	11	20	112	45	157
		2006	10	22	245	149	394
		2007	10	26	138	129	267
		2008	11	29	208	237	445
		2009	10	34	329	248	577
		2010	9	20	222	230	452
		2011	11	28	132	155	287
Żółty sulfochromian ołowiu (pigment żółty 34)	082-009-00-X	2010	1	1	14	0	14
		2011	6	7	44	2	46
Czerwony chromian molibdenian siarczan ołowiu (pigment czerwony 104)	082-010-00-5	2010	1	1	14	0	14
		2011	5	7	39	2	41

W 2011 r. przekroczenie wartości NDS zgłosiło do centralnego rejestru 11 zakładów pracy. Ponadnormatywne wartości stężeń odnotowano na: 12 stanowiskach pracy, na których było narażonych łącznie 60 osób, na 7 stanowiskach związanych z galwanizacją było zatrudnionych łącznie 17 osób, a stężenia chromu wynosiły  $0,11 \div 0,96 \text{ mg/m}^3$ , na 2 stanowiskach pracy spawaczy (12 osób narażonych) stężenie wynosiło  $0,22$  lub  $0,27 \text{ mg/m}^3$ , na stanowiskach pracy związanych z produkcją farb zawierających pigmenty chromowe (14 osób narażonych) stężenie chromu wynosiło  $0,21 \text{ mg/m}^3$ , a 12 osób było zatrudnionych w oczyszczalni ścieków – zmierzone stężenie chromu wynosiło  $0,21 \text{ mg/m}^3$ , natomiast 1 osoba pracowała na stanowisku laboratoryjnym, na którym stężenie chromu wynosiło  $0,18 \text{ mg/m}^3$ . Należy podkreślić, że zakłady pracy nie zawsze właściwie oznaczają stężenia chromu(VI), a w wielu przypadkach jest podawane stężenie chromu całkowitego.

*Stanisławska* i in. (2011) ocenili narażenie zawodowe spawaczy spawających stal chromowo-niklową zawierającą 18% chromu przy zastosowaniu różnych technik spawania. Badaniem objęto 14 spawaczy z dwóch zakładów pracy. Średnie ważone stężenia chromu(VI) w strefie oddychania pracowników wynosiły  $0,001 \div 0,02 \text{ mg/m}^3$  (w tym chrom(VI) rozpuszczalny  $0,002 \div 0,02 \text{ mg/m}^3$ , a nierozpuszczalny  $0,001 \div 0,01 \text{ mg/m}^3$ ), podczas gdy wyniki pomiarów średniego stężenia chromu całkowitego wynosiły  $0,002 \div 0,85 \text{ mg/m}^3$ . Najwyższe stężenia chromu(VI) uzyskano przy spawaniu techniką MIG (spawanie drutem w osłonie gazów ochronnych – zawartość chromu w drucie 18,9%), mniejsze przy zastosowaniu technik MMA (ręczne spawanie elektrodą otuloną zawierającą 23% Cr) lub TIG (spawanie elektrodą nietopliwą w osłonie gazów).

Według informacji z ogólnopolskiej bazy danych prowadzonej w Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy oraz informacji uzyskanych z Główniej Inspekcji Sanitarnej, narażenie na chromiany(VI) i dichromiany(VI) występowało w przedsiębiorstwach o następujących numerach Polskiej Klasyfikacji Działalności (PKD):

- 06 – górnictwo ropy naftowej i gazu ziemnego;
- 16 – produkcja wyrobów z drewna oraz korka z wyłączeniem mebli; produkcja wyrobów ze słomy i materiałów używanych do wyplatania;
- 20 – produkcja chemikaliów i wyrobów chemicznych;
- 22 – produkcja wyrobów z gumy i tworzyw sztucznych;
- 23 – produkcja wyrobów z pozostałych mineralnych surowców niemetalicznych;
- 24 – produkcja metali;
- 25 – produkcja metalowych wyrobów gotowych;
- 26 – produkcja komputerów i urządzeń peryferyjnych;
- 27 – produkcja urządzeń elektrycznych;
- 28 – produkcja maszyn i urządzeń, gdzie indziej nie sklasyfikowana;
- 29 – produkcja pojazdów samochodowych;
- 30 – produkcja pozostałego sprzętu transportowego;
- 31 – produkcja mebli;
- 32 – pozostała produkcja wyrobów;
- 33 – naprawa, konserwacja i instalowanie maszyn i urządzeń;
- 35 – wytwarzanie i zaopatrywanie w energię elektryczną, gaz, parę wodną i powietrze do układów klimatyzacyjnych;
- 36 – pobór, uzdatnianie i dostarczanie wody;
- 38 – działalność związana ze zbieraniem, przetwarzaniem i unieszkodliwianiem odpadów;
- 40 – produkcja wojskowych pojazdów bojowych;
- 46 – handel hurtowy z wyłączeniem handlu detalicznego pojazdami samochodowymi;
- 51 – transport lotniczy;
- 85 – edukacja.

W zakładach pracy objętych nadzorem GIS nie stwierdzono w latach 2008-2012 stężeń większych od wartości NDS  $0,1 \text{ mg/m}^3$  oraz NDSC  $0,3 \text{ mg/m}^3$  dla chromianów(VI) i dichromianów(VI), (w przeliczeniu na chrom(VI)). Dokładniejsze dane za lata 2011-2012 przedstawiono w tabeli 7.

**Tabela 7.**

**Zbiorcze zestawienie danych dotyczących narażenia pracowników na chromiany(VI) i dichromiany(VI) (w przeliczeniu na Cr(VI) w latach 2011-2012 w zakładach pracy objętych nadzorem Głównej Inspekcji Sanitarnej)**

Liczba pracowników zatrudnionych w 2011 r. w warunkach:			Liczba pracowników zatrudnionych w 2012 r. w warunkach:		
> 0,1 ÷ 0,5 NDS	> 0,5 ÷ 1 NDS	> NDS	> 0,1 ÷ 0,5 NDS	> 0,5 ÷ 1 NDS	> NDS
728 w tym w: PKD 25 ÷ 110 PKD 85 ÷ 101	64	–	712	34	–

W tabeli 8. zestawiono przypadki stwierdzonych chorób zawodowych spowodowanych narażeniem na chrom i jego związki (poza przypadkami spowodowanymi pyłami metalu) zgłoszone w latach 2003-2012 do wykazu chorób zawodowych prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi. Interpretację danych

utrudnia fakt, że nie rozdzielono narażenia na chrom na różnych stopniach utlenienia. Biorąc pod uwagę, że działanie rakotwórcze wykazują wyłącznie związki chromu(VI), należy przyjąć, że przypadki nowotworów zawodowych były spowodowane narażeniem na chrom(VI).

**Tabela 8.**

**Choroby zawodowe spowodowane narażeniem na chrom i jego związki w Polsce w latach 2003-2012 (Centralny... 2012)**

Nazwa jednostki chorobowej	Liczba przypadków choroby zawodowej	Polska Klasyfikacja Działalności zakładu pracy
Astma	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>– przetwórstwo przemysłowe</li> <li>– handel hurtowy i detaliczny; naprawa pojazdów samochodowych, włączając motocykle</li> <li>– opieka zdrowotna i pomoc społeczna</li> <li>– budownictwo</li> </ul>
Alergiczny nieżyt nosa	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>– przetwórstwo przemysłowe</li> <li>– budownictwo</li> </ul>
Perforacja przegrody nosa	8	<ul style="list-style-type: none"> <li>– przetwórstwo przemysłowe</li> <li>– administracja publiczna i obrona narodowa; obowiązkowe zabezpieczenia społeczne</li> <li>– edukacja</li> </ul>
Nowotwory	42	<ul style="list-style-type: none"> <li>– przetwórstwo przemysłowe</li> <li>– transport i gospodarka magazynowa</li> <li>– działalność profesjonalna, naukowa i techniczna</li> <li>– budownictwo</li> <li>– górnictwo i wydobywanie</li> <li>– rolnictwo</li> <li>– wytwarzanie i zaopatrywanie w: energię elektryczną, gaz, parę wodną, gorącą wodę i powietrze do układów klimatyzacyjnych</li> </ul>

cd. tab. 8.

Nazwa jednostki chorobowej	Liczba przypadków choroby zawodowej	Polska Klasyfikacja Działalności zakładu pracy
Choroby skóry	204	<ul style="list-style-type: none"> <li>– przetwórstwo przemysłowe</li> <li>– budownictwo</li> <li>– handel hurtowy i detaliczny</li> <li>– hotele i restauracje</li> <li>– transport, gospodarka magazynowa i łączność</li> <li>– obsługa nieruchomości</li> <li>– administracja publiczna i obrona narodowa</li> <li>– ochrona zdrowia</li> <li>– rolnictwo</li> <li>– wytwarzanie i zaopatrywanie w: energię elektryczną, gaz, parę wodną i gorącą wodę</li> <li>– działalność usługowa komunalna, społeczna i indywidualna, pozostała</li> </ul>

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne.

#### Działanie ostre i przedłużone

Głównym skutkiem ostrego narażenia inhalacyjnego ludzi na związki chromu(VI) jest ich działanie drażniące na układ oddechowy (duszność, kaszel, łzawienie, kichanie, wyciek z nosa). Zawroty i bóle głowy obserwowano u pojedynczych osób lub w niewielkich grupach pracowników ( $n \leq 5$ ) narażonych na chrom(VI) o dużym stężeniu (wielkości stężeń nie podano).

Narażenie inhalacyjne krótkotrwałe osób wcześniej uczulonych na związki chromu(VI) może być przyczyną astmy oraz objawów zaburzenia oddychania związanych z I typem odpowiedzi alergicznej: zmniejszenie pojemności płuc, zaczerwienienie twarzy, swędzenie w gardle, oddychanie przez nos, kaszel i świszczący oddech (ATSDR 2012).

Do oceny skutków działania ostrego związków chromu(VI) u ludzi kluczowe znaczenie ma ich rozpuszczalność w wodzie. Rozpuszczalne w wodzie związki chromu(VI) działają żrąco na: oczy, błony śluzowe i skórę, powodując owrzodzenia i kontaktowe zapalenie skóry (SCOEL 2004; NIOSH 2013).

W piśmiennictwie istnieje wiele opisów ostrych zatruc chromianami(VI) sodu lub potasu oraz kwasem chromowym(VI) po przypadkowym spożyciu lub po połknięciu substancji w celach samobójczych. Objawy zatrucia obejmują: silne podrażnienie i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego i owrzodzenia), zmiany hematologiczne (obniżona zawartość hemoglobiny, obniżony hematokryt, trombocytopenia, wzrost liczby białych krwinek i retikulocytów), objawy ze strony układu krążenia (obniżenie ciśnienia krwi, arytmia, zapaść sercowo-naczyniowa, wstrząs), kwasicę metaboliczną, ostrą martwicę kanalików nerkowych, niewydolność nerek oraz zgon (Kaufman i in. 1970; Sharma i in. 1978; Ellis i in. 1982; Saryan, Reedy 1988; Van Heerden i in. 1994; Loubieres i in. 1999; Hay i in. 2000).

U pacjentów, którzy przeżyli więcej niż 8 dni po zatruciu, obserwowano martwicę komórek wątroby i martwicę kanalików nerkowych. Na podstawie opisów przypadków zatruc solami zawierającymi chrom(VI) oszacowano dawkę śmiertelną chromu(VI) na poziomie  $50 \div 70$  mg/kg mc. (IARC 1990).

Kwas chromowy(VI) jest bardziej toksyczny – opisano przypadek śmiertelnego zatrucia ko-biety po spożyciu 25 mg Cr(VI)/kg mc. (*Loubie-res* i in. 1999).

Opisano 2 przypadki zgonów w wyniku ob-lania skóry gorącym (> 90 °C), zakwaszonym roztworem rozpuszczalnych chromianów(VI). U pacjentów, oprócz poważnych uszkodzeń skó-ry, obserwowano uszkodzenie nerek (*Fritz* i in. 1960).

Oblanie około 1% skóry roztworem stężone-go kwasu chromowego(VI) spowodowało opa-rzenia i ostrą niewydolność nerek (*Stoner* 1994).

Brak jest badań umożliwiających ocenę za-leżności skutków od wielkości ostrego naraże-nia drogą oddechową na związki chromu(VI).

### Obserwacje kliniczne. Działanie przewlekłe

U osób zawodowo narażonych na związki chro-mu(VI) opisywano:

- skutki związane ze żrącym i drażnią-cym działaniem tych substancji – zmia-ny skórne (owrzodzenia skóry – tzw. „dziury chromowe” występujące głów-nie na dłoniach i przedramionach, kon-taktowe zapalenia skóry) oraz objawy ze strony dróg oddechowych: przewle-kły katar, swędzenie, ból, podrażnienie i owrzodzenie błony śluzowej jamy no-sowej, krwawienia z nosa, perforację przegrody nosowej, pogorszenie para-metrów funkcji płuc
- działanie układowe (zaburzenia funkcji nerek)
- działanie uczulające na skórę (alergic-zne kontaktowe zapalenie skóry) i na drogi oddechowe (astma oskrzelowa), (ATSDR 2012).

Badania osób narażonych zawodowo na związki chromu(VI) prowadzono głównie wśród pracowników zatrudnionych w galwanizerniach i podczas produkcji chromianów(VI). Dostępne

są również badania spawaczy narażonych na chrom(VI) oraz pracowników zatrudnionych przy produkcji stali nierdzewnej.

*Gomes* (1972) odnotował znaczny odsetek pracowników z uszkodzeniami błony śluzowej nosa i/lub skóry, wśród osób zatrudnionych w galwanizerniach w Brazylii. Zmiany te stwierdzono u 263 (86,8%) pracowników spo-śród 303 objętych badaniem, w tym u wszyst-kich 35 osób zatrudnionych przy chromowaniu twardym. U 88 osób zmiany zaobserwowano tylko na skórze, u 175 występowały zarówno na skórze, jak i na błonach śluzowych. Ogółem u 60 ÷ 70% osób podczas narażenia obserwowano: podrażnienie nosa, katar, kichanie, a krwa-wienia z nosa u 30%. U 38,4% pracowników stwierdzono owrzodzenia błony śluzowej nosa, a u 24% – perforację przegrody nosowej. Kaszel lub zwiększone odkrztuszanie wydzieliny wy-stępowały u ponad 50% pracowników, a zmia-ny zabarwienia zębów i uszkodzenia dziąseł u 30%. Autorzy podkreślają, że opisane zmiany stomatologiczne w niektórych przypadkach mo-gły być spowodowane dodatkowym narażeniem na kwas siarkowy(VI). Nie przeprowadzono analizy występowania poszczególnych skutków w zależności od stężenia chromu(VI). Należy jednak podkreślić duże stężenia kwasu chro-mowego(VI) oznaczone na stanowiskach pracy w opisywanym badaniu. Spośród 71 stanowisk pracy, na których były przeprowadzone pomia-ry, jedynie na 35 stanowiskach stężenie kwasu chromowego(VI) nie przekraczało 0,1 mg/m<sup>3</sup>, na 24 było w przedziale 0,11 ÷ 0,2 mg/m<sup>3</sup>, a na pozostałych przekraczało 0,2 mg/m<sup>3</sup>, osiągając maksymalnie wartość 1,4 mg/m<sup>3</sup>. Odsetek sta-nowisk, na których stwierdzono przekroczenie wartości 0,1 mg/m<sup>3</sup>, był największy w przypad-ku twardego chromowania (75%), natomiast przy innych pracach wynosił około 54 ÷ 57%.

*Cohen* i *Kramkowski* (1973) oraz *Cohen* i in. (1974) zbadali 37 pracowników (7 mężczyzn i 30 kobiet) oddziały chromoniklowania w zakła-dzie elektrogalwanizacyjnym. Średnie zmierz-o-ne stężenie chromu(VI) wynosiło 0,0029 mg/m<sup>3</sup>

( $0,00009 \div 0,0091 \text{ mg/m}^3$ ). U 35 osób stwierdzono patologiczne zmiany w błonie śluzowej nosa. U 12 z 37 badanych pracowników owrzodzenia lub perforacje przegrody nosowej wystąpiły już w pierwszym roku pracy.

*Lucas i Kramkowski (1975)* zbadali 11 pracowników narażonych na związki chromu(VI) podczas twardego chromowania. Średni okres zatrudnienia w warunkach narażenia na chrom(VI) wynosił 7,5 roku ( $3 \div 16$  lat). Zmierzone stężenia chromu(VI) w strefie oddychania mieściły się w zakresie  $< 0,001 \div 0,020 \text{ mg/m}^3$  (średnio  $0,004 \text{ mg/m}^3$ ). U 5 osób obserwowano zmiany w błonie śluzowej nosa, u 2 osób – owrzodzenie przegrody nosowej, u 2 osób – blizny świadczące o wcześniejszych owrzodzeniach oraz u 4 osób – perforację przegrody nosowej.

W opisanych badaniach (*Cohen, Kramkowski 1973; Cohen i in. 1974; Lucas, Kramkowski 1975*) autorzy podkreślają, że obserwowane u badanych pracowników skutki narażenia na chrom(VI) były prawdopodobnie wynikiem nieprzestrzegania podstawowych zasad higieny. Obserwowane zmiany mogły być spowodowane dotykiem nosa zanieczyszczonymi rękoma, a nie zawartością chromu(VI) w powietrzu środowiska pracy.

*Lindberg i Hedenstierna (1983)* przeprowadzili badanie przekrojowe 43 osób narażonych na tritlenek chromu w procesie galwanizacji chromem (37 mężczyzn, 6 kobiet). Średni okres zatrudnienia w narażeniu na chrom(VI) wynosił 2,5 roku ( $0,2 \text{ roku} \div 23,6$  lat). Pomiarzy stężeń chromu(VI) na stanowiskach pracy zostały wykonane w trakcie badania. Na podstawie wyników badanych pracowników podzielono na 2 grupy:

- „małe” narażenie – 19 osób (średnie stężenie chromu(VI) w ciągu zmiany roboczej  $< 0,002 \text{ mg/m}^3$ )
- „duże” narażenie – 24 osoby (średnie stężenie chromu (VI) w ciągu zmiany roboczej  $0,002 \div 0,020 \text{ mg/ m}^3$ ).

W badaniu kwestionariuszowym, oceniającym subiektywne odczucia pracowników związane z układem oddechowym, ciągły katar i niedrożność nosa zgłosiło 4/19 osób w grupie charakteryzującej się mniejszym narażeniem (przy czym żadna osoba narażona na chrom(VI) o stężeniu  $< 0,001 \text{ mg/m}^3$  nie zgłosiła objawów) i 11/24 osoby w grupie o dużym narażeniu. Przeprowadzono badania stanu błony śluzowej jamy nosowej i gardła (grupę kontrolną stanowiło 19 osób zatrudnionych w biurze) oraz parametrów funkcji płuc (grupę kontrolną stanowiło 119 mechaników samochodowych). Istotnie statystycznie różnice odnotowano w grupie o dużym narażeniu: zanik błony śluzowej nosa u 8/24 osób (w grupie kontrolnej 0/19,  $p < 0,05$ ), owrzodzenia błony śluzowej nosa lub perforację przegrody nosowej odpowiednio u 8 i 5 osób, w tym u 2 osób odnotowano obydwa wymienione skutki ( $p < 0,01$ ). Wykazano, w wyniku dokładniejszej oceny narażenia podczas zmiany, że wśród badanych, 14 osób było narażonych na duże stężenia pikowe chromu(VI) w pobliżu wani galwanizerskich ( $0,02 \div 0,046 \text{ mg/m}^3$ ). Owrzodzenia błony śluzowej nosa lub perforacja przegrody nosowej (łącznie u 11 osób) występowały wyłącznie w tej grupie pracowników. W grupie osób o dużym narażeniu odnotowano niewielkie i odwracalne zmiany parametrów funkcji płuc (natężonej pojemności życiowej FVC, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej  $FEV_1$ , natężonego przepływu wydechowego  $FEF_{25-75}$ ) podczas tygodnia roboczego (czwartek po południu vs. poniedziałek rano), (*Lindberg, Hedenstierna 1983*).

Wśród 2869 spawaczy zatrudnionych w koreańskiej stoczni, poddanych badaniom okresowym w latach 1997-2000, odnotowano 11 przypadków perforacji przegrody nosowej oraz 51 przypadków owrzodzeń nosa. Określenie stężeń chromu(VI), przy którym wystąpiły te zmiany, nie było możliwe. Autorom były dostępne jedynie wyniki pomiarów stężeń chromu całkowitego przeprowadzane w środowisku pracy w latach 1991-2000. Maksymalne zmierzone stężenie

chromu całkowitego wynosiło 0,509 mg/m<sup>3</sup>, a średnie stężenia obliczone dla poszczególnych lat kalendarzowych – 0,002 ÷ 0,025 mg/m<sup>3</sup> (na podstawie 21 ÷ 111 pomiarów w roku), przy czym nie prowadzono pomiarów na stanowiskach spawania stali nierdzewnej. Dodatkowo, w trakcie przeprowadzania badania wykonano pomiary chromu(VI) na 5 stanowiskach pracy, na których pracownicy, u których stwierdzono perforację przegrody nosowej, byli zatrudnieni w ostatnim czasie (spawanie w osłonie CO<sub>2</sub>) oraz na jednym stanowisku spawania stali nierdzewnej. Średnie stężenia chromu(VI) w czasie zmiany roboczej podczas spawania w osłonie CO<sub>2</sub> wynosiły 0,0012 ÷ 0,0028 mg/m<sup>3</sup>, a maksymalne – 0,005 mg/m<sup>3</sup>, podczas gdy na stanowisku spawania stali nierdzewnej stężenia chromu były znacznie większe i wynosiły – średnie 0,22 mg/m<sup>3</sup> i maksymalne 0,34 mg/m<sup>3</sup> (Lee i in. 2002).

W badaniu klinicznym 29 osób zatrudnionych przy wytopie stali i narażonych na chrom(VI) nie wykazano przypadków: zmian zanikowych lub owrzodzeń błony śluzowej nosa, perforacji przegrody nosowej ani zmian nowotworowych. Stężenie chromu(VI) zmierzone na tym stanowisku pracy w 1987 r. wynosiło 0,0005 mg/m<sup>3</sup>, a według pomiarów z 1999 r. – 0,0003 mg/m<sup>3</sup> (Huvinen i in. 2002a).

Liu i in. (1998) zbadali 178 osób zatrudnionych w galwanizerniach, w celu oceny potencjalnej dysfunkcji nerek. W moczu oznaczano 4 biomarkery funkcji nerek – *N*-acetylo-β-D-glukozamidazę (NAG), β<sub>2</sub>-mikroglobulinę, białko całkowite i mikroalbuminę. Pracowników podzielono na 3 grupy, w zależności od wykonywanej pracy: 34 osoby były zatrudnione przy twardym chromowaniu, 98 przy chromoniklowaniu galwanicznym oraz 46 przy anodowaniu aluminium. Stężenia chromu(VI) w powietrzu dla tych trzech grup pracowników wynosiły odpowiednio: 0,0042; 0,00058 i 0,00043 mg/m<sup>3</sup>, a stężenia chromu w moczu: 2,44; 0,31 i 0,09 μg/g kreatyniny (dodatnia korelacja  $r = 0,54$ ;  $p < 0,01$ ). Największą aktywność NAG oznaczono rów-

nież w grupie zatrudnionych przy twardym chromowaniu (średnio 4,9 IU/g kreatyniny), podczas gdy w pozostałych grupach odpowiednio: 3,4 i 2,9. Liczba przypadków podwyższonego poziomu NAG (> 7 IU/g kreatyniny) była także istotnie większa w tej grupie (23,5%) niż w pozostałych grupach (7,1 i 8,7%). Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach pozostałych badanych biomarkerów.

Lindberg i Vesterberg (1983b) przeprowadzili badanie obecności białka w moczu u 24 galwanizatorów narażonych na chrom(VI) o stężeniu 0,002 ÷ 0,02 mg/m<sup>3</sup> (średnio 0,006 mg/m<sup>3</sup>) oraz u 27 osób zatrudnionych wcześniej na analogicznych stanowiskach pracy. W drugiej badanej grupie nie określono poziomów narażenia, jednak prawdopodobnie były one większe niż w pierwszej grupie. Wyniki odniesiono do 37 osób nienarażonych. W grupie pracowników wówczas zatrudnionych w galwanizerni stwierdzono statystycznie istotny, w odniesieniu do grupy kontrolnej ( $p = 0,045$ ), a także zależny od narażenia wzrost stężenia β<sub>2</sub>-mikroglobuliny w moczu jako wskaźnika nefrotoksyczności. Przypadki wzrostu stężenia β<sub>2</sub>-mikroglobuliny powyżej 30 mg/l wystąpiły w grupie osób narażonych na chrom(VI) o stężeniu 0,004 ÷ 0,02 mg/m<sup>3</sup>. W badanej grupie osób wcześniej narażonych na chrom(VI) nie odnotowano zwiększonego wydalania ani β<sub>2</sub>-mikroglobuliny, ani albuminy, co autorzy uznali za dowód na odwracalny charakter uszkodzenia nerek w przypadku zawodowego narażenia na chrom(VI).

Ocenę uszkodzenia nerek przeprowadzono u 84 mężczyzn i 38 kobiet zatrudnionych przy produkcji żelazochromu, narażonych na rozpuszczalne związki chromu(VI). Średni okres zatrudnienia wynosił 12 lat w przypadku mężczyzn oraz 11,5 w przypadku kobiet. Badano następujące parametry: zawartość chromu w moczu (μg/g kreatyniny), aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP), gamma-glutamylotranspeptydazy (γ-GT), aminotransferaz asparaginianowej (GOT) i alaninowej (GPT), dehydrogenazy mleczanowej (LDH), *N*-acetylo-β-

-D-glukozydazy (NAG), stężenie białka całkowitego (TPR) i beta-2-mikroglobuliny ( $\beta_2$ -MG). Zawartość chromu w moczu w grupie badanej wynosiła średnio 10,42  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny i była 1,8 razy większa (różnica istotna statystycznie  $p < 0,01$ ) niż w grupie kontrolnej (42 mężczyzn i 20 kobiet zatrudnionych w tej samej fabryce). Również aktywność  $\gamma$ -GT i NAG były istotnie większe w grupie badanej ( $p < 0,01$ ). Istotne różnice w aktywności enzymów zaobserwowano przy stężeniu chromu (VI) w moczu  $> 15 \mu\text{g/g}$  kreatyniny (wzrost aktywności:  $\gamma$ -GT, LDH i NAG), a w grupie pracowników, u których zawartość chromu (VI) przekraczała 45  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny, wzrost aktywności:  $\gamma$ -GT, NAG, ALP, GOT i LDH. Aktywność:  $\gamma$ -GT, GOT i NAG (odpowiednio:  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ) była istotnie podwyższona u pracowników zatrudnionych powyżej 10 lat. U pracowników zatrudnionych poniżej 10 lat nie było istotnych zmian w aktywnościach badanych enzymów, pomimo statystycznie istotnego wzrostu zawartości chromu w moczu w odniesieniu do grupy kontrolnej. Uzyskane wyniki stanowią potwierdzenie uszkodzenia nerek (kanalików proksymalnych) w wyniku narażenia przewlekłego na związki chromu (VI), choć autorzy podkreślili, że nie udało się otrzymać jednoznacznej zależności dawka-odpowiedź ani zależności skutku od czasu narażenia. Stężenie 15  $\mu\text{g Cr/g}$  kreatyniny przyjęli za stężenie progowe działania nefrotoksycznego (Wang i in. 1994).

Saner i in. (1984) nie zaobserwowali wzrostu stężenia białek w moczu pracowników garbarni, pomimo że jednocześnie u pracowników stwierdzono istotny wzrost: stężenia chromu w moczu, wskaźnika zawartości chromu/mg kreatyniny, ilości wydalanego chromu z moczem i stężenia chromu oznaczonego we włosach. Zbadano 34 pracowników – 18 osób zatrudnionych bezpośrednio przy pracach ze związkami chromu (VI) oraz 16 osób zatrudnionych w tym samym zakładzie pracy, ale w innych działach. Dodatkową grupę kontrolną stanowiło 12 osób spoza badanego zakładu pracy.

Statystycznie istotny ( $p < 0,001$ ) wzrost wymienionych parametrów odnotowano w obu grupach pracowników w odniesieniu do grupy osób niezatrudnionych w garbarni, ale również różnica była istotna statystycznie ( $p < 0,01$ ) między osobami zatrudnionymi w narażeniu na związki chromu (VI) i w pozostałych działach garbarni (z wyjątkiem zawartości chromu we włosach). Nie przeprowadzono pomiarów stężenia chromu (VI) w środowisku pracy, jednak na podstawie zawartości chromu w moczu pracowników garbarni (średnio, odpowiednio: 6,6 i 2,3  $\text{ng/ml}$  oraz 5,6 i 1,9  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny w opisanych grupach pracowników) wykazano, że stężenia chromu (VI) w garbarni były mniejsze niż w opisanej galwanizerni.

U 17 spawaczy stali nierdzewnej (okres zatrudnienia 7 ÷ 41 lat, średnio 20 lat) stwierdzono wyższy poziom chromu w moczu niż w grupie kontrolnej 17 osób nienarażonych na chrom (VI), (mediana 10,5  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny w moczu badanych osób vs. 0,7  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny w grupie kontrolnej,  $p < 0,001$ ). W celu oceny uszkodzenia kanalików lub kłębuszków nerkowych u narażonych pracowników, zbadano: stężenia lizozymu i  $\beta_2$ -mikroglobuliny w moczu, aktywność  $\beta$ -heksozamidazy oraz klirens albuminy. Nie zaobserwowano istotnych zmian w badanych parametrach w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (Littorin i in. 1984). Wyniki opisanych badań zestawiono w tabeli 9.

Związki chromu (VI) działają uczulająco w kontakcie ze skórą. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry opisano jako skutek narażenia zawodowego na chrom (VI) zawarty w takich produktach, jak: metale galwanizowane chromem, cement, garbowana skóra, barwniki, farby, środki ochrony drewna, środki antykorozyjne, uszczelniacze, oleje i smary oraz dymy spawalnicze. Wyprysk alergiczny występował najczęściej na skórze: dłoni, przedramion i szyi.

Na podstawie testów skórnych potwierdzono, że czynnikiem uczulającym były chromiany (VI), (Chen i in. 2008; CSTE 2002; Engel, Calnan 1963; Fregert i in. 1970; Handley, Burrows 1994; Samosen i in. 1982; NIOSH 2013).



**Tabela 9.**  
**Skutki przewlekłego narażenia pracowników na związki chromu(VI)**

Grupa osób narażonych, czas narażenia	Stężenie Cr(VI)	Układ, narząd, obserwowane skutki	Piśmiennictwo
29 osób zatrudnionych przy wytopie stali, czas narażenia > 8 lat	0,0003 ÷ 0,0005 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup>	nie stwierdzono: owrzodzeń błony śluzowej nosa, perforacji przegrody nosowej i zmian nowotworowych	Huvinen i in. 2002b
43 osoby zatrudnione przy chromowaniu, czas zatrudnienia 0,2 ÷ 23,6 lat, średnio 2,5 roku, kontrola – 19 pracowników biurowych	< 0,002 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup>	układ oddechowy – niewielkie zmiany błony śluzowej przegrody nosowej ( <i>smearly and crusty mucosa</i> ) u 11/19 osób ( $p < 0,05$ ), zmiany zanikowe u 4/19 osób	Lindberg, Hedenstierna 1983
43 osoby zatrudnione przy chromowaniu, czas zatrudnienia 0,2 ÷ 23,6 lat, średnio 2,5 roku, kontrola – 19 pracowników biurowych	0,001 ÷ < 0,002 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup>	układ oddechowy – subiektywne odczucie podrażnienia błony śluzowej nosa u 4/19 osób	Lindberg, Hedenstierna 1983
43 osoby zatrudnione przy chromowaniu, czas zatrudnienia 0,2 ÷ 23,6 lat, średnio 2,5 roku, kontrola – 19 pracowników biurowych/ 119 pracowników samochodowych	> 0,002 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup> (owrzodzenia i perforacje błony śluzowej wyłącznie w przypadkach narażenia na duże stężenia pikowe 0,02 ÷ 0,046 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup> )	układ oddechowy – subiektywne odczucie podrażnienia błony śluzowej nosa (11/24, $p < 0,05$ ), zanik błony śluzowej nosa (8/24), owrzodzenie (8/24, $p < 0,01$ ), perforacja przegrody nosowej (5/24, $p < 0,01$ ), niewielkie pogorszenie funkcji płuc w ciągu tygodnia roboczego	Lindberg, Hedenstierna 1983
37 pracowników oddzia- łtu chromoniklowania	0,0029 mg/m <sup>3</sup> (0,00009 ÷ 0,0091 mg/m <sup>3</sup> )	układ oddechowy – zmiany w błonie śluzowej nosa (w tym owrzodzenia i perforacje przegrody nosowej u 35/37 osób, u 12/37 w pierwszym roku pracy)	Cohen, Kramkowski 1973; Cohen i in. 1974
11 osób zatrudnionych przy chromowaniu twardym – czas zatrudnienia 3 ÷ 16 lat, średnio 7,5 roku	0,004 mg/m <sup>3</sup> (< 0,001 ÷ 0,020 mg/m <sup>3</sup> )	układ oddechowy – owrzodzenie przegrody nosowej (2/11), blizny świadczące o wcześniejszych owrzodzeniach (2/11), perforacja przegrody nosowej (4/11); układ pokarmowy – bóle i skurcze żołądka, owrzodzenia (brak danych liczbowych)	Lucas, Kramkowski 1975
34 osoby zatrudnione przy chromowaniu twardym, czas narażenia – b.d.	0,0042 mg Cr/m <sup>3</sup> (przy chromoniklowaniu 0,00058 mg Cr/m <sup>3</sup> , przy anodowaniu glinu 0,00043 mg Cr/m <sup>3</sup> )	nerki – wzrost aktywności NAG > 7 IU/g kreatyniny u 23% osób (różnica istotna statystycznie w stosunku do grupy 98 osób zatrudnionych przy chromoniklowaniu i 46 przy anodowaniu glinu, w których odsetek osób z podwyższoną aktywnością NAG wynosił 7,1 i 8,7%)	Liu i in. 1998
24 galwanizerów – czas zatrudnienia 0,1 ÷ 26 lat, średnio 5,3 lat, kontrola – 37 osób	0,006 mg/m <sup>3</sup> (0,002 ÷ 0,02 mg/m <sup>3</sup> )	nerki – wzrost stężenia $\beta_2$ -mikroglobuliny w moczu ( $p = 0,045$ ), (zmiany odwracalne)	Lindberg, Hedenstierna 1983
Kohorta 2357 mężczyzn zatrudnionych w latach 1950-1974 przy produkcji chromionów i chromowaniu, okres zatrudnienia po którym wystąpiły objawy: średnio 86 ÷ 89 dni mediana 20 ÷ 22 dni	średnie – 0,025 ÷ 0,027 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup> mediana – 0,010 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup>	układ oddechowy – podrażnienie i owrzodzenia przegrody nosowej u > 60% osób	Gibb i in. 2000a

cd. tab. 9.

Grupa osób narażonych, czas narażenia	Stężenie Cr(VI)	Układ, narząd, obserwowane skutki	Piśmiennictwo
średnio 418 dni mediana 92 dni	średnie – 0,025 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup> mediana – 0,010 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup>	układ oddechowy – krwawienia z nosa u 12,1% osób	Gomes 1972
średnio 313 dni mediana 172 dni	średnie – 0,033 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup> mediana – 0,011 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup>	układ oddechowy – perforacja przegrody nosowej u 17,3% osób	
średnio 235 dni mediana 10 dni	średnie – 0,036 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup> mediana – 0,012 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup>	perforacja błony bębenkowej u 0,8% osób	
średnio 373 ÷ 719 dni mediana 92 ÷ 221 dni	średnie – 0,025 ÷ 0,030 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup> mediana – 0,010 ÷ 0,015 mg Cr(VI)/m <sup>3</sup>	inne (zmiany skórne, zapalenie spojówek, krwawienia z nosa) u 12 ÷ 32% osób	
303 pracowników galwanizerni, czas narażenia – b.d.	0,2 ÷ 1,4 mg/m <sup>3</sup> (12/71 stanowisk pracy) 0,11 ÷ 0,2 mg/m <sup>3</sup> (24/71 stanowisk pracy) ≤ 0,1 mg/m <sup>3</sup> (35/71 stanowisk pracy)	uszkodzenia błony śluzowej nosa i/lub skór (łącznie u 86,8% narażonych osób – 263/303); podrażnienie nosa, katar, kichanie (60 ÷ 70%); owrzodzenia błony śluzowej nosa (38,4%); perforacja przegrody nosowej (24%); krwawienia z nosa (30%); kaszel lub odkrztuszanie wydzieliny (> 50%); zmiany zabarwienia zębów i uszkodzenia dziąseł (30%)	

Objaśnienia:

b.d. – brak danych.

Częstość występowania alergicznego kontaktowego zapalenia skóry – w odróżnieniu od zmian na skórze i błonach śluzowych jamy nosowej, wynikających z drażniącego działania związków chromu(VI) – nie była zależna od czasu zatrudnienia (Royle 1975a; 1975b).

Opisywano przypadki astmy zawodowej u: galwanizatorów, spawaczy i osób zatrudnionych przy produkcji cementu (Bright i in. 1997; Keskinen i in. 1980; Chan-Yeung 1995; Leroyer i in. 1998; Park i in. 1994), chociaż udokumentowanych przypadków astmy spowodowanej narażeniem na związki chromu(VI) jest znacznie mniej niż alergii w wyniku kontaktu tych substancji ze skórą (Leroyer i in. 1998).

Zbadano 155 mieszkańców okolicy fabryki stopów chromu narażonych na chrom(VI) zawarty w wodzie do picia. Przy średnim stężeniu chromu(VI) wynoszącym 20 mg/dm<sup>3</sup>, co odpowiada dawce około 0,57 mg/kg mc./dzień, opisywano występowanie: owrzodzeń jamy ustnej, biegunek, bólów brzucha, niestrawności, wymiotów, a także we krwi leukocytozy i obecność niedojrzałych neutrofilii (Zhang, Li 1987).

Należy podkreślić, że stężenie chromu(VI) w wodzie było 400 razy większe niż dopuszczalna zawartość chromu w wodzie do picia wynosząca 0,05 mg/dm<sup>3</sup> w Polsce, przy czym wartość ta dotyczy ogółem zawartości chromu (bez określenia stopnia utlenienia), (Rozporządzenie... 2007 r.).

### Badania epidemiologiczne

Wyniki badań epidemiologicznych działania rakotwórczego związków chromu(VI) opisano

w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego.

Badaniem retrospektywnym objęto kohortę 2357 mężczyzn, którzy w latach 1950-1974 rozpoczęli pracę w fabryce produkującej chromiany(VI). Dane medyczne były dostępne dla 2307 osób (97,9% kohorty). U ponad 60% zatrudnionych odnotowano podrażnienie (68,1%) oraz owrzodzenia (62,9%) błony śluzowej jamy nosowej. Stężenie chromu(VI), w przeliczeniu na tlenek chromu ( $\text{CrO}_3$ ) w środowisku pracy obliczano dla poszczególnych lat kalendarzowych na podstawie dostępnych wyników pomiarów przeprowadzanych w latach 1950-1985. Za wskaźnik narażenia pracownika przyjmowano stężenie w roku kalendarzowym, w którym ww. objawy wystąpiły po raz pierwszy. Mediana stężeń (w przeliczeniu na  $\text{CrO}_3$ ), przy których poszczególni pracownicy zgłosili ww. objawy po raz pierwszy, wynosiła  $0,02 \text{ mg/m}^3$ , a mediana czasu zatrudnienia do momentu wystąpienia pierwszych objawów była poniżej miesiąca ( $20 \div 22$  dni). Ponadto, w dokumentacji medycznej u około 31,5% kohorty odnotowano: owrzodzenia i oparzenia skóry, u 20% zapalenia spojówek, u  $12 \div 18,5\%$  krwawienia z nosa, perforację przegrody nosowej, podrażnienia i stany zapalne skóry oraz perforację błony bębenkowej ucha. Mediany stężeń tlenku chromu, przy którym objawy te występowały po raz pierwszy, wynosiły  $0,02 \div 0,028 \text{ mg/m}^3$ , a mediany czasu zatrudnienia do pierwszej diagnozy  $92 \div 221$  dni, z wyjątkiem perforacji błony bębenkowej (10 dni). Wyniki badania zestawiono w tabeli 9. Przewidywane za pomocą modelu proporcjonalnych zagrożeń (*proportional hazards model*) ryzyko względne przy wzroście stężenia tlenku chromu o  $0,1 \text{ mg/m}^3$  wynosiło: 1,2 dla owrzodzenia przegrody nosowej, 1,11 dla owrzodzenia skóry oraz 1,35 dla perforacji błony bębenkowej ucha. Autorzy badania podkreślają, że stężenia, przy których obserwowali opisane zmiany w stanie zdro-

wia pracowników, były znacznie większe niż w badaniu Lindberga i Hedenstierna (1983) przeprowadzonym w galwanizerniach. Jako przyczynę wskazują wykorzystanie danych historycznych dotyczących narażenia (Lindberg i Hedenstierna zmierzili aktualne poziomy stężeń) oraz fakt, że badana kohorta była narażona przede wszystkim na chromiany(VI), natomiast w galwanizerniach występuje kwas chromowy(VI), który zdaniem autorów może działać silniej od jego soli (Gibb i in. 2000b).

W badaniu przekrojowym przeprowadzonym w 1993 r., wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji stali nierdzewnej, nie stwierdzono: zwiększonej częstości objawów ze strony układu oddechowego, pogorszenia parametrów funkcji płuc ani zmian radiograficznych świadczących o pylicy płuc u osób narażonych na chrom(VI). Badaniem objęto 109 pracowników narażonych na chrom(VI), przynajmniej 8 lat. Badanie tej samej kohorty przeprowadzono 5 lat później i również nie wykazano istotnych zmian parametrów funkcji płuc ani zwiększonej częstości objawów ze strony układu oddechowego w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenia chromu(VI) na poszczególnych stanowiskach pracy nie były dokładnie znane. Pomiar przeprowadzono jedynie na jednym ze stanowisk pracy (warsztat wytopu stali), na którym w 1987 r. średnie stężenie chromu(VI) wynosiło  $0,0005 \text{ mg/m}^3$ , a w 1999 r. zmniejszyło się do  $0,0003 \text{ mg/m}^3$  (Huvinen i in. 1996; 2002a).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

## Toksyčność ostra i przedłużona

Wartości median dawek śmiertelnych związków

chromu(VI) zestawiono w tabeli 10. Większe wartości  $DL_{50}$  otrzymano dla związków chromu(VI) słabo rozpuszczalnych w wodzie.

Tabela 10.

Wartości median dawek śmiertelnych związków chromu(VI) po podaniu *per os*

Gatunek zwierząt	Substancja	Wartości $DL_{50}/CL_{50}$	Piśmiennictwo
Szczer	chromian(VI) sodu	87 mg Cr/kg mc. <sup>m</sup> 13 mg Cr/kg mc. <sup>f</sup> 136 mg/kg mc.	<i>Gad</i> i in. 1986  RTECS 2013
	dichromian(VI) sodu	59 mg Cr/kg mc. <sup>m</sup> 16 mg Cr/kg mc. <sup>f</sup> 50 mg/kg mc.	<i>Gad</i> i in. 1986  RTECS 2013
	dichromian(VI) potasu	74 mg Cr/kg mc. <sup>m</sup> 17 mg Cr/kg mc. <sup>f</sup> 25 mg/kg mc.	<i>Gad</i> i in. 1986  RTECS 2013
	chromian(VI) amonu	55 mg Cr/kg mc. <sup>m</sup> 20 mg Cr/kg mc. <sup>f</sup>	<i>Gad</i> i in. 1986
	chromian(VI) wapnia	327 mg/kg mc.	RTECS 2013
	chromian(VI) strontu	3118 mg/kg mc.	RTECS 2013
	tritylenek(VI) chromu	80 mg/kg mc.	RTECS 2013
Mysz	dichromian(VI) potasu	190 mg/kg mc.	RTECS 2013
	tritylenek(VI) chromu	127 mg/kg mc.	RTECS 2013
	chromian(VI) potasu	180 mg/kg mc.	RTECS 2013

Objaśnienia:

<sup>m</sup> Samce.<sup>f</sup> Samice.

Pojedyncze narażenie inhalacyjne szczurów na aerozole rozpuszczalnych związków chromu(VI) – mgły roztworu  $K_2Cr_2O_7$  o stężeniu  $7,4 \div 15,9$  mg Cr(VI)/ $m^3$  oraz  $Na_2CrO_4$  o stężeniu  $2,7 \div 9$  mg Cr(VI)/ $m^3$  – spowodowało zmiany zapalne lub martwicze w górnych drogach oddechowych (*Last* i in. 1979; *Suzuki* i in. 1984; SCOEL 2004). W grupach zwierząt narażanych na  $12,6$  lub  $15,9$  mg chromu(VI)/ $m^3$  ( $15 \div 20$  zwierząt w grupie) po  $2 \div 18$  h od zakończenia narażenia padło odpowiednio 1 zwierzę i 5 zwierząt,

a przed padnięciem u wszystkich zwierząt obserwowano ciężkie objawy astmatyczne (*Suzuki* i in. 1984).

Wartość  $CL_{50}$  dla szczurów ustalono między  $33$  a  $83$  mg chromu/ $m^3$  (*Gad* i in. 1986).

Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że: rozpuszczalne w wodzie związki chromu(VI) mają działanie żrące/drażniące na oczy i skórę oraz uczulające w kontakcie ze skórą – indukują nadwrażliwość typu IV, a także powodują alergię krzyżową ze związkami chromu(III), (*Siegenthaler* i in. 1983).

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Skutki długotrwałego narażenia zwierząt na związki chromu(VI) oceniano po narażeniu: inhalacyjnym (tab. 11.), podaniu dotchawiczym, dożołądkowym lub dootrzewnowym.

Narażenie królików na aerozol chromianu(VI) sodu o stężeniu 0,9 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> przez okres do 6 tygodni spowodowało uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych, ale także miało stymulujący wpływ na makrofagi płucne (Johansson i in. 1986a; 1986b).

Glaser i in. (1985) narażali szczury (grupy po 20 zwierząt) szczepu Wistar (całe ciało) na aerozol dichromianu(VI) sodu o stężeniach: 0; 0,025; 0,05; 0,1 lub 0,2 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> 22 h/dzień, 7 dni/tydzień przez 28 lub 90 dni. Dodatkowo, 10 szczurów narażano na chrom(VI) o stężeniu 0,05 mg/m<sup>3</sup> przez 90 dni, następnie zwierzęta obserwowano przez 2 miesiące do momentu zabicia. Średnia wielkość cząstek aerozolu wynosiła 0,2 µm. U szczurów narażonych na chrom(VI) o stężeniu 0,2 mg/m<sup>3</sup> przez 90 dni obserwowano statystycznie istotny ( $p < 0,05$ ) wzrost: stężenia triglicerydów w surowicy krwi, fosfolipidów oraz stymulowanych mitogenem limfocytów T w śledzionie. Istotny ( $p < 0,01$ ) wzrost stężenia immunoglobulin obserwowano u zwierząt narażonych na chrom(VI) o stężeniach 0,05 lub 0,1 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup>.

Glaser i in. (1990) oceniali wpływ dichromianu(VI) sodu na płuca szczurów. Samce szczurów Wistar (po 30 zwierząt w grupie) narażano na chrom(VI) o stężeniach: 0; 0,05; 0,1; 0,2 lub 0,4 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup>, 22 h/dzień, 7 dni/tydzień przez 30 lub 90 dni, po czym zwierzęta obserwowano jeszcze przez 30 dni. Średnica aerodynamiczna cząstek aerozolu dichromianu(VI) sodu wynosiła  $0,28 \div 0,39$  µm. Szczury (po 10) zabijano po: 30, 90 lub 120 dniach od rozpoczęcia eksperymentu. Jedyńm skutkiem działania chromu(VI) obserwowanym u zwierząt narażonych na związek o stężeniach 0,2 lub 0,4 mg/m<sup>3</sup> była duszność obturacyjna. Statystycznie istotne

zmniejszenie masy ciała obserwowano u zwierząt narażonych na chrom(VI) o stężeniu 0,2 mg/m<sup>3</sup> po 30 dniach narażenia oraz u zwierząt narażonych na chrom(VI) o stężeniu 0,4 mg/m<sup>3</sup> po: 30, 90 oraz 120 dniach obserwacji. Liczba białych ciałek krwi zwiększyła się statystycznie istotnie ( $p < 0,05$ ) u zwierząt narażonych na wszystkie 4 poziomy stężenie chromu(VI) po 30 oraz 90 dniach narażenia, ale poziom leukocytów powracał do stanu przed narażeniem po kolejnych 30 dniach obserwacji (bez narażenia). Badane parametry płuc wzrastały statystycznie istotnie, w zależności od stężenia chromu(VI), zarówno po 30 dniach, jak i po 90 dniach narażenia inhalacyjnego zwierząt na aerozol dichromianu(VI) sodu. Nie ustalono wartości NOAEL dla układu oddechowego.

W celu oceny działania drażniącego dichromianu(VI) sodu na płuca szczurów badano również popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelowe (BAL, bronchoalveolar lavage), (Glaser i in. 1990). Stężenie białka całkowitego w BAL oznaczone w 30. dniu narażenia stopniowo zmniejszało się do 90. dnia narażenia, ale po 120 dniach obserwacji nadal było większe niż w grupie kontrolnej. Integralność naczyń pęcherzyków płucnych ulegała zmianie, gdy wzrastało stężenie albumin w BAL we wszystkich badanych grupach zwierząt, ale tylko w grupie narażonej na chrom(VI) o stężeniu 0,2 lub 0,4 mg/m<sup>3</sup> pozostała do końca obserwacji. Działanie cytotoksyczne na komórki płuc oceniano przez pomiar aktywności dehydrogenazy mleczanowej w cytozolu oraz S-glukoronidazy w lizosomach. Aktywność obu enzymów wzrastała po narażeniu na dichromian(VI) sodu, ale po okresie obserwacji bez narażenia powracała do wartości sprzed narażenia. Jednojądrzaste makrofagi stanowiły około 90% wszystkich komórek w BAL. Zwiększenie ich liczby obserwowano w grupach zwierząt narażonych na chrom(VI) o największym stężeniu, ale ich liczba wracała do normy po zakończeniu narażenia, w okresie obserwacji. Makrofagi te miały wyższy wskaźnik podziału, czasami były wielojądrzaste i znacznie większe w porównaniu do grupy kontrolnej.

Dichromian(VI) sodu spowodował statystycznie istotne zwiększenie masy płuc u zwierząt narażanych na chrom(VI) o stężeniach: 0,1; 0,2 lub 0,4 mg/m<sup>3</sup> przez cały okres narażenia, oprócz okresu obserwacji po narażeniu. W badaniu histopatologicznym tkanki płuc wykazano początkowe stany hiperplazji oskrzeli u wszystkich zwierząt narażanych przez 30 dni, ale tylko w przypadku stężeń 0,2 lub 0,4 mg/m<sup>3</sup> obserwowano niewielkie zmiany hiperplazji po 120 dniach obserwacji. Początki zwłóknienia płuc obserwowano u niektórych zwierząt narażonych na chrom(VI) o stężeniu powyżej 0,05 mg/m<sup>3</sup> w 30. dniu obserwacji, ale zmian tych nie obserwowano w pozostałej części badania (Glaser i in. 1990).

Samce szczurów rasy Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie na rozpuszczalny związek chromu(VI) w postaci tritlenku chromu w warunkach narażenia powtarzanego 90-dniowego. Szczury narażano w komorze inhalacyjnej na tritlenek chromu w postaci cząstek aerozoli o wymiarach od 0,5 do około 5,0 mikronów o stężeniach: 0,2; 0,5 lub 1,25 mg/m<sup>3</sup> 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 13 tygodni. Tritlenek chromu spowodował: zmniejszenie aktywności zwierząt, łysienie oraz krwawienia z nosa. Masa ciała zwierząt narażonych na tritlenek chromu o największym stężeniu (1,25 mg/m<sup>3</sup>) była statystycznie istotnie mniejsza od masy ciała zwierząt z grupy kontrolnej. W wynikach badań hematologicznych krwi zwierząt narażonych na tritlenek chromu o stężeniu 1,25 mg/m<sup>3</sup> obserwowano zmniejszenie hematokrytu oraz liczby krwinek czerwonych. Ponadto, w grupach zwierząt narażonych na tritlenek chromu o stężeniach 0,5 oraz 1,25 mg/m<sup>3</sup> stężenie hemoglobiny we krwi istotnie zmniejszyło się w porównaniu do zwierząt w grupie kontrolnej. W badaniach biochemicznych krwi stwierdzono: zmniejszenie stężenia białka całkowitego, albumin oraz zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) u zwierząt narażanych na tritlenek chromu o stężeniach 0,5 oraz 1,25 mg/m<sup>3</sup>. W badaniach histopatologicznych płuc wykazano zmiany za-

palne spowodowane narażeniem na chrom(VI). W podsumowaniu wyników badań podano, że 13-tygodniowe powtarzane narażenie zwierząt na rozpuszczalny związek tritlenku chromu spowodowało opisywane zmiany u szczurów, przy czym wartość NOAEL ustalono na poziomie poniżej 0,2 mg/m<sup>3</sup> (Kim i in. 2004).

Adachi (1987) narażał 43 samice myszy szczepu C57BL na chrom(VI) o stężeniu 1,81 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> w postaci mgły kwasu chromowego(VI), (wielkość cząstek mgły dla 85% wynosiła ~5 μm), 120 min/dzień, 2 dni/tydzień przez 12 miesięcy, a następnie zwierzęta obserwowano jeszcze przez 6 miesięcy. U 23 myszy zabitych po 12 miesiącach narażenia obserwowano następujące zmiany nie nowotworowe związane z narażeniem na chrom(VI): perforację przegrody nosowej ( $n = 3$ ), hiperplazję w tchawicy ( $n = 1$ ), rozedmę płuc ( $n = 9$ ) oraz metaplazję gruczolakową płuc ( $n = 4$ ). U pozostałych 20 myszy zabitych po 18 miesiącach narażenia na mgły kwasu chromowego(VI) stwierdzono: perforację przegrody nosowej ( $n = 3$ ) i brodawczaki ( $n = 6$ ), hiperplazję w krtani/tchawicy ( $n = 4$ ), rozedmę ( $n = 11$ ), metaplazję gruczolakową płuc ( $n = 5$ ) oraz gruczolaka płuc ( $n = 1$ ). U samic z grupy kontrolnej zabitych w 78. tygodniu doświadczenia obserwowano tylko obrzęk płuc ( $n = 2$ ) oraz metaplazję płuc ( $n = 1$ ).

Adachi i in. (1986) narażali inhalacyjnie 50 samic myszy szczepu ICR/JcI na chrom(VI) o stężeniu 3,63 mg Cr(VI)/m<sup>3</sup> w postaci mgły kwasu chromowego(VI), (85% cząstek mgły < 5 μm), 30 min/dzień, 2 dni/tydzień przez 12 miesięcy, po czym zwierzęta obserwowano jeszcze przez 6 miesięcy. Zmiany proliferacyjne w układzie oddechowym myszy wystąpiły po 26 tygodniach narażenia. Dziury w przegrodzie nosowej u myszy wystąpiły po 39 tygodniach od narażenia. Gdy wymienione poniżej zmiany histopatologiczne występujące u zwierząt narażanych na chrom(VI) porównano z czasem narażenia, stwierdzono, że zmiany u zwierząt narażanych przez 40 ÷ 61 tygodni, w porów-

naniu do narażanych przez 62 ÷ 78 tygodni, były podobne, z wyjątkiem dwóch przypadków gruczolakoraka płuc obserwowanych u dwóch samic pod koniec 78. tygodnia przed zabiciem. Zmiany patologiczne obserwowane u 48 myszy narażonych inhalacyjnie na chrom(VI) były następujące: perforacja przegrody nosowej ( $n = 6$ ), proliferacja nabłonka tchawicy ( $n = 43$ )/oskrzeli ( $n = 19$ ) i obrzęk ( $n = 11$ ), metaplasja gruczolakowa ( $n = 3$ ), gruczolak płuc ( $n = 5$ ) oraz gruczolakorak płuc ( $n = 2$ ). W grupie kontrolnej u 20 samic myszy stwierdzono w płucach: obrzęk ( $n = 1$ ), metaplastyczną gruczolakową ( $n = 1$ ) oraz gruczolaka płuc ( $n = 2$ ).

Glaser i in. (1986) 20 samców szczurów rasy Wistar narażali inhalacyjnie na aerosol dichromianu(VI) sodu o wielkości cząstek 0,36  $\mu\text{m}$  o stężeniach: 0,025; 0,5 lub 102  $\text{mg}/\text{m}^3$  od 22 do 23 h/dzień, 7 dni/tydzień przez 18 miesięcy, a następnie obserwację zwierząt prowadzono przez kolejne 12 miesięcy. U zwierząt nie obserwowano objawów działania drażniącego chromu(VI). Statystycznie istotny wzrost masy wątroby (+ 26%) obserwowano u zwierząt po 30 miesiącach narażenia na dichromian(VI) sodu o stężeniu 0,102  $\text{mg}/\text{m}^3$ . U szczurów narażonych na dichromian(VI) o stężeniu 0,025  $\text{mg}/\text{m}^3$  w płucach występowały niewielkie skupiska makrofagów, a gdy narażano je na dichromian(VI) o większych stężeniach 0,05 oraz 0,102  $\text{mg}/\text{m}^3$  liczba makrofagów ulegała zwiększeniu.

Na podstawie przytoczonych wyników badań nie ustalono wartości NOAEL dla zmian w układzie oddechowym.

Skutki podprzewlekłego i przewlekłego narażenia szczurów oraz myszy i psów po podaniu chromu(VI) drogą pokarmową (NTP 2007; Quinteros i in. 2007; Rafael i in. 2007; Acharya i in. 2001) zostały ocenione przez NTP (2007; 2008) w celu ustalenia zależności dawka-skutek. Stwierdzono, że związki chromu(VI) wywołują wiele takich nienowotworowych zmian, jak: zmiany hematologiczne, hepatoksyczność, zmiany w metabo-

lizmie lipidów oraz zmiany histopatologiczne w drogach pokarmowych, trzustce i węzłach chłonnych krezki. U szczurów najbardziej czułym skutkiem działania chromu(VI) były zmiany w morfologii krwi: mikrocytoza, niedokrwistość niedobarwliwa, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi oraz zmiany histopatologiczne w dwunastnicy i w węzłach chłonnych trzustki. U myszy zmiany nienowotworowe będące skutkiem narażenia na chrom(VI) to głównie zmiany histopatologiczne w dwunastnicy.

W NTP (2008) oceniano także skutki nienowotworowe przewlekłego 2-letniego narażenia szczurów. U szczurów były to zmiany histopatologiczne w: wątrobie, dwunastnicy oraz węzłach chłonnych krezki. U myszy były to zmiany histopatologiczne w: dwunastnicy, węzłach chłonnych krezki oraz w wątrobie. W EPA przyjęto ocenę NTP do ustalenia wartości LOAEL oraz NOAEL na podstawie wyników badań na szczurach i myszach dla narażenia podprzewlekłego i przewlekłego na związki chromu(VI).

**Tabela 11.**  
**Zależność skutków od wielkości narażenia zwierząt na związki chromu(VI) w warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego**

Gatunek/szczep	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Czas narażenia	Stężenie (mg/m <sup>3</sup> ), skutki	Rodzaj badanego związku	Piśmiennictwo
Toksyčność podprzewlekła					
Królik <sup>m</sup>	0,9	6 h/dzień 5 dni/tydzień 4 ÷ 6 tygodni	uszkodzenie nabłonka płuc; stymulacyjny wpływ na makrofagi płucne		<i>Johansson</i> i in. 1986a; 1986b
Szczury, Wistar <sup>m</sup>	0,025; 0,5; 0,1 0,2 – średnia wielkość cząstek aerozolu 0,2 μm	22 h/dzień 7 dni/tydzień 28 dni	0,025 – procentowy wzrost liczby limfocytów w popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelowych (BAL)	Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (VI) · 2 H <sub>2</sub> O	<i>Glaser</i> i in. 1985
Szczury, Wistar <sup>m</sup>	0,025; 0,5; 0,1 0,2 – średnia wielkość cząstek aerozolu 0,2 μm	22 h/dzień 7 dni/tydzień 90 dni	0,025 – procentowy wzrost liczby limfocytów w popłuczynach pęche- rzykowo-oskrzelowych (BAL); 0,2 – zwiększenie stężenia fosfolipi- dów i triglicerydów w surowicy krwi	Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (VI) · 2 H <sub>2</sub> O	<i>Glaser</i> i in. 1985
Szczury, Wistar <sup>m</sup>	0,05; 0,1; 0,2 0,4 – średnica aerodynamiczna cząstek aerozolu dichromianu(VI) sodu (MMAD) wynosiła 0,28 ÷ 0,39 μm	22 h/dzień 7 dni/tydzień 30 lub 90 dni	0,2; 0,4 – duszność obturacyjna; 0,05; 0,1; 0,2; 0,4 – zwiększenie masy płuc, nacieki z makrofagów, zwiększenie stężenia białka całkowi- tego, albumin oraz aktywności de- hydrogenazy mleczanowej w BAL; 0,05 – zwiększenie liczby białych krwinek krwi; 0,2 – zmniejszenie przyrostu masy ciała o 28%; 0,4 – zmniejszenie masy ciała	Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (VI) · 2 H <sub>2</sub> O	<i>Glaser</i> i in. 1990
Szczury, Sprague- -Dawley <sup>m</sup>	0,2; 0,5; 1,25	6 h/dzień 5 dni/tydzień 13 tygodni	0,5 – stan zapalny oraz agregacja makrofagów w regionie pęcherzyków płucnych; 0,2 – zmniejszenie hematokrytu; 1,25 – masa ciała statystycznie istotnie niższa od masy ciała zwierząt z grupy kontrolnej	CrO <sub>3</sub> (VI)	<i>Kim</i> i in. 2004
Myszy, C57BL <sup>f</sup>	1,81	120 min/dzień 2 dni/tydzień 12 miesięcy	rozedma płuc, perforacja przegrody nosowej	CrO <sub>3</sub> (VI)	<i>Adachi</i> 1987
Myszy, ICR <sup>f</sup>	3,63	30 min/dzień 2 dni/tydzień 12 miesięcy	rozedma płuc, perforacja przegrody nosowej	CrO <sub>3</sub> (VI)	<i>Adachi</i> i in. 1986
Toksyčność przewlekła					
Szczury, Wistar <sup>m</sup>	0,025; 0,05; 0,102	22 h/dzień 7 dni/tydzień 18 miesięcy	brak objawów działania drażniącego we wszystkich badanych stężeniach; 0,102 – wzrost masy wątroby od stężenia 0,025 skupiska makrofagów w płucach	Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (VI) · 2 H <sub>2</sub> O	<i>Glaser</i> i in. 1986; 1988



cd. tab. 11.

Gatunek/ szczep	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Czas narażenia	Stężenie (mg/m <sup>3</sup> ), skutki	Rodzaj bada- nego związku	Piśmiennictwo
Szczury, Wistar	1,6	4 ÷ 5 h/dzień 4 dni/tydzień 2 lata	ziarniaki, gigantyczne komórki, odoskrzelowe zapalenie płuc, ropnie		<i>Steffe, Baetjer</i> 1965
Myszy, C57BL/6	4,3	5,5 h/dzień 5 dni/tydzień 18 miesięcy	martwica nabłonka, hiperplazja	CaCrO <sub>4</sub> (VI)	<i>Nettesheim, Szakal</i> 1972
Świnki, morskie	1,6	4 ÷ 5 h/dzień 4 dni/tydzień 4,5 lat	zapalenie śródmiąższowe i pęcherzyków płuc; hiperplazja pęcherzyków płucnych, śródmiąższowe zwłóknienie	K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (VI), Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (VI)	<i>Steffee, Baetjer</i> 1965

Objaśnienia:

<sup>f</sup> Samice.

<sup>m</sup> Samce.

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie genotoksyczne

Działanie genotoksyczne związków chromu(VI), [Cr(VI)] badano w wielu doświadczeniach w warunkach in vitro oraz in vivo. Chociaż wyniki badań różnią się, w zależności od: przyjętego układu badawczego, warunków doświadczenia oraz badanych związków chromu(VI), można stwierdzić, że istnieje dowód działania mutagennego i genotoksycznego związków chromu(VI), (ATSDR 2012).

W działaniu mutagennym związków chromu(VI) pośredniczą reaktywne związki pośrednie, np. związki chromu(IV) i chromu(V) oraz reaktywne formy tlenu powstające podczas wewnątrzkomórkowej redukcji chromu(VI). Reaktywne związki pośrednie oraz reaktywne formy tlenu reagują z materiałem genetycznym DNA, co prowadzi do: oksydacyjnych uszkodzeń DNA, tworzenia adduktów z DNA, rozerwania nici DNA oraz aberracji chromosomów (ATSDR 2012).

W badaniach w warunkach in vitro działania związków chromu(VI) otrzymano dodatnie wyniki w testach oceniających:

- mutacje genów (mutacja powrotna, mutacja fazy odczytywania oraz zastępowanie par zasad)
- uszkodzenia DNA (w tym wiązań krzyżowych DNA-białko) w komórkach bakterii (*Salmonella* Typhimurium, *E. coli*, *B. subtilis*)
- mutacje wsteczne, rekombinacje mitotyczne w komórkach drożdży (*S. cerevisiae*)
- uszkodzenia DNA (pęknięcia nici DNA, fragmentacja, powstanie wiązań krzyżowych z białkiem, powstanie wiązań krzyżowych DNA-DNA)
- uszkodzenia chromosomów (wymiana chromatyd siostrzanych, aberracje chromosomowe)
- zahamowanie syntezy DNA w komórkach ssaków
- testy na hodowlach komórkowych pierwotnych (hodowle pierwotne komórek błony śluzowej żołądka człowieka, komórki pierwotne układu oddechowego, limfocyty), (ATSDR 2012).

Na podstawie wyników badań działania związków chromu(VI) w warunkach *in vivo* otrzymano: dodatnie wyniki w testach mutacji u *D. melanogaster*, uszkodzenia DNA (wiązań krzyżowych DNA-białko, pęknięcia nici DNA), uszkodzenia chromosomów (wymiana chromatyd siostrzanych, aberracje chromosomów, test mikrojądrowy) oraz zahamowanie syntezy DNA u szczurów i myszy (ATSDR 2012).

Dodatnie wyniki badań działania mutagennego i klastogennego związków chromu(VI) otrzymano w warunkach *in vitro*, co znalazło również potwierdzenie w wynikach badań w warunkach *in vivo*. W przypadku chromianu(VI) ołowiu oraz baru, aby otrzymać dodatnie wyniki w testach *in vitro* i *in vivo* konieczne było ich rozpuszczenie. Chociaż wydaje się, że dodatnie wyniki badań genotoksyczności związków chromu(VI) były zależne od ich rozpuszczalności, to w przypadku niektórych związków słabo rozpuszczalnych, w tych samych badaniach otrzymano także wyniki dodatnie (ATSDR 2012).

## Działanie rakotwórcze

### Działanie rakotwórcze na ludzi

U pracowników produkujących barwniki pierwszy przypadek gruczolaka w górnych drogach oddechowych (w nosie) związanego z narażeniem na związki chromu(VI) opisał Newman w 1890 r. (cyt. za IARC 1990). Wyniki badań epidemiologicznych grup zawodowych narażonych na działanie związków chromu(VI) są liczne i dotyczą narażenia podczas produkcji: chromianów(VI) z rud chromianowych, barwników, żelazochromu, stali nierdzewnej oraz chromowania powierzchni metalowych czy spawania stali nierdzewnej. W dostępnym piśmiennictwie istnieje również wiele prac przeglądowych na ten temat (IARC 1990; Cross i in. 1997; ATSDR 2000; EPA 1998).

Pierwsze badania epidemiologiczne 1445 pracowników zatrudnionych w latach 1930-1947 przy otrzymywaniu chromianów(VI)

z rudy przeprowadzono w 7 fabrykach USA. Na podstawie wyników wielu badań wykazano związek narażenia pracowników na związki chromu(VI) z występowaniem raka płuc. W grupie badanej stwierdzono 21,8% zgonów z powodu raka płuc, w stosunku do 1,4% zgonów oczekiwanych (cyt. za ATSDR 2012).

### Narażenie pracowników na związki chromu(VI) przy produkcji chromianów(VI)

Najliczniejsze badania dotyczące narażenia na związki chromu(VI) przy produkcji chromianów(VI) były przeprowadzane w: USA, Wielkiej Brytanii, Japonii i we Włoszech (Cross i in. 1997). Na podstawie wyników tych badań jednoznacznie można wskazać na wzrost liczby zgonów z powodu raka płuc, wśród pracowników narażonych na związki chromu(VI). Wartości standaryzowanych współczynników umieralności (SMR, *standardized mortality ratio*) wynosiły od 200 do ponad 2000. W wielu przypadkach pracownicy objęci badaniem byli zatrudnieni w pierwszej połowie XX wieku. Na podstawie wyników najnowszych badań wykazano, że umieralność na raka płuc związanego z narażeniem na chrom(VI) i jego związki w przemyśle zmniejszyła się w ostatnich latach, co było prawdopodobnie związane ze zmianami w procesach produkcyjnych i/lub poprawą kontroli warunków i higieny pracy. Dane dotyczące wielkości narażenia pracowników są dostępne dla dwóch kohort (Mancuso 1975; 1997a; 1997b; Hayes i in. 1979; Gibb i in. 2000b).

Wyniki badań kohortowych wśród pracowników produkujących chromiany, opisanych przez Hayes i in. w 1979 r., zostały ponownie ocenione i zaktualizowane przez Gibb i in. (2000b). Kohorta liczyła 2357 pracowników zatrudnionych w latach 1950-1974, a obserwację przedłużono do 1992 r. Nowa kohorta liczyła 990 pracowników, którzy byli zatrudnieni w fabryce na okres nie krótszy niż 90 dni. Tę ostatnią grupę pracowników włączono do badań, aby zwiększyć grupę o małym narażeniu na chrom(VI). U pracowników zatrudnionych

na krótki okres (mniej niż 3 miesiące od czasu zatrudnienia) często występowały zgony o niejasnej przyczynie. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że narażenie na związki chromu(VI) nie było duże, bo dla 75% badanej kohorty łączne narażenie na związki chromu(VI) wynosiło  $0 \div 0,0769$  mg/m<sup>3</sup>/rok. Statystycznie istotny trend wzrostu przypadków raka płuc obserwowano na czterech poziomach narażenia łącznego (skumulowanego) pracowników na związki chromu(VI). Włączenie tych badań do ilościowej oceny ryzyka jest problematyczne, ze względu na małe wartości ryzyka łącznego ( $0 \div 0,00149$ ;  $0,0015 \div 0,0089$  oraz  $0,0090 \div 0,0769$  mg CrO<sub>3</sub>/m<sup>3</sup>/rok).

*Gibb* i in. (2000b) w kohorcie 2357 pracowników (mężczyzn), którzy byli zatrudnieni w latach 1950-1974 przy produkcji chromianów(VI) w Baltimore (Maryland), oceniali umieralność z powodu raka płuc i prowadzili obserwacje grupy do 1992 r. Badana kohorta już wcześniej była przedmiotem obserwacji epidemiologów (*Baetjer* 1950; *Braver* i in. 1985; *Hayes* i in. 1979; *Hill, Ferguson* 1979).

W badaniach *Gibb* i in. (2000b) zrekonstruowano dla każdego pracownika łączne narażenie na chrom(VI), na podstawie wyników badań stężeń związków chromu(VI) na stanowiskach pracy, przy czym w analizie wyników uwzględniono także nałóg palenia tytoniu (91% badanej populacji). Przeanalizowano około 70 000 wyników pomiarów stężeń chromu(VI) w próbach pobieranych stacjonarnie i dozymetrią indywidualną od 1950 do 1985 r., w którym to roku przedsiębiorstwo zostało zamknięte. W badanej populacji 2357 pracowników udokumentowano 122 przypadki zgonów z powodu raka płuc. Średni okres zatrudnienia wynosił 3 lata i 0,1 roku, z medianą wynoszącą 0,39 roku. Uzyskane wyniki porównano ze standardowymi wg wieku i płci współczynnikami zgonów dla wszystkich mężczyzn w stanie Maryland, w którym leży miasto Baltimore. Obliczony współczynnik ryzyka względnego (RR) dla skumulowanego narażenia na chrom(VI) na poziomie

$1 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata}$  wynosił 2,44 dla 95-procentowego przedziału ufności. Ryzyko względne raka płuc w badanej kohorcie wynosiło 1,80 (95-procentowy CI:  $1,49 \div 2,14$ ), a przy uwzględnieniu palenia tytoniu, wzrastało o 1,38 (95%-procentowy CI:  $1,20 \div 1,63$ ), przy 10-krotnym wzroście skumulowanego narażenia na chrom(VI).

Stwierdzono istotną zależność między skumulowanym narażeniem na chrom(VI) a czasem zatrudnienia przy przetwarzaniu rudy, a także paleniem tytoniu (porównano częstości zgonów z powodu raka płuc obserwowanych z częstościami zgonów oczekiwanych w kwartylach, przy czym pierwszy kwartył był grupą referencyjną). Istotną korelację ( $p < 0,05$ ) między rakiem płuc a: owrzodzeniem przegrody nosowej, perforacją przegrody nosowej, owrzodzeniem skóry, zapaleniem skóry, oparzeniami oraz zapaleniem spojówek, obserwowano przy zastosowaniu tabeli dwudzielczej  $2 \cdot 2$  (*Gibb* i in. 2000b).

W NIOSH przyjęto wyniki badania *Gibb* i in. (2000a; 2000b) za podstawę weryfikacji wartości REL dla związków chromu(VI), ze względu na wiarygodne dane o narażeniu pracowników na związki chromu(VI), przy: otrzymywaniu chromianów(VI) z rud chromianowych, uwzględnieniu w wynikach badań palenia tytoniu, braku czynników zakłócających ocenę narażenia oraz odpowiedniej oceny statystycznej zastosowanej do różnych modeli (NIOSH 2013).

W pracy *Park* i in. (2004) ponownie przeanalizowano dane otrzymane z fabryki w Baltimore, stosując różne modele dla zależności dawka-odpowiedź. Całkowite skumulowane narażenie na chrom(VI) wynosiło średnio  $0,134 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata}$ , a wartość największa wynosiła  $5,3 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata}$ . Stosując model zależności liniowej ze skumulowanym narażeniem na chrom(VI) oraz uwzględnieniem wieku i palenia tytoniu, wyliczony współczynnik raka płuc – dla 45-letniego skumulowanego narażenia na chrom(VI) o stężeniu  $1 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata}$  – oszacowano na 2,44 (95-procentowy CI  $1,54 \div 3,83$ ). Korepondowało to ze wzrostem war-

tości ryzyka jednostkowego w okresie całego życia (dodatkowe ryzyko jednostkowe w okresie całego życia wynikające z zawodowego narażenia na  $1 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$  lub  $0,52 \mu\text{g chrom(VI)/m}^3$  do poziomu 0,003 (95-procentowy CI 0,001 ÷ 0,006) lub dla narażenia wynoszącego  $100 \mu\text{g chromu(VI)/m}^3$  ( $0,1 \text{ mg/m}^3$ ) do poziomu 0,255 (95-procentowy CI 0,109 ÷ 0,416). W przypadku stężenia  $0,1 \text{ mg/m}^3$  (wartość standardu OSHA dla całkowitego chromu(VI) jako  $\text{CrO}_3$ ), 45-letnie narażenie od-

powiada wartości skumulowanego narażenia  $4,5 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata}$ , a przewidywana nadwyżka zgonów z powodu raka płuc wynosi 255 na 1000 pracowników. W przypadku stężenia chromu(VI)  $0,01 \text{ mg/m}^3$ , 45-letnie narażenie odpowiada nadwyżce zgonów z powodu raka płuc wynoszące 31 na 1000 pracowników. W tabeli 12. przedstawiono poziom ryzyka wystąpienia raka płuc u pracowników w zależności od stężenia chromu(VI) na podstawie wyników badań *Park i in.* (2004).

**Tabela 12.**

**Narażenie zawodowe na chrom(VI) związane z różnymi poziomami ryzyka wystąpienia raka płuc u pracowników po 45-letnim okresie zatrudnienia (*Park i in.* 2004; cyt. za: NIOSH 2013)**

Dodatkowe ryzyko raka płuc obliczone dla pracowników narażonych na związki Cr(VI) przez 45 lat	Stężenie Cr(VI), $\mu\text{g/m}^3$	Stężenie $\text{CrO}_3$ , $\mu\text{g/m}^3$
1 na 500	0,32	0,64
1 na 1000 ( $1 \cdot 10^{-3}$ )	0,16	0,32
1 na 2000	0,08	0,16
1 na 5000	0,032	0,064
1 na 10 000 ( $1 \cdot 10^{-4}$ )	0,016	0,032
1 na 100 000 ( $1 \cdot 10^{-5}$ )	0,0016	0,0032

Zwiększoną częstość zgonów z powodu raka płuc obserwowano także w kohorcie pracowników otrzymujących chromiany(VI) z rudy chromowej w fabryce Painesville, Ohio w latach 1931-1937 (*Crump i in.* 2003; *Luippold i in.* 2003; *Mancuso* 1997a; *Mancuso, Hueper* 1951).

*Mancuso* (1997a) dla każdego pracownika z kohorty liczącej 332 osób zrekonstruował skumulowane narażenie na chrom(VI). Obserwację kohorty prowadzono do 1993 r. Ocenę narażenia na chrom(VI) oparto na danych pochodzących z monitoringu środowiska pracy dla rozpuszczalnych i nierozpuszczalnych związków chromu(VI) oraz kart stanowisk pracy. Umieralność

z powodu raka płuc i wieku wzrastała wraz ze wzrostem narażenia skumulowanego na chrom całkowity oraz chrom(VI) ze związków rozpuszczalnych. Największy współczynnik zgonów obserwowano w przypadku narażenia na rozpuszczalne związki chromu(VI) o stężeniu  $> 4 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata}$  (2848 na 100 000), przy czym w obliczeniach nie uwzględniono nałogu palenia tytoniu. Porównanie wyników badań *Gibb i in.* (2000b) oraz *Mancuso* (1997a) dotyczących narażenia zawodowego na chrom(VI) przy przetwarzaniu rudy chromitowej w USA przedstawiono w tabeli 13.

**Tabela 13.**  
**Porównanie wyników badań kohortowych dotyczących narażenia zawodowego na chrom(VI) przy przerabianiu rudy chromowej w USA (Gibb i in. 2000a; 2000b; Mancuso 1975; 1997a)**

Badana kohorta	Badania kohortowe Gibb i in. (2000a; 2000b)	Badania kohortowe Mancuso (1975; 1997a)
	2357 pracowników (mężczyźni)	332 białych mężczyzn
Zbieżność pomiarów stężeń Cr(VI) na stanowiskach pracy z historią zatrudnienia	zbieżne	niezbieżne – pomiary wykonane w 1940 r. (zastosowano do oceny narażenia pracowników, którzy rozpoczęli pracę w latach 1931-1937)
Pomiary stężeń na stanowiskach pracy skorelowane z rodzajem mierzonego chromu	Cr <sup>+6</sup> (Cr <sup>+3</sup> wyodrębniano z pobranego pyłu)	całkowity Cr (Cr <sup>+6</sup> i Cr <sup>+3</sup> w pobranym pyłe)
Liczba przypadków raka płuc	122	42 (1975 r.) 66 (1997 r.)
Liczba obserwacji w osobo-latach (obliczona od początku zatrudnienia do zgonu lub 31 grudnia 1992 r., tj. do daty otrzymania danych z Narodowego Wykazu Zgonów)	70 736	5 853 (1975 r.) 12 881 (1997 r.)
Palenie tytoniu	uwzględniono (91% badanej kohorty od początku zatrudnienia)	nie uwzględniono
Grupy w zależności od narażenia (mg/m <sup>3</sup> /rok)	0 ÷ 0,00149 0,0015 ÷ 0,0089 0,009 ÷ 0,0769 0,077 ÷ 5,25	< 0,25 0,25 ÷ 0,49 0,50 ÷ 1,00 1,00 ÷ 1,99 2,00
Analiza ryzyka raka płuc dla Cr(VI) i Cr(III)	wielowariantowa	jednowariantowa

Badania retrospektywne tej samej kohorty z uwzględnieniem palenia tytoniu przeprowadzili *Crump* i in. (2003) oraz *Luippold* i in. (2003). Badaniami objęto 482 pracowników zatrudnionych w fabryce po 1940 r. Kohortę obserwowano do 1997 r. W badanej kohorcie analizowano 303 przypadki zgonów, z czego 51 zgonów było z powodu raka płuc. Wzrost ryzyka wystąpienia raka płuc był związany ze wzrostem skumulowanego narażenia na chrom(VI). Umieralność z powodu raka płuc w badanej kohorcie wzrastała, gdy skumulowane narażenie na chrom(VI) było równe lub większe od 1,05 mg/m<sup>3</sup> · lata. Nadwyżkę zgo-

nów z powodu raka płuc dla narażenia zawodowego na chrom(VI) o stężeniu 1 µg/m<sup>3</sup> przez 45 lat oszacowano na dwa przypadki na 1000 pracowników, stosując względny i addytywny model oceny. Wyniki te korespondowały z ryzykiem jednostkowym (tj. ryzykiem wystąpienia dodatkowych nowotworów związanych z narażeniem przez okres całego życia na chrom(VI) o stężeniu wynoszącym 0,00205 (90-procentowy CI 0,00134 ÷ 0,00291) na podstawie modelu Poissona oraz na podstawie ryzyka dodatkowego modelu Poissona – 0,00216 (90-procentowy CI 0,00143 ÷ 0,00302).

Ocenę ryzyka na podstawie wyników badań kohort pracowników narażonych na związki chromu(VI) zatrudnionych przy przeróbce rudy chromitowej w Painesville oraz w Baltimore przedstawiono w tabeli 14. i 15.

**Tabela 14.**

**Ocena ryzyka na podstawie wyników badań kohorty pracowników narażonych na związki chromu(VI) zatrudnionych przy przeróbce rudy chromitowej w Painesville. Oszacowano nadwyżki zgonu z powodu raka płuc na 1000 pracowników (NIOSH 2013)**

Stężenie Cr(VI) <sup>a</sup> , µg/m <sup>3</sup>	Ocena ryzyka zgonu z powodu raka płuc na 1000 pracowników		
	EPA (1984)	Crump (1995) <sup>d</sup>	Crump i in (2003)
0,25	0,44	1,4 ÷ 2,2	–
0,5	–	2,9 ÷ 4,4	–
1,0 <sup>b</sup>	1,8	5,8 ÷ 8,9	2,1 (1,3 ÷ 2,9); 2,2 (1,4 ÷ 3,0) <sup>e</sup>
2,5	4,4	14,0 ÷ 22,0	–
5,0 <sup>c</sup>	8,8	28,0 ÷ 43,0	–
52,0	91,5	246 ÷ 342	–

Objaśnienia:

<sup>a</sup> Przy założeniu stałego narażenia na Cr(VI) w ciągu aktywności zawodowej.

<sup>b</sup> Wcześniejsza wartość REL ustalona w NIOSH.

<sup>c</sup> Wartość PEL ustalona w OSHA.

<sup>d</sup> Zakres wynika z różnych modeli przyjętych do oceny grupy o największym narażeniu.

<sup>e</sup> Wynik (95-procentowy przedział ufności) odpowiednio dla ryzyka względnego i dodatkowego.

**Tabela 15.**

**Ocena ryzyka na podstawie wyników badań kohorty pracowników narażonych na związki chromu(VI) zatrudnionych przy przeróbce rudy chromowej w Baltimore. Oszacowano nadwyżki zgonu z powodu raka płuc na 1000 pracowników (NIOSH 2013)**

Stężenie Cr(VI) <sup>a</sup> , µg/m <sup>3</sup>	Ocena ryzyka zgonu z powodu raka płuc na 1000 pracowników			
	Gibb i in. (1986)	Crump (1995)	Park i in. (2004), model liniowy	Park i in. (2004), log-modelu liniowego
0,25	0,34	0,45	1,5	–
0,5	–	0,90	3 (1 ÷ 6) <sup>d</sup>	3 (1 ÷ 4)
1,0 <sup>b</sup>	1,4	1,8	6 (3 ÷ 12)	5 (3 ÷ 8)
2,5	3,4	4,5	16 (6 ÷ 30)	14 (7 ÷ 20)
5,0 <sup>c</sup>	6,8	9,0	31 (12 ÷ 59)	28 (13 ÷ 43)
52,0	70,2	88,0	255 (109 ÷ 416)	281 (96 ÷ 516)

Objaśnienia:

<sup>a</sup> Przy założeniu stałego narażenia na Cr(VI) w ciągu aktywności zawodowej.

<sup>b</sup> Wcześniejsza wartość REL ustalona w NIOSH.

<sup>c</sup> Wartość PEL ustalona w OSHA.

<sup>d</sup> 95-procentowy przedział ufności.

### ***Narażenie pracowników na związki chromu(VI) przy produkcji barwników***

Wiele badań dotyczy wzrostu ryzyka raka płuc u pracowników zatrudnionych przy produkcji pigmentów chromianowych. W fabrykach, w których przeprowadzano badania, stosowano w większości zarówno chromian(VI) ołowiu, jak i cynku, a także mogło również występować narażenie na inne chromiany, w tym stront. W związku z tym, trudno było jednoznacznie zidentyfikować zależność między narażeniem na chromian(VI) ołowiu czy chromian(VI) cynku a rakiem płuc. Jednak w badaniach przeprowadzonych w trzech fabrykach w Wielkiej Brytanii uzyskano dowody, że narażenie na chromian(VI) cynku, ale nie ołowiu, było związane z występowaniem raka płuc u pracowników narażonych na jego działanie (Davies 1979; 1984a; 1984b). Brak jest w piśmiennictwie danych ilościowych o narażeniu, aby można było ustalić zależność między stężeniem chromu(VI) a wzrostem umieralności na raka płuc wśród pracowników produkujących barwniki. W badaniach tych stwierdzono nadwyżki zgonów z powodu raka płuc u pracowników zatrudnionych przy produkcji pigmentów w stosunku do populacji odniesienia (np. wzrost wskaźnika SMR), natomiast w innych badaniach wzrost ryzyka raka płuc był związany z rodzajem wykonywanej pracy oraz czasem zatrudnienia w narażeniu na chrom(VI), (Dalager i in. 1980; Davies 1979; 1984a; Franchini i in. 1983; Frentzel-Beyme 1983; Haguenoer i in. 1981; Hayes i in. 1989; Langård, Norseth 1975; Langård, Vigander 1983; Sheffet i in. 1982).

### ***Narażenie pracowników na związki chromu(VI) w procesie chromowania***

Sorahan i in. (1998) oceniali ryzyko wystąpienia raka płuc w kohorcie pracowników zatrudnionych przy niklowaniu/chromowaniu. Kohortę 1762 pracowników zatrudnionych w latach 1946-1975 obserwowano do 1995 r. Istotny wzrost ryzyka raka płuc obserwowano:

- u mężczyzn i kobiet zatrudnionych przy kąpielach do chromowania powyżej roku (SMR = 172; 95-procentowy CI 112 ÷ 277;  $p < 0,05$ ) lub powyżej 5 lat (SMR = 320; 95%-procentowy CI 128 ÷ 658;  $p < 0,001$ )
- u kobiet pracujących powyżej roku w pobliżu kąpielach do chromowania (SMR = 245; 95-procentowy CI 118 ÷ 451;  $p < 0,5$ )
- u mężczyzn zaczynających pracę przy chromowaniu w latach 1951-1955 (SMR = 210; 95-procentowy CI 132 ÷ 317;  $p < 0,01$ )
- u mężczyzn pracujących przy chromowaniu przez okres 10 ÷ 19 lat (SMR = 203; 95-procentowy CI 121 ÷ 321;  $p < 0,01$ ).

Istotny ( $p < 0,01$ ) dodatni trend zgonów z powodu raka płuc i czasu narażenia na chrom(VI) stwierdzono u mężczyzn zatrudnionych przy kąpielach chromowej, ale nie u kobiet. Ryzyko zgonu z powodu raka płuc u pracowników zatrudnionych przy chromowaniu oceniano także w porównaniu do pracowników nienarażonych na związki chromu(VI). Po uwzględnieniu: płci, wieku, czasu narażenia, roku rozpoczęcia pracy przy chromowaniu oraz statusu zatrudnienia, ustalono dodatni trend ( $p < 0,05$ ) między okresem zatrudnienia przy chromowaniu a ryzykiem zgonu z powodu raka płuc.

Na podstawie danych dotyczących narażenia wykazano, że pracownicy byli narażeni na tlenek chromu(VI) o stężeniu poniżej  $0,05 \text{ mg/m}^3 - 0,026 \text{ chrom(VI)/m}^3$ , ale do wyników tych badań należy podchodzić z ostrożnością, gdyż pracownicy byli narażeni także na inne związki rakotwórcze (np. nikiel czy kwas siarkowy). Na podstawie danych o narażeniu dla poszczególnych pracowników nie można było ustalić zależności narażenie-skutek, a zastosowane analizy dotyczyły narażenia na inne związki niż chrom(VI). Na podstawie wyników badań wykazano większe ryzyko raka płuc u pracowni-

ków zatrudnionych przy kąpielach chromowych w porównaniu do populacji odniesienia (np. na podstawie standardowych wskaźników śmiertelności), w której ludzie byli narażeni głównie na związki chromu(VI) rozpuszczalne (np. mgły kwasu chromowego).

Na podstawie wyników niektórych badań obserwowano wzrost zachorowania na raka płuc w połączeniu z większym narażeniem na chrom(VI) w zależności od rodzaju pracy czy czasu zatrudnienia (Dalager i in. 1980; Guillemin, Berode 1978; Hanslian i in. 1967; Okubo, Tsuchiya 1977; 1979; Royle 1975a; Silverstein i in. 1981; Sorahan i in. 1987; 1998; Takahashi, Okubo 1990).

Hara i in. (2010) prowadzili badania obserwacyjne typu *follow-up* w kohorcie badanej wcześniej przez Takahashi i Okubo (1990). Badaniami objęto 1193 mężczyzn, z których 626 pracowało  $\geq 6$  miesięcy przy chromowaniu, 567 nie pracowało przy chromowaniu, ale byli zatrudnieni  $\geq 6$  miesięcy przy kąpielach z innymi metalami. Prognozowaną liczbę zgonów oszacowano, stosując wielowariantową analizę z uwzględnieniem: czasu narażenia w latach, płci, wieku oraz wskaźników śmiertelności w latach 1976–2003. Nie stwierdzono istotnego wzrostu zgonów z powodu raka płuc u pracowników zatrudnionych przy chromowaniu (SMR = 1,46; 95-procentowy CI 0,98 ÷ 2,04), ale obserwowano istotny wzrost zgonów z powodu raka mózgu (SMR = 9,14; 95-procentowy CI 1,81 ÷ 2,09) oraz chłoniaka złośliwego (SMR = 2,84; 95-procentowy CI 1,05 ÷ 5,51). Stwierdzono wzrost ryzyka raka mózgu na podstawie 3 przypadków obserwowanych, w porównaniu do 0,3 oczekiwanych. U pracowników, którzy rozpoczęli pracę przy chromowaniu przed 1970 r., analiza zależności: okresu obserwacji, czasu narażenia oraz pierwszego kontaktu ze związkami chromu(VI), wykazała podwyższone ryzyko raka płuc (SMR = 1,59; 95-procentowy CI 1,01 ÷ 2,38) oraz chłoniaka złośliwego (SMR = 3,80; 95-procentowy CI 1,39 ÷ 8,29).

### **Narażenie pracowników na związki chromu(VI) przy produkcji żelazochromu**

W piśmiennictwie zostały opisane 2 badania, które dotyczyły działania rakotwórczego chromu(VI) u pracowników zatrudnionych przy produkcji żelazochromu. W jednym badaniu stwierdzono statystycznie nieistotny wzrost przypadków raka płuc (Langård i in. 1980; 1990), a w drugim – statystycznie nieistotne zmniejszenie liczby przypadków raka płuc wśród pracowników. W obu badaniach zwrócono także uwagę na możliwe narażenie na tych stanowiskach pracy na inne substancje rakotwórcze.

Pracownicy przy produkcji żelazochromu są narażeni na: chrom(III), chrom(VI) oraz inne związki, które również mogą mieć działanie rakotwórcze. U 1876 pracowników zatrudnionych w fabryce w Szwecji przez co najmniej rok od 1930 r. do 1975 r. stwierdzono statystycznie nieistotny wzrost przypadków raka płuc w porównaniu do populacji osób mieszkających w pobliżu fabryki. Pracownicy byli narażeni na: chrom metaliczny, chrom(III) oraz chrom(VI). Oszacowane poziomy stężenie wynosiły: 0 ÷ 2,5 mg chromu(0) i chromu(III)/m<sup>3</sup> oraz 0 ÷ 0,25 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> (Axelsson i in. 1980).

Wzrost przypadków raka płuc stwierdzono w Norwegii u 325 mężczyzn zatrudnionych > roku przy produkcji żelazochromu w latach 1928-1977 (Langård i in. 1980) oraz u pracowników zatrudnionych przed 1960 r. (SMR = 850;  $p = 0,026$ ). Przeprowadzenie w tej samej grupie badania obserwacyjnego typu *follow-up* ( $n = 379$ , zatrudnionych przed 1965 r. i obserwowanych do 1985 r.) wykazało, że wskaźniki SMR dla raka płuc nie były istotne statystycznie (SMR = 154), (Langård i in. 1990). Na podstawie wyników badań poziomu stężeń przeprowadzonych w 1975 r. wykazano, że operatorzy pieców byli narażeni na chrom całkowity o stężeniu 0,04 ÷ 0,29 mg chromu/m<sup>3</sup>, przy czym chrom(VI) stanowił 11 ÷ 33% chromu całkowitego.



Badano przypadki raka płuc w Dolnym Kubinie w Republice Słowackiej, gdzie znajdują się zakłady produkujące żelazochrom. Do badań wyodrębniono 3 grupy mężczyzn: pracowników zatrudnionych przy produkcji żelazochromu ( $n = 59$ ), pracowników nie narażonych zawodowo ( $n = 106$ ) na chrom(VI) oraz mieszkańców ( $n = 409$ ), którzy prawdopodobnie nie byli narażeni na chrom(VI). Najwięcej przypadków raka płuc odnotowano wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji żelazochromu (320 na 1000 w ciągu roku, 95-procentowy CI 318 ÷ 323) w porównaniu do innych pracowników z tego regionu (112; 95-procentowy CI 109 ÷ 113) oraz mieszkańców (79; 95-procentowy CI 76 ÷ 80). Ryzyko względne raka płuc dla pracowników produkujących żelazochrom wynosiło 4,04. Średnie stężenie chromu całkowitego w powietrzu w czasie zmiany roboczej w hucie wynosiło  $0,03 \div 0,19 \text{ mg/m}^3$ , a chromu(VI) –  $0,018 \div 0,03 \text{ mg/m}^3$ . W badaniu nie uwzględniono ryzyka raka płuc wynikającego z palenia tytoniu (ATSDR 2012).

#### **Narażenie pracowników na związki chromu(VI) przy produkcji stali nierdzewnej**

We Francji przeprowadzono 2 badania pracowników zatrudnionych przy produkcji stali nierdzewnej (Moulin i in. 1990; 1993). Oceniano umieralność w kohorcie 4227 pracowników zatrudnionych przy produkcji stali nierdzewnej od 1968 do 1984 r., na podstawie wywiadów dotyczących zatrudnienia oraz informacji o paleniu tytoniu. Liczbę obserwowanych przypadków zgonów porównano z liczbą zgonów oczekiwanych na podstawie danych krajowych dotyczących: wieku, płci oraz czasu narażenia. Istotną nadwyżkę przypadków raka płuc stwierdzono u pracowników zatrudnionych w odlewni (SMR = 2,29; 95-procentowy CI = 1,14 ÷ 4,09), ale nie u pracowników zatrudnionych przy topieniu stali nierdzewnej (SMR = 1,04; 95-procentowy CI = 0,42 ÷ 2,15). Wskaźnik SMR wzrastał dla pracowników wraz ze wzrostem czasu za-

trudnienia i po 30 latach osiągał wartość 3,24 (95-procentowy CI = 1,19 ÷ 7,05). Pomiarów stężeń chromu(VI) nie wykonywano. U tych pracowników wzrost przypadków raka płuc wiązano raczej z narażeniem na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne niż z narażeniem na chrom(VI).

#### **Narażenie pracowników na związki chromu(VI) podczas spawania stali nierdzewnej**

W piśmiennictwie znaleziono kilka prac dotyczących umieralności z powodu raka płuc wśród spawaczy, a kilka z nich dotyczyło narażenia na chrom(VI), (Cross i in. 1997), przy czym przedstawione wyniki nie były jednoznaczne. W jednych pracach stwierdzono wzrost ryzyka raka płuc, a w drugich takiej zależności nie stwierdzono. Najbardziej miarodajne są obszernie badania (IARC 1989; Simanato i in. 1991), w których opisywano wzrost umieralności na raka płuc u spawaczy stali nierdzewnej, chociaż większy wzrost ryzyka raka obserwowano u spawaczy tylko stali. W wielu z tych badań opisywano narażenie także na azbest oraz inne czynniki zakłócające. Tak więc, związek między narażeniem na chrom(VI) i zwiększonym ryzykiem raka płuc u spawaczy stali nierdzewnej pozostaje do wyjaśnienia.

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych przeprowadzonych w grupie 1221 spawaczy stali nierdzewnej w dawnej RFN wykazano wzrost ryzyka raka płuc lub innych niespecyficznych nowotworów w porównaniu z 1694 pracownikami zajmującymi się mechaniczną obróbką stali (którzy nie byli narażeni na dymy spawalnicze) lub z ogólną populacją Niemiec (Becker i in. 1985). W badaniach obserwacyjnych (typu *follow-up*), (Becker 1999) tej samej populacji, gdy okres obserwacji przedłużono do 1995 r., uzyskano podobne wyniki w przypadku raka płuc (oskrzela i tchawicy), (SMR = 121,5; 95-procentowy CI 80,7 ÷ 175,6). Obserwowano ponadto zwiększone ryzyko międzybłonniaka opłucnej (SMR = 1,179,9; 95-procentowy

CI = 473,1 ÷ 2430,5), które było związane z narażeniem na azbest.

W grupie 234 pracowników 8 zakładów w Szwecji, którzy zajmowali się spawaniem przez ostatnie 5 lat, w latach 1950-1965 (grupę obserwowano do 1984 r.), stwierdzono 5 zgonów z powodu nowotworów płuc przy 2 zgonach oczekiwanych (SMR = 2,49; 95-procentowy CI = 0,80 ÷ 5,81) w stosunku do ogólnej populacji Szwecji. Ta nadwyżka zgonów nie była statystycznie istotna w stosunku do ogólnej populacji Szwecji, ale gdy wyniki odniesiono do wewnętrznej grupy pracowników, różnica była istotna, po uwzględnieniu wieku badanych. Średnie stężenie chromu(VI) na stanowiskach spawania w 1975 r. wynosiło 0,11 mg/m<sup>3</sup> (Sjögren i in. 1987). Liczebność badanej kohorty była niewielka, a ponadto spawacze byli narażeni także na dymy niklu. Palenie tytoniu prawdopodobnie nie miało wpływu na ocenę ryzyka raka płuc w badanej kohorcie, gdyż wewnętrzną grupą odniesienia byli pracownicy tych samych zakładów (cyt. za: ATSDR 2012).

Beveridge i in. (2010) oceniali zależność między narażeniem pracowników na chrom(VI) a rakiem płuc, gdy poziomy narażenia zawodowego były mniejsze niż opisywane w badaniach kohortowych-retrospektywnych. Badaniami objęto: malarzy budowlanych, pracowników blacharni oraz mechaników. Na podstawie analizy zebranych danych nie stwierdzono istotnej zależności między narażeniem na chrom(VI) a rakiem płuc (OR = 1,1; 95-procentowy CI 0,9 ÷ 1,5). Podział badanych kohort na grupy o znacznym narażeniu na chrom(VI) oraz grupy, w których to narażenie było niewielkie, dało podobny nieistotny wzrost ryzyka raka płuc. Istotny wzrost ryzyka raka płuc stwierdzono u pracowników narażonych na chrom(VI) i niepalących tytoniu (OR = 1,2; 95-procentowy CI 1,2 ÷ 4,8), ale nie stwierdzono tej zależności u palaczy tytoniu (OR = 1,0; 95-procentowy CI 0,7 ÷ 1,3).

## Metaanaliza

Metaanaliza badań: Crump i in. (2003), Gibb i in. (2000b) oraz Mancuso (1997a), została przedstawiona przez Goldbohm i in. (2006). Wzrost ryzyka jednostkowego raka płuc oszacowano na podstawie tablic życia, stosując duńskie dane statystyczne dla wszystkich badań epidemiologicznych. Ryzyko zachorowania wynosiło: 0,0025; 0,0048 oraz 0,0133, odpowiednio dla badań Crump i in. (2003), Mancuso i in. (1997a) oraz Gibb i in. (2000b), (tab. 16.).

Dzięki metaanalizie wyników 49 badań epidemiologicznych opublikowanych w 84 artykułach dotyczących działania rakotwórczego związków chromu(VI) i występowania raka płuc, szczególnie wśród pracowników produkujących chromiany(VI), oszacowano standaryzowane współczynniki umieralności (SMR) na poziomie 112 ÷ 279, ze średnim SMR wynoszącym 141 (95-procentowy CI 135 ÷ 147; Cole, Rodu 2005). Gdy w wynikach uwzględniono palenie tytoniu, współczynnik SMR wynosił 112 (95-procentowy CI 104 ÷ 119). W niektórych z badań przeprowadzono analizę zależności dawka-odpowiedź (Crump i in. 2003; Gibb i in. 2000b; Mancuso 1997a; Park, Stayner 2006; Park i in. 2004).

Gatto i in. (2010) przeprowadzili metaanalizę 32 badań zawodowego narażenia na związki chromu(VI) i nowotworów układu pokarmowego, uwzględniając następujące kryteria:

- wyniki badań epidemiologicznych pracowników narażonych zawodowo na chrom(VI) drogą oddechową lub pokarmową, opublikowane po 1950 r.
- narażenie lub potencjalne narażenie na chrom(VI) było jednoznacznie określone lub badana kohorta pochodziła z przemysłu, gdzie występowało narażenie na związki chromu(VI)
- badano zachorowalność lub śmiertelność z powodu raka: jamy ustnej, przełyku, żołądka, jelita cienkiego, okrężnicy lub odbytu

- skutki narażenia zostały oszacowane w badaniu lub istniejące dane pozwalały na oszacowanie ryzyka względnego z 95-procentowym CI.

W podsumowaniu metaanalizy oszacowano ryzyko względne, stosując badanie z randomizacją oraz metodę odwróconej wariancji (*inverse variance weighting methods*). Otrzymano następujące meta-SMR (95-procentowy CI): jama ustna 1,02 (0,77 ÷ 1,34), przełyk 1,17 (0,90 ÷ 1,51), żołądek 1,09 (0,93 ÷ 1,28), okrężnica 0,89 (0,70 ÷ 1,12) oraz odbyt 1,17 (0,98 ÷ 1,39). W wyniku analizy wykonanej dla subgrup narażonych na chrom(VI) o największym stężeniu wykazano podwyższone wartości meta-SMR 1,49 (95-procentowy CI 1,06 ÷ 2,09) tylko dla raka przełyku między badanymi kohortami z USA, ale otrzymane wyniki oparto tylko na badaniu subgrup w 4 analizach, przy czym tylko w jednym oceniano wskaźnik śmiertelności. Tylko w 3 badaniach oceniano ryzyko względne raka jelita cienkiego, ale w żadnej z przeprowadzonych analiz różnice nie były istotne sta-

tystycznie. Głównym ograniczeniem przeprowadzonych metaanaliz, potwierdzonym przez badaczy, było nieuwzględnienie: nałogu palenia tytoniu, spożycia alkoholu, stosowanej diety oraz statusu socjoekonomicznego. W podsumowaniu stwierdzono, że u pracowników narażonych zawodowo na chrom(VI) nie występowało podwyższone ryzyko nowotworów układu pokarmowego w stosunku do populacji generalnej.

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych, przeprowadzonych wśród pracowników zawodowo narażonych na związki chromu(VI), można jednoznacznie stwierdzić występowanie zwiększonego ryzyka raka płuc. Analizując dane pochodzące z badań *Mancuso (1975)* dotyczące zależności dawka-skutek, gdzie liniowa zależność występowała po małych dawkach chromu(VI), w EPA ustalono ryzyko jednostkowe na poziomie  $1,2 \cdot 10^{-2}$  dla całociowego narażenia na  $1 \mu\text{g chromu(VI)/m}^3$  (IRIS 2011).

Wyniki oceny ryzyka choroby nowotworowej u pracowników narażonych na związki chromu(VI) przedstawiono w tabeli 16.

**Tabela 16.**

**Ryzyko choroby nowotworowej u pracowników narażonych na związki chromu(VI), (ATSDR 2012)**

Typ nowotworu	Ryzyko, 95% CI	Komentarz	Piśmiennictwo
Produkcja chromianów(VI) z rudy			
Rak płuc	RR 1,80 (1,49 ÷ 2,14)	2357 mężczyzn. Ryzyko raka płuc 2,44 (1,54 ÷ 3,83) przy skumulowanym narażeniu na Cr(VI) o stężeniu $1 \text{ mg/m}^3/\text{rok}$ przez 45 lat	<i>Gibb</i> i in. 2000b
Rak płuc	SMR 268 (200 ÷ 352)	482 pracowników w stosunku do społeczeństwa USA. W stosunku do społeczeństwa Ohio SMR wynosił 241 (180 ÷ 317); ryzyko zgonu z powodu raka płuc wzrastało wraz ze wzrostem narażenia skumulowanego na Cr(VI), czasu trwania narażenia oraz roku zatrudnienia; większość pracowników (73 ÷ 86%) paliło tytoń	<i>Luippold</i> i in. 2003
Produkcja barwników			
Rak płuc	SMR 190 (111 ÷ 295)	2101 mężczyzn zatrudnionych > 30 lat; żadnych istotnych zmian u pracowników o krótszym okresie zatrudnienia; stężenia Cr(VI) oznaczane w ostatnich latach wynosiły > $0,5 \text{ mg/m}^3$ oraz > $2 \text{ mg/m}^3$ dla grupy o dużym narażeniu	<i>Hayes</i> i in. 1989

cd. tab. 16.

Typ nowotworu	Ryzyko, 95% CI	Komentarz	Piśmiennictwo
Chromowanie			
Rak płuc	SMR 172 (112 ÷ 277)	1762 pracowników, mężczyźni i kobiety zatrudnieni przy kąpielach do chromowania > 1 roku; SMR dla pracowników zatrudnionych przy chromowaniu > 5 lat wynosiło 320 (128 ÷ 658); istotny wzrost przypadków zgonów z powodu raka płuc i czasu narażenia stwierdzono dla mężczyzn	<i>Sorahan</i> i in. 1998
Rak płuc	SMR 1,59 (1,01 ÷ 2,38)	1193 mężczyzn narażonych na Cr(VI) przed 1970 r.	<i>Hara</i> i in. 2010
Chłoniak złośliwy	SMR 3,8 (1,39 ÷ 8,2)	1193 mężczyzn narażonych na Cr(VI) przed 1970 r.	<i>Hara</i> i in. 2010
Produkcja stali nierdzewnej i spawanie			
Rak płuc	SMR 2,49 (0,80 ÷ 5,81)	234 pracowników. Nieistotny SMR w porównaniu do populacji ogólnej; znacznie podwyższony w porównaniu do wewnętrznej grupy kontrolnej dobranej wiekowo; średnie stężenie Cr(VI) wynosiło 0,11 mg/m <sup>3</sup> w 1975 r.	<i>Sjögren</i> i in. 1987
Rak płuc	SMR 2,29 (1,14 ÷ 4,09)	4227 pracowników. SMR dla pracowników odlewni stali nierdzewnej; SMR dla pracowników zatrudnionych > 30 lat wynosiło 3,24 (95% CI = 1,19 ÷ 7,05); nie obserwowano wzrostu przypadków zgonu z powodu raka płuc u pracowników zatrudnionych przy topieniu i odlewaniu stali	<i>Moulin</i> i in. 1993

Objaśnienia:

CI – przedział ufności.

RR – ryzyko względne.

SMR – standaryzowany wskaźnik umieralności.

W tabeli 17. przedstawiono wyniki badań epidemiologicznych dotyczących występowania raka płuc jako skutku narażenia na zwią-

ki chromu(VI). Wyniki te stanowią podstawę klasyfikacji związków chromu(VI) przez IARC w 1990 r. do grupy 1. związków rakotwórczych.

**Tabela 17.**  
**Przegląd badań epidemiologicznych rakotwórczego działania związków chromu(VI) u pracowników zatrudnionych przy produkcji chromianów(VI) z rudy – uwzględnionych przez IARC do klasyfikacji w 1990 r. (NIOSH 2013)**

Badana populacja i badania obserwacyjne typu <i>follow-up</i>	Populacja odniesienia	Nowotwory dróg oddechowych			Nowotwory o innym umiejscowieniu			Dostępna informacja o paleniu tytoniu, którą uwzględniono w badaniu	Ocena narażenia i stężenia Cr(VI) w środowisku pracy	Pismienictwo/ państwo
		umiejscowienie nowotworu	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne	umiejscowienie nowotworu	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne			
Fabryki produkujące chromiany(VI), zatrudnienie > 1 roku, 1948-1977, 2715 mężczyzn ( <i>Bidstrup, Case 1956</i> )	umieralność z powodu raka w populacji Anglii, Walii, Szkocji	płuca	116 zgonów	2,4 <sup>a</sup>	inne (nos)	80; 2	1,2; 7,1 <sup>a</sup>	nie	nie	<i>Alderson i in.</i> 1981, Wielka Brytania
290 mężczyzn z rakiem płuc przyjętych do dwóch szpitali, położonych niedaleko fabryk, produkujących chromiany (w latach 1925-1948)	randomizacja, losowo przyjęci do szpitala	płuca lub oskrzela	11 przypadków powiązanych z narażeniem na Cr(VI)	przedstawione jako statystycznie istotne	–	–	–	nie	nie	<i>Baetjer</i> 1950, USA
3 fabryki, 723 mężczyzn zatrudnionych w latach 1949-1955, umieralność w badaniu obserwacyjnym ( <i>follow-up</i> )	umieralność z powodu raka w populacji Anglii i Walii	płuca	12	3,6 <sup>a</sup>	inne	9	1,1	nie	nie	<i>Bidstrup, Case 1956</i> , Wielka Brytania
Mężczyźni zatrudnieni w 7 fabrykach produkujących chromiany(VI) (w latach 1940-1950)	umieralność z powodu raka w USA wśród osób rasy białych oraz innych	układ oddechowy z wyjątkiem krtani	10 – osoby rasy białej; 16 – inni	14,3 <sup>a</sup> ; 80,0 <sup>a</sup>	inne	5 – osoby rasy białej; 1 – inni	1,0	nie	nie	<i>Brinton i in.</i> 1952, USA

cd. tab. 17.

Badana populacja i badania obserwacyjne typu <i>follow-up</i>	Populacja odniesienia	Nowotwory dróg oddechowych			Nowotwory o innym umiejscowieniu			Dostępna informacja o patelni tytoniu, którą uwzględniono w badaniu	Ocena narażenia i stężenia Cr(VI) w środowisku pracy	Piśmiennictwo/ państwo
		umiejscowienie nowotworu	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne	umiejscowienie nowotworu	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne			
540 mężczyzn zatrudnionych w latach 1948-1985 przy produkcji chromionów(VI) z narażeniem skumulowanym przy rozpoczęciu badania $\geq 1$ roku; $\geq 10$ lat po rozpoczęciu badania	włoski specyficzny wskaźnik umieralności	pluca; narażeni na oszacowane większe stężenia Cr(VI)	14; 6	2,2 <sup>a</sup> ; 4,2 <sup>a</sup>	krtani; opłucna	3; 3	2,9; 30,0 <sup>a</sup>	nie	nie	<i>De Marco</i> i in. 1988, Włochy
Karty zdrowia 897 pracowników; 6 fabryk produkujących chromiany(VI)	wyniki badań Rtg mieszkańców Bostonu	oskrzelopochodny/ pluca	7 – osoby rasy białej; 3 – inni	53,6 (współczynnik występowania)	-	-	-	nie	tak	Federalna Agencja Bezpieczeństwa (1953), USA
2101 mężczyzn (kohorta zmniejszona do 1803) zatrudnionych w fabrykach produkujących chromiany(VI) $\geq 90$ dni w latach 1945-1974; pracujących w nowych i/lub starych pomieszczeniach produkcyjnych	umieralność w Baltimore	tchawica, oskrzela, pluca	59	2,0 <sup>a</sup>	układ pokarmowy inne	13 14	0,6 0,4	nie	nie	<i>Hayes</i> i in. 1979, USA

cd. tab. 17.

Badana populacja i badania obserwacyjne typu <i>follow-up</i>	Populacja odniesienia	Nowotwory dróg oddechowych			Nowotwory o innym umiejscowieniu			Dostępna informacja o paleniu tytoniu, którą uwzględniono w badaniu	Ocena narażenia i stężenia Cr(VI) w środowisku pracy	Piśmiennictwo państwo
		liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne			
1140 mężczyzn zatrudnionych > 1 roku w latach 1934-1979 w 2 fabrykach produkujących chromiany(VI)	umieralność w Zachodniej Westfalii	51	2,1 <sup>a</sup>	12	0,94	nie	nie	nie	Korallus i in. 1982, Niemcy	
Mężczyźni zatrudnieni w 7 fabrykach produkujących chromiany(VI) w latach 1930-1947; 193 zgony	pracownicy zatrudnieni w rafinerii ropy naftowej w latach 1933-1938	42	20,7	13; 3	2,0; 5,4 <sup>a</sup>	nie	nie	opisywane jako chromiany	Machle, Gregorius 1948, USA	
332 pracowników zatrudnionych > 1 roku w latach 1931-1937; narażenie na rozpuszczone i nierozpuszczone związki Cr(VI); umieralność obserwowano do 1974 r.	brak	41	–	–	–	nie	nie	związki rozpuszczone opisywane jako związki Cr(VI)	Mancuso, Hueper 1951; Mancuso 1975, USA	
896 mężczyzn zatrudnionych w fabryce produkującej chromiany ≥ 1 roku w latach 1918-1975 r.; oceniano umieralność do 1978 r. lub zgon; 84% związków chromu produkowanych w fabryce w latach 1934-1975 było związkami chromu(VI)	specyficzny wskaźnik umieralności dla mężczyzn w Japonii w odniesieniu do wieku oraz przypadku choroby nowotworowej	31 (łącznie z 6 przypadkami raka zatokowo-nosowego)	9,2 <sup>a</sup>	11	1,0	nie	nie	nie	Sato i in. 1981, Japonia	

cd. tab. 17.

Badana populacja i badania obserwacyjne typu <i>follow-up</i>	Populacja odniesienia	Nowotwory dróg oddechowych			Nowotwory o innym umiejscowieniu			Dostępna informacja o paleniu tytoniu, którą uwzględniono w badaniu	Ocena narażenia i stężenia Cr(VI) w środowisku pracy	Pismienictwo/ państwo
		umiejscowienie nowotworu	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne	umiejscowienie nowotworu	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne			
1200 mężczyzn z 3 fabryk produkujących chromiany(VI) zatrudnionych w latach 1937-1940 i badanych w latach 1941-1960	umieralność wśród mężczyzn USA w latach: 1950, 1953, 1958	układ oddechowy	69 (2 nowotwory zatok szczękowych)	9,4 <sup>a</sup>	układ pokarmowy	16	1,5	nie	nie	Taylor 1966; <i>Enterprise</i> 1974, USA
273 mężczyzn produkujących chromiany(VI) zatrudnionych $\geq 5$ lat w latach 1947-1973 i obserwowanych w latach 1960-1982	specyficzny wskaźnik umieralności dla mężczyzn w Japonii w odniesieniu do: wieku, roku oraz przypadku choroby nowotworowej	pluca	25 (1 nowotwór zatok szczękowych)	18,3 <sup>a</sup>	układ pokarmowy	6	0,9	nie	nie	Manabe, Fukuchi 1984, Japonia
1002 mężczyzn zatrudnionych w 3 fabrykach produkujących barwniki do 1981 r.: a) chromian(VI) ołowiu i cynku b) chromian(VI) ołowiu i cynku c) chromian(VI) ołowiu	umieralność z powodu raka w populacji Anglii i Walii	pluca: $\geq 1$ roku pracy na duże lub średnie stężenia pyłów zawierających chromiany(VI): a) 1932-1954 b) 1948-1967 c) 1946-1960	21; 11; 7	2,2 <sup>a</sup> ; 4,4 <sup>a</sup> ; 1,1	zatoki nosowe; krtań	1; 2	5; 21,5	nie (odnotowano tylko przypadki raka płuc wywołane paleniem tytoniu)	nie	Davies 1978; 1979; 1984 a; 1984b, Wielka Brytania
987 mężczyzn zatrudnionych w 3 niemieckich i 2 holenderskich fabrykach > 6 miesięcy produkujących chromian(VI) cynku i ołowiu; 15 076 osób-lata	lokalny wskaźnik zgonów dla RFN i Holandii	pluca	19	2,0 <sup>a</sup>	-	-	-	nie	nie	Frenzel-Beyme 1983, Niemcy, Holandia



cd. tab. 17.

Badana populacja i badania obserwacyjne typu <i>follow-up</i>	Populacja odniesienia	Nowotwory dróg oddechowych			Nowotwory o innym umiejscowieniu			Dostępna informacja o paleniu tytoniu, którą uwzględniono w badaniu	Ocena narażenia i stężenia Cr(VI) w środowisku pracy	Pismienictwo/ państwo
		liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne	umiejscowienie nowotworu	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne				
251 mężczyzn zatrudnionych w 3 fabrykach produkujących barwniki na bazie chromianów(VI) cynku i ołowiu zatrudnionych > 6 miesięcy w latach 1958-1977	standardowy współczynnik zgonów dla północnej Francji w latach 1958-1977	11	4,6 <sup>a</sup>	-	-	-	nie (odnotowano tylko przypadki raka płuc wywołane paleniem tytoniu)	nie	<i>Haguenoer</i> i in. 1981, Francja	
133 pracowników zatrudnionych w 3 fabrykach produkujących barwniki na bazie chromianu(VI) cynku w latach 1948-1972, 24 z nich było zatrudnionych > 3 lat do 1972 r.; obserwację prowadzono do końca 1980 r.	przypadki raka w Norwegii w latach 1955-1976	6 (z wyłączeniem jednego przypadku, gdy zatrudnienie było < 3 lat)	44	układ pokarmowy; ubytek tkanki nosa	3; 1	6,4 -	nie (odnotowano tylko przypadki raka płuc wywołane paleniem tytoniu)	nie/tak; narażenie przedstawiono jako stężenie chromu w µg/m <sup>3</sup> lub w mg/m <sup>3</sup> w publikacji z 1975 r. oraz 1983 r.; później (1993 r.) jako narażenie na Cr(VI) w mg/m <sup>3</sup>	<i>Langård, Norseth</i> 1975; 1979; <i>Langård, Figander</i> 1983, Norwegia	
1181 osób rasy białej oraz 698 osób rasy innej niż biała, mężczyzn zatrudnionych przy produkcji barwników chromianowych(VI), (cynku i ołowiu) ≥ 1 miesiąca w latach 1940-1969, kohortę obserwowano do końca 1982 r.	umieralność wśród białych i innych mężczyzn USA	24; 3; 3; 6	1,4; 1,4 <sup>b</sup> ; 2,0 <sup>b</sup> ; 3,2 <sup>b</sup>	żółtek	6	1,8	nie	nie	<i>Sheffer</i> i in. 1982; <i>Hayes</i> i in. 1989, USA	

cd. tab. 17.

Badana populacja i badania obserwacyjne typu <i>follow-up</i>	Populacja odniesienia	Nowotwory dróg oddechowych			Nowotwory o innym umiejscowieniu			Dostępna informacja o paleniu tytoniu, którą uwzględniono w badaniu	Ocena narażenia i stężenia Cr(VI) w środowisku pracy	Pismienictwo państwo
		liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne			
178 mężczyzn zatrudnionych w 9 galwanizacjach (116 w „grubym” galwanizowaniu, 62 w „cienkim”) $\geq 1$ roku w latach 1951-1981	umieralność wśród mężczyzn we Włoszech	3	3,3 (4,3 <sup>a</sup> dla galwanizacji „cienkiej”)	2; 2; 2	1,9; 4; 18 <sup>a</sup>	nie	tak; tritylenek chromu(VI) 1980 r.; średnie stężenie 7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ w pobliżu wanny; 3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ w środkowej części pomieszczenia	<i>Franchini</i> i in. 1983, Włochy		
952 pracowników (kobiet i mężczyzn) zatrudnionych w Japonii przy chromowaniu z co najmniej 6-miesięcznym doświadczeniem; średni okres obserwacji kohorty badanej wynosił 5,2 roku, a kontrolnej 5,1 roku	galwanotechnicy nie narażeni na Cr(VI); pracownicy biurowi; pracownicy niewykwalifikowani	0	–	5	0,5	nie	nie	<i>Okubo</i> , <i>Tsuchiya</i> 1977; 1979; 1987, Japonia		
1056 obecnych i byłych pracowników zatrudnionych w 54 galwanizacjach $\geq 3$ miesięcy; 130 mężczyzn zmarło przed 31.05.1974 r. (w badaniu brały udział także kobiety); badania umieralności	1099 mężczyzn nienarażonych na Cr(VI) w badanych galwanizacjach oraz w 2 innych przedsiębiorstwach	24	1,4	44; 8; 12	1,7 <sup>b</sup> ; 1,5; 1,9	tak; palących galwanizatorów porównano z grupą kontrolną – nie było istotnych różnic	tak; w 42 galwanizacjach zgłoszono kwas chromowy w powietrzu na stanowiskach pracy; stężenie w strefie oddychania ogólnie $< 0,03 \text{ mg}/\text{m}^3$	<i>Royce</i> 1975a; 1975b, Wielka Brytania		

cd. tab. 17.

Badana populacja i badania obserwacyjne typu <i>follow-up</i>	Populacja odniesienia	Nowotwory dróg oddechowych			Nowotwory o innym umiejscowieniu			Dostępna informacja o paleniu tytoniu, którą uwzględniono w badaniu	Ocena narażenia i stężenia Cr(VI) w środowisku pracy	Pismienictwo/ państwo
		liczba zgonów lub przypadków nowotworu	liczba zgonów lub przypadków ryzyko względne	liczba zgonów lub przypadków nowotworu	liczba zgonów lub przypadków ryzyko względne	liczba zgonów lub przypadków nowotworu	liczba zgonów lub przypadków ryzyko względne			
Pracownicy zatrudnieni ≥ 10 lat w serwisie przy produkcji barwników oraz chromowaniu powierzchni; 238 zgonów osób rasy białej i innych (1974-1978)	umieralność w populacji USA	28; 10	1,9 <sup>a</sup> ; 3,7 <sup>a</sup>	wszystkie badane miejsca (mężczyźni); krtań (mężczyźni); żołądek (mężczyźni); mięsak limfatyczny, mięsak siateczkowokomórkowy (mężczyźni)	53; 2; 4; 2	1,4 <sup>a</sup> ; 3,3; 2,5; 2,9	nie	tylko kilka próbek na kwas chromowy(VI)	<i>Siherstein</i> i in. 1981, USA	
2689 pracowników zatrudnionych przy chromowaniu i powlekanii nikiem (1288 mężczyzn, 1401 kobiet) zatrudnionych w latach 1946-1975 przez ≥ 6 miesięcy; czas obserwacji 1946-1983	umieralność w populacji Anglii i Walii	63; 9; 3; 0; 3;	1,6 <sup>a</sup> ; 1,1; 3,0; -; 10 <sup>a</sup>	żołądek (kobiety i mężczyźni)  wątroba (mężczyźni i kobiety)  wszystkie badane miejsca (kobiety i mężczyźni)	25;  4; 0; 213	1,5;  6,7 <sup>a</sup> - 1,3 <sup>a</sup>	nie	tak; jako kwas chromowy(VI); średnia z 60 pomiarów wykonanych przed 1973 r. – poza oznaczenia metodą stężenia sładowe; po 1973 r. większość pomiarów zapisywano w systemie jako "mniej niż 0,05 mg/m <sup>3</sup> "	<i>Sorahan</i> i in. 1987, Wielka Brytania	

cd. tab. 17.

Badana populacja i badania obserwacyjne typu <i>follow-up</i>	Populacja odniesienia	Nowotwory dróg oddechowych			Nowotwory o innym umiejscowieniu			Dostępna informacja o paleniu tytoniu, którą uwzględniono w badaniu	Ocena narażenia i stężenia Cr(VI) w środowisku pracy	Pismienictwo/ państwo
		umiejscowienie nowotworu	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne	umiejscowienie nowotworu	liczba zgonów lub przypadków	oszacowane ryzyko względne			
Mężczyźni i kobiety zatrudnieni przy produkcji żelazochromu w latach 1955-1969	umieralność w populacji ZSRR	płuca (mężczyźni)	nie opisano	4,4 (wiek: 30 ÷ 39 lat) 6,6 <sup>a</sup> (wiek: 50 ÷ 59 lat)	wszystkie badane miejsca (mężczyźni); przełyk (mężczyźni)	nie opisano  nie opisano	3,3 <sup>a</sup> (wiek: 50 ÷ 59 lat); 2,0 <sup>a</sup> (wiek: 50 ÷ 59 lat); 11,3 <sup>a</sup> (wiek: 60 ÷ 69 lat)	nie	tak; nie opisano spo- sobu pobierania prób i wykony- wania oznaczeń; średnie stężenie Cr(VI) było 2 ÷ 7 razy większe niż dopuszczalne w byłym ZSRR	<i>Pokrowskaya, Shabymina</i> 1973, były ZSRR

Objaśnienia:

<sup>a</sup> 95-procentowy przedział ufności.

<sup>b</sup> *p* dla trendu < 0,01.

Wyniki badań *Mancuso* (1975) były podstawą oceny ryzyka wystąpienia raka płuc przy narażeniu zawodowym na chrom(VI) w publikacjach: US EPA 1984; *Gibb* i in. 1986; PCHRG 1993; *Crump* 1995. Jednak ta analiza 41 przypadków zgonów na raka płuca nie stanowi obszernego badania epidemiologicznego, a ponadto historia pracy i narażenia badanych osób były słabo opisane. Ocenę ryzyka dla związków chromu(VI) na podstawie wyników badań epidemiologicznych przedstawiono w opracowaniu OSHA (*Crump* 1995). W opracowaniu tym uwzględniono wyniki 6 badań epidemiologicznych, które zawierały dane ilościowe narażenia na chrom(VI), (*Mancuso* 1975; *Hayes* i in. 1979; *Langård* i in. 1980; *Axelsson* i in. 1980; *Pokrowskaya*, *Shabynina* 1973; *Sjögren* i in. 1987).

Ocena ryzyka opracowana przez OSHA, to 6 ÷ 9 zgonów z powodu raka płuc na 1000 pracowników w wieku 20 ÷ 65 lat narażonych zawodowo na chrom(VI) o stężeniu 0,001 mg/m<sup>3</sup> (1 µg/m<sup>3</sup>), (*Crump* 1995). Przy narażeniu zawodowym na związki chromu(VI) o stężeniu 0,05 mg/m<sup>3</sup> (50 µg/m<sup>3</sup>) przewidywana liczba nowotworów płuc mieściła się w przedziale 246 ÷ 342 przypadków (na podstawie wyników badań *Mancuso* 1975). Gdy obliczenia oparto na wynikach badań kohortowych (*Hayes* i in. 1979), otrzymano nadwyżkę 2 zgonów z powodu raka płuc w przypadku narażenia na chrom(VI) o stężeniu 0,001 mg/m<sup>3</sup> (1 µg/m<sup>3</sup>) oraz nadwyżkę 88 zgonów z powodu raka płuc po narażeniu na chrom(VI) o stężeniu 0,05 mg/m<sup>3</sup> (50 µg/m<sup>3</sup>).

Ocena ryzyka sformułowana na podstawie wyników 10 opublikowanych badań epidemiologicznych (*Steenland* i in. 1996) jest następująca: nadwyżka około 5 ÷ 28 przypadków raka płuc wystąpi w kohorcie 1000 pracowników w wieku 20 ÷ 85 lat narażonych zawodowo na chrom(VI) o stężeniu 0,05 mg/m<sup>3</sup> (50 µg/m<sup>3</sup>) do czasu przejścia na emeryturę w wieku 65 lat. Odpowiednio obliczono nadwyżkę 2 ÷ 14 przypadków raka płuc w przypadku narażenia na chrom(VI) o stężeniu 0,025 mg/m<sup>3</sup> (25 µg/m<sup>3</sup>), 1 ÷ 6 dla narażenia na chrom(VI) o stężeniu

0,01 mg/m<sup>3</sup> (10 µg/m<sup>3</sup>), 0,5 ÷ 3, gdy stężenie wynosiło 0,005 mg/m<sup>3</sup> (5 µg/m<sup>3</sup>) oraz 0,1 ÷ 0,6, gdy stężenie wynosiło 0,001 mg/m<sup>3</sup> (1 µg/m<sup>3</sup>).

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych w EPA oraz w IARC zaliczono narażenie inhalacyjne na związki chromu(VI) do grupy związków rakotwórczych dla ludzi (IARC 1990; EPA 1998).

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) także uznała związki chromu(VI) za rakotwórcze dla ludzi. W Departamencie Zdrowia i Opieki Społecznej (DHHS, Department of Health and Human Services) określono, że związki chromu(VI) są rakotwórcze dla ludzi (NIOSH 2013).

Ryzyko wystąpienia raka płuc, w zależności do poziomu narażenia na chrom(VI) w powietrzu na stanowiskach pracy, analizowano na przykładzie pracowników produkujących chromiany(VI) z rudy. Na podstawie ustalonej zależności dawka-skutek, wykazano zwiększone ryzyko raka płuc dla pracowników narażonych przez długi czas na związki chromu(VI) w stosunku do pracowników pracujących krótko w narażeniu na chrom(VI), (*Hayes* i in. 1979). Na podstawie analizy ryzyka raka płuc wykazano wzrost ryzyka zgonu z powodu raka płuc u pracowników narażonych na chrom(VI) na poziomie wartości dopuszczalnej (PEL) ustalonej na poziomie 52 µg/m<sup>3</sup> (*Braver* i in. 1985).

Na podstawie najnowszych wyników badań także potwierdzono zwiększone ryzyko raka płuc wynikające z zawodowego narażenia na związki chromu(VI), (*Gibb* i in. 2000b; *Park* i in. 2004). Wielowarstwowa analiza umieralności z powodu raka płuc wykazała dodatni trend wzrostu umieralności w zależności od narażenia skumulowanego na związki chromu(VI). Analiza czasu zatrudnienia i pierwszego kontaktu ze związkami chromu(VI) ujawniła spójność wyników dla pracowników najdłużej zawodowo narażonych na związki chromu(VI) oraz o jak najdłuższym zatrudnieniu od pierwszego kontaktu. Okres latencji dla raka płuc u pracowników zawodowo narażonych

na związku chromu(VI) ustalono na  $20 \div 35$  lat (Luippold i in. 2003).

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych wykazano rakotwórcze działanie związków chromu(VI) na ludzi. W ocenie ryzyka rakotwórczego związków chromu(VI) mogą mieć znaczenie, np.: rozpuszczalność, rozmiar cząstek, postać krystaliczna, powierzchnia czy możliwość fagocytozy (Gad i in. 1986; Katz, Salem 1993; Langård, Vigander 1983).

W NIOSH na podstawie wyników retrospektywnych badań ludzi mieszkających w pobliżu 2 fabryk produkujących żelazochrom w Szwecji nie wykazano u nich zwiększonego ryzyka raka płuc (Axelsson i in. 1980).

### **Działanie rakotwórcze na zwierzęta**

Działanie rakotwórcze związków chromu(VI) oceniano na podstawie wyników badań na zwierzętach, przy zastosowaniu różnych sposobów podania badanych związków. Najbardziej przydatne do oceny występowania raka płuc u ludzi narażonych zawodowo na związki chromu(VI) były wyniki badań na zwierzętach narażonych: inhalacyjnie, dotchawiczo oraz dooskrzelowo. Na podstawie wyników badań działania rakotwórczego związków chromu(VI) na zwierzętach stwierdzono, że istnieją różnice w działaniu kancerogennym tych związków w zależności od ich rozpuszczalności w wodzie i biodostępności.

W badaniu inhalacyjnym, w którym szczury narażano na dichromian(VI) sodu o stężeniach: 0,025; 0,05 lub 0,1 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup>, wzrost przypadków raka płuc obserwowano tylko po największym stężeniu. Raka płuc stwierdzono u 3/19 szczurów narażonych na chrom(VI) o stężeniu 0,1 mg /m<sup>3</sup> w postaci dichromianu(VI) sodu przez 18 miesięcy i obserwowanych przez 12 miesięcy po zakończeniu narażenia. Były to dwa gruczolaki płuc i jeden gruczolakorak. Nowotworów płuc nie obserwowano w 37 grupach kontrolnych oraz u szczurów narażonych na chrom(VI) o stężeniu  $\leq 0,05$  mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> (Glaser i in. 1986; 1988). Podwyższone ryzyko raka płuc u szczurów było

istotne przy zastosowaniu testu *Fisher exact test* ( $p = 0,03$ ) stosowanego przez Syracuse Research Corporation.

W badaniach inhalacyjnych na myszach wzrost przypadków raka płuc obserwowano u zwierząt narażonych na chromian(VI) wapnia o stężeniu 4,3 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> przez 18 miesięcy (Nettesheim i in. 1971).

U 14 szczurów, którym podawano dotchawiczo raz w tygodniu 1,25 mg dichromianu(VI) sodu/kg mc. przez 30 miesięcy, wystąpiły statystycznie istotne ( $p < 0,01$ ) następujące przypadki nowotworów: 12 łagodnych gruczolaków oskrzeli oraz 8 nowotworów złośliwych – 2 gruczolakoraki oskrzeli i 6 raków płaskonabłonkowych. Tylko jeden przypadek gruczolakoraka oskrzeli znaleziono u szczura otrzymującego dotchawiczo raz w tygodniu dawkę 0,25 mg/kg mc. dichromianu(VI) sodu przez 30 miesięcy (Steinhoff i in. 1986).

Po podaniu dooskrzelowym szczurom 20 materiałów zawierających różne związki chromu(VI) przez 2 lata obserwowano zwiększone ryzyko raka płuc w przypadku narażenia na: chromian(VI) wapnia, stront oraz cynk, ale takiej zależności nie obserwowano dla słabo rozpuszczalnych chromianów(VI), np. ołowiu, baru czy dichromianu(VI) sodu, chociaż zastosowana metoda badań mogła być nieodpowiednia dla związków chromu(VI) bardzo dobrze rozpuszczalnych w wodzie (Levy i in. 1986).

Samcom i samicom szczurów szczepu F344/N oraz samicom myszy szczepu B6C3F1 podawano z wodą do picia dichromian(VI) sodu o stężeniu odpowiednio: 0; 14,3; 57,3; 172 lub 516 mg/L oraz samcom myszy o stężeniach: 0; 14,3; 28,6; 85,7 lub 257,4 mg/L przez 2 lata. U szczurów, którym z wodą do picia podawano dichromian(VI) sodu w największej podawanej dawce (średnia dawka dzienna wynosiła dla samców i samic szczura odpowiednio: 5,9 lub 7,0 mg chromu(VI)/kg/dzień), obserwowano istotny wzrost liczby przypadków nowotworów błony śluzowej jamy ustnej i języka, ale zmian tych nie obserwowano po podaniu 3 mniejszych

dawek badanego związku. U myszy szczepu B6C3F1 obserwowano istotny wzrost liczby przypadków nowotworów jelita cienkiego u samców i samic po dawce wynoszącej, odpowiednio:  $\geq 2,4$  oraz  $\geq 3,1$  mg chromu(VI)/kg/dzień (NTP 2008). W NTP (2008) stwierdzono, podsumowując wyniki tych badań, że istnieje wystarczający dowód działania rakotwórczego dichromianu(VI) sodu dihydratu na samców i samic szczurów szczepu F344/N oraz na samców i samic myszy szczepu B6C3F1.

Wyniki badań długotrwałego narażenia zwierząt na chrom(VI) jednoznacznie wskazują, że związki chromu(VI) są rakotwórcze dla zwierząt. U myszy narażonych inhalacyjnie na chromian wapnia chromu(VI) o stężeniu  $4,3$  mg chrom(VI)/m<sup>3</sup> obserwowano 2,8-krotnie większe ryzyko wystąpienia raka płuc w porównaniu do grupy kontrolnej (Nettesheim i in. 1971).

W kilku badaniach działania przewlekłego chromu(VI) nie stwierdzono działania rakotwórczego związku u: szczurów, królików oraz świnek morskich, narażanych na chrom(VI) o stężeniu około  $1,6$  mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> w postaci dichromianu(VI) potasu lub pyłów chromu(VI)  $4$  h/dzień,  $5$  dni/tydzień (ATSDR 2012).

Szczury narażano na chrom(VI) o stężeniu  $\leq 15,5$  mg Cr(IV)/m<sup>3</sup> w postaci ditlenku chromu przez  $2$  lata. U zwierząt nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu liczby guzów (Lee i in. 1989).

## **Działanie na rozrodczość**

### ***Działanie na rozrodczość ludzi***

Mortensen (1988) przeprowadził badanie kwestionariuszowe wśród  $3119$  mężczyzn, u których w związku z problemami z płodnością były wykonane badania nasienia. Kwestionariusz wypełniło  $2517$  mężczyzn, których podzielono na  $4$  grupy w zależności od rodzaju wykonywanej pracy:

- spawacze
- pracownicy narażeni zawodowo na

metale, z wyjątkiem spawaczy

- pozostali pracownicy przemysłowi
- pracownicy nienarażeni zawodowo na substancje mogące wpływać na płodność (grupa kontrolna).

Pogorszenie jakości nasienia stwierdzano, jeżeli zbadana próbka spełniała przynajmniej  $1$ , z  $3$  przedstawionych poniżej warunków:

- liczba plemników poniżej  $20$  mln/ml
- zmniejszona ruchliwość powyżej  $50\%$  plemników
- nieprawidłowa budowa morfologiczna powyżej  $50\%$  plemników.

Istotnie większe ryzyko obniżenia jakości nasienia odnotowano w grupie spawaczy – iloraz szans (OR) wynosił  $2,00$  (95-procentowy CI:  $1,16 \div 3,45$ ).

Bonde i Ernst (1992) zbadali razem  $107$  osób zatrudnionych w  $6$  zakładach pracy w Danii, w tym:  $30$  spawaczy stali nierdzewnej metodą TIG (spawanie elektrodą nietopliwą w osłonie gazów),  $30$  spawaczy stali miękkiej i  $47$  osób zatrudnionych przy innych pracach, z czego część była zatrudniona przy pracach z metalami, a część stanowili elektrycy. Stężenie chromu w próbkach moczu pobranych pod koniec zmiany wynosiło  $0,17 \div 4,74$  nmol/mmol kreatyniny (mediana  $1,08$ ) oraz  $6,0 \div 46,4$  nmol/l we krwi. Największe stężenia chromu wystąpiły u spawaczy stali nierdzewnej. Nie zaobserwowano żadnej zależności między stężeniami chromu w moczu i we krwi a parametrami świadczącymi o jakości nasienia (oceniano liczbę i ruchliwość plemników oraz odsetek plemników o prawidłowej budowie).

Nie stwierdzono wzrostu częstości samodzielnich poronień w przypadku partnerek  $1715$  mężczyzn zatrudnionych w przemyśle metalowym. W ramach badania przeanalizowano dokumentację medyczną  $2520$  przypadków ciąży w latach  $1977-1987$  (Hjollund i in. 1995).

W innym badaniu wytypowano  $406$  par planujących ciążę. W ciągu  $6$  miesięcy stwierdzo-

no 280 przypadków ciąży, z czego 35 jedynie w wyniku analizy hormonu gonadotropowego, ponieważ poronienie nastąpiło przed klinicznym stwierdzeniem ciąży. Łącznie odnotowano 71 samoistnych poronień/ 280 przypadków ciąży:

- 48/203 (23,6%) u partnerek mężczyzn niezatrudnionych przy spawaniu
- 10/23 (43,5%) u partnerek spawaczy stali nierdzewnej
- 13/54 (24,1%) u partnerek spawaczy stali miękkiej.

Wzrost liczby samoistnych poronień u partnerek mężczyzn zatrudnionych przy spawaniu stali nierdzewnej był statystycznie istotny (skorygowane ryzyko względne wynosiło 3,5; 95-procentowy CI: 1,3 ÷ 9,1), natomiast nie obserwowano takiego skutku w przypadku spawaczy stali miękkiej niezawierającej chromu(VI). Zdaniem autorów, rozbieżność w porównaniu z wynikami badania z 1995 r. wynikała z ujęcia w badaniu kohortowym bardzo wczesnych poronień nieodnotowanych w dokumentacji medycznej (Hjollund i in. 2000).

Ci sami autorzy nie stwierdzili, w badaniu obserwacyjnym typu *follow-up* 430 par (w tym 201 mężczyzn zatrudnionych przy pracach z metalami oraz 130 jako spawacze), wpływu narażenia spawaczy na płodność (Hjollund i in. 1998).

### **Działanie na rozrodczość zwierząt**

Badania działania związków chromu(VI) na rozrodczość zwierząt przeprowadzono najczęściej z dichromianem(VI) potasu, rzadziej dichromianem(VI) sodu lub tritlenkiem chromu. Należy podkreślić, że dichromiany(VI) potasu i sodu zostały zaklasyfikowane w UE w ramach klasy „działanie szkodliwe na rozrodczość” do kategorii 1.B (klasyfikacja do tej kategorii opiera się głównie na wynikach badań na zwierzętach), zarówno po uwzględnieniu ich działania na funkcje rozrodcze, jak i na rozwój płodu. Natomiast tritlenek chromu zaklasyfikowano

do kategorii 2., uwzględniając jego negatywny wpływ na płodność.

### **Narażenie per os**

Zdecydowaną większość badań przeprowadzono, podając substancję badaną drogą pokarmową. Uzyskane wyniki badań nie są jednak jednoznaczne. W badaniach NTP (1996a; 1996b; 1997), w których substancję podawano szczurom i myszom z paszą, nie stwierdzono negatywnych skutków narażenia, podczas gdy w wielu innych badaniach podanie zbliżonych dawek działało negatywnie zarówno na funkcje rozrodcze, jak i powodowało skutki embriologiczne i fetotoksyczne.

Działanie dichromianu(VI) potasu na funkcje rozrodcze badano na szczurach SD i myszach BALB/C, którym podawano badaną substancję z paszą (NTP 1996a; 1996b). Szczurom (24 samce i 48 samic w grupie) podawano przez 9 tygodni paszę o następującej zawartości dichromianu(VI) potasu: 0 (grupa kontrolna); 15; 50; 100 lub 400 ppm, co odpowiadało dziennym dawkom: 0; 0,35; 1,1; 2,1 lub 8,5 mg chromu(VI)/kg mc. u samców oraz odpowiednio: 0; 0,35; 1,1; 2,5 lub 9,9 mg chromu(VI)/kg mc. u samic. Część szczurów z każdej grupy (6 samców i 12 samic) poddawano badaniu sekcijnemu po: 3, 6 lub 9 tygodniach narażenia. Pozostałe zwierzęta obserwowano jeszcze 8 tygodni, podczas których nie podawano już badanej substancji. Analogiczny schemat podawania oraz stężenia dichromianu(VI) potasu w paszy zastosowano w badaniu na myszach – odpowiadały one dawkom: 0; 1,1; 3,5; 7,4 lub 32,5 mg chromu(VI)/kg mc. u samców oraz odpowiednio: 0; 1,8; 5,6; 12,0 lub 48,4 mg chromu(VI)/kg mc. u samic. Na podstawie: mikroskopowego badania jajników, badania histologicznego jąder i najądrzy (oceniało liczbę komórek Sertoliego i liczbę spermatocytów w kanalikach nasieniowych) oraz analizy chromatyny, nie wykazano żadnych zmian zależnych od wielko-



ści dawki dichromianu(VI) sodu lub potasu (NTP 1996a; 1996b).

Kolejne badania przeprowadzono na myszach wg protokołu badań paszowych ciągłych (*continuous breeding protocol*). Zwierzętom pokolenia F<sub>0</sub> (po 20 par zwierząt w grupie) podawano dichromian(VI) potasu z paszą o stężeniach: 0; 100; 200 lub 400 ppm (dawki wynosiły około: 0; 6,8, 13,6 lub 30,3 mg chromu(VI)/kg mc./dzień) przez 13 tygodni. Nie odnotowano zwiększonej liczby zwierząt, które padły, oraz klinicznych objawów narażenia. W badaniu sekcyjnym zwierząt pokolenia F<sub>0</sub> (przeprowadzonym po okresie laktacji) nie odnotowano zmian: masy narządów (nerek, wątroby, prawego najądrza i ogona najądrza, jądra, prostaty, jajników), zmian histopatologicznych w wątrobie i nerkach ani zmian parametrów jakości nasienia. Narażenie nie miało wpływu na: liczbę przypadków ciąży, liczebność miotów, liczbę martwych płodów w miocie, długość trwania ciąży ani znaczącego wpływu na masę ciała osesków (jedynie masa urodzeniowa samic była mniejsza o 11% w grupie odpowiadającej największemu narażeniu matek). Zwierzęta pokolenia F<sub>1</sub> po odstawieniu od piersi były karmione analogicznie, jak pokolenie ich rodziców. Po osiągnięciu dojrzałości płciowej odnotowano zmniejszenie masy ciała samic pokolenia F<sub>1</sub> z grup otrzymujących średnią i największą dawkę substancji (o 6 i 9% w stosunku do grupy kontrolnej). W pokoleniu zwierząt F<sub>1</sub> po skojarzeniu z każdej grupy po 20 par nie odnotowano żadnych skutków narażenia na rozwój płodów pokolenia F<sub>2</sub>, u których oceniano: liczbę martwych i żywych płodów w miocie, płęć oraz masę urodzeniową osesków (NTP 1997).

Jak już wspomniano, wyniki, które opisano wcześniej, nie są spójne z innymi wynikami badań, w których po podaniu *per os* związków chromu(VI) w zbliżonych dawkach (podanych zarówno z paszą, jak i z wodą do picia lub zgłębnikiem), obserwowano wpływ

narażenia zarówno na funkcje rozrodcze, jak i na rozwój potomstwa. Wyniki tych badań zestawiono w tabeli 18.

Podsumowując, należy stwierdzić, na podstawie większości wyników badań, że podawanie zwierzętom związków chromu(VI) drogą pokarmową wpływa negatywnie na rozrodczość – zarówno na funkcje rozrodcze i płodność narażanych zwierząt, jak i na rozwój ich potomstwa.

Najczęściej obserwowane skutki obejmowały:

- zmiany histopatologiczne w narządach rozrodczych samców (*Li i in. 2001; Chowdhury, Mitra 1995; Zahid i in. 1990*)
- obniżenie jakości nasienia (*Li i in. 2001; Zahid i in. 1990*)
- zmniejszenie stężenia testosteronu w osoczu krwi samców (*Chowdhury, Mitra 1995*)
- wydłużenie cyklu rujowego samic (*Kanojia i in. 1998; Murthy i in. 1996*)
- zmniejszenie liczby implantacji, wzrost częstości poronień i strat postimplantacyjnych
- zwiększoną liczbę resorpcji płodów, zmniejszenie liczby żywych urodzeń (*Kanojia i in. 1996; Elbetieha, Al-Hamood 1997; Junaid i in. 1996a; 1996b*)
- opóźnienie kostnienia (*Kanojia i in. 1996; Junaid i in. 1996a; 1996b*)
- opóźnienie dojrzewania płciowego u samic (*Banu i in. 2008*).

**Tabela 18.**  
**Wyniki badań działania związków chromu(VI) na rozrodczość zwierząt po podaniu *per os* (z wyjątkiem badań NTP)**

Gatunek, szczep, liczba zwierząt	Droga podania, substancja	Dawki, czas badania	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury, Wistar (samce), 8 ÷ 11 zwierząt w grupie	zglębniakiem do żołądka, tritlenek chromu	0 (grupa kontrola), 5,2; 10,4 mg Cr(VI)/kg mc./dzień 6 dni obserwacja 6 tygodni	w obu narażanych grupach odnotowano: – zmiany histopatologiczne (zmniejszenie średnicy kanalików nasiennych, rozkład układu komórek płciowych w kanalikach nasiennych) – statystycznie istotne zmniejszenie liczby plemników w jądrach ( $p < 0,05$ ) przy jednoczesnym wzroście odsetka plemników o nieprawidłowej budowie ( $p < 0,01$ )	<i>Li i in.</i> 2001
Szczury, Swiss albino (samice), 10 zwierząt w grupie	z wodą do picia, dichromian(VI) potasu	0 (kontrola), 6,4; 12,2; 15,3 mg Cr(VI)/zwierzę/dzień	– istotny i zależny od dawki wzrost stężenia chromu we krwi matek i w łożyskach we wszystkich narażanych grupach oraz w płodach przy dwóch większych dawkach – istotne zmiany we wszystkich narażanych grupach: zmniejszenie przyrostu masy ciała matek, wzrost masy łożysk, zwiększona liczba resorpcji i strat postimplantacyjnych, zmniejszona liczba żywych płodów – ponadto w grupach odpowiadających dwóm większym dawkom: zmniejszona liczba ciałek żółtych i implantacji, zwiększona liczba poronień – istotne statystycznie opóźnienia kostnienia w grupie odpowiadającej największej dawce (w grupie odpowiadającej średniej dawce istotne opóźnienie kostnienia jedynie w przypadku kości ogonowej) – wydłużenie cyklu rujowego istotne w grupie odpowiadającej największej dawce	<i>Kanojia i in.</i> 1996
Szczury CF, (samce), 10 zwierząt w grupie	zglębniakiem do żołądka, dichromian(VI) sodu – roztwór w soli fizjologicznej	0 (kontrola), 20; 40; 60 mg Cr(VI)/kg mc./dzień 90 dni	– zmiany mikroskopowe w tkance jąder w grupach odpowiadających średniej i dużej dawce (zmniejszenie liczby komórek Leydiga i ich zwyrodnienie, redukcja średnicy kanalików nasiennych, rozkład błon kanalików nasiennych, oderwanie składników komórek nasiennych od błony podstawnej, degeneracja komórek i zmiany zwłóknieniowe nabłonka) – statystycznie istotne zmniejszenie masy jąder w grupach o średnim ( $p < 0,05$ ) i dużym ( $p < 0,001$ ) narażeniu – statystycznie istotne zmniejszenie poziomu testosteronu w osoczu we wszystkich grupach narażanych oraz istotne zmiany biochemiczne w homogenacie jąder (w tym zmniejszenie aktywności $3\beta\text{-}\Delta^5\text{-HSH}$ )	<i>Chowdhury, Mitra</i> 1995
Myszy, Swiss albino (samice), 10 zwierząt w grupie	z wodą do picia, dichromian(VI) potasu	0 (kontrola), 0,05; 0,5; 5 mg Cr(VI)/kg mc./dzień 20 dni 10 zwierząt z każdej grupy było obserwowanych kolejne 12 cykli	– opisano jedynie zmiany na poziomie komórkowym w jajnikach w grupie o największym narażeniu	<i>Murthy i in.</i> 1996

cd. tab. 18.

Gatunek, szcep, liczba zwierząt	Droga podania, substancja	Dawki, czas badania	Skutki	Piśmiennictwo
Myszy, Swiss albino (samice), 10 zwierząt w grupie	z wodą do picia, dichromian(VI) potasu	0 (kontrola), 65; 125; 180 mg Cr(VI)/kg mc./dzień 9 dni (6 ÷ 14 dzień ciąży)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– istotne statystycznie zmiany: mniejszy przyrost ciała matek, zmniejszenie liczby płodów przypadających na miot, zmniejszenie masy ciała płodów, zwiększona liczba resorpcji płodów i odsetek strat postimplantacyjnych w grupach odpowiadających dwóm największym dawkom</li> <li>– istotne statystycznie opóźnienia kostnienia w grupie odpowiadającej największej dawce (w grupie odpowiadającej 125 mg/kg mc./dzień</li> <li>– opóźnienie kostnienia odnotowano jedynie w przypadku kości ogonowej)</li> </ul>	<i>Junaid</i> i in. 1996a, 1996b
Myszy, BALB/c (samce), 7 zwierząt w grupie	z paszą, dichromian(VI) potasu	0 (kontrola), 100; 200; 400 ppm co odpowiadało dawce: 0; 35,3; 70,6; 141,2 mg Cr(VI) /kg mc./dzień 35 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li>– zmiany degeneracyjne w kanalikach nasiennych</li> <li>– zmniejszenie liczby lub brak spermatogonii w kanalikach</li> <li>– zmniejszenie liczby plemników w najądrzach i wzrost odsetka plemników o nieprawidłowej budowie</li> <li>– zmiany odnotowano we wszystkich grupach badanych, zaobserwowano zależność skutku od dawki</li> </ul>	<i>Zahid</i> i in. 1990
Myszy, Swiss albino (samice), 30 zwierząt w grupie	z wodą do picia, dichromian(VI) potasu	0 (kontrola), 250; 500; 750 mg Cr(VI)/kg mc./dzień 20 dni 10 zwierząt z każdej grupy było obserwowanych kolejne 12 cykli	<ul style="list-style-type: none"> <li>– statystycznie istotne zmniejszenie liczby pęcherzyków w jajnikach (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>– wydłużenie cyklu rujowego (<math>p &lt; 0,05</math>) w grupie o największym narażeniu</li> <li>– zmiany histopatologiczne w jajnikach w grupach odpowiadających średniemu i dużemu narażeniu (w grupie o średnim narażeniu: rozrost i poszerzenie naczyń krwionośnych, kariopyknoza jąder w komórkach jajowych; w grupie o dużym narażeniu: niedojrzałe pęcherzyki ze zmianami zwyrodnieniowymi, unaczynienie i rozpad jąder komórkowych pęcherzyków, obecność erytrocytów w przestrzeniach zrębowych)</li> </ul>	<i>Murthy</i> i in. 1996

### Narażenie inhalacyjne

Nie obserwowano toksyczności rozwojowej w trzypokoleniowym badaniu inhalacyjnym na szczurach narażanych na dawkę 0,2 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> w postaci dichromianu(VI) sodu (EPA 1998).

Na podstawie wyników badania histopatologicznego nie wykazano zmian w jądrach szczurów narażanych na dawkę 0,2 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> przez 28 lub 90 dni czy dawkę 0,1 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> przez 18 miesięcy (*Glasser* i in. 1985; 1986; 1988).

## TOKSYKOKINETYKA

Na podstawie niewielu wyników badań przeprowadzonych na ochotnikach lub pracownikach zawodowo narażonych na związki chromu(VI) można stwierdzić, że wchłanianie i rozmieszczenie związków chromu(VI) u ludzi przebiega podobnie jak u zwierząt doświadczalnych.

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Chrom(VI) może wchłaniać się do organizmu: drogą pokarmową, oddechową oraz przez skórę. Wchłanianie związków chromu(VI) z układu oddechowego jest różne, w zależności od ich rozpuszczalności w wodzie: od łatwo rozpuszczalnych i szybko wchłanianych do trudno rozpuszczalnych lub nierozpuszczalnych i nieulegających wchłanianiu w drogach oddechowych (Adachi i in. 1981; Miyai i in. 1980).

Długotrwałe narażenie inhalacyjne na związki chromu(VI) powodowało nagromadzenie (kumulację) chromu w: tkankach płucnych, szczególnie w przypadku związków trudno rozpuszczalnych w wodzie (Brune i in. 1980; Kollmeier i in. 1990)

Wchłanianie związków chromu(VI) po podaniu z pokarmem lub do żołądka, które badano tylko dla związków rozpuszczalnych w wodzie, jest prawdopodobnie niewielkie, ze względu na redukcję chromu(VI) do chromu(III) w kwaśnym środowisku żołądka (McKenzie i in. 1959; Donaldson, Barreras 1966; Ogawa i in. 1976). Drogą pokarmową wchłania się 2 ÷ 6% dawki (Bolt, Lewalter 2012). Połknięty chrom(VI) jest rozmieszczany w całym organizmie. Głównymi narządami dystrybucji chromu(VI) są: wątroba, nerki, śledziona i kości.

Wchłanianie związków chromu(VI) przez skórę występuje tylko po bezpośrednim kontakcie ze skórą związków rozpuszczalnych w wodzie o stężeniu do 4% (Wahlberg, Skog 1965). Szybkość wchłaniania przez skórę ludzką wynosi 1 ÷ 10 mg/cm<sup>2</sup>/h (Baranowska-Dutkiewicz 1987).

Chrom(VI) po przemieszczeniu do układu krwionośnego jest: pobierany szczególnie przez krwinki czerwone (RBC), redukowany do chromu(III) w surowicy lub rozmieszczany do tkanek. Wydajność redukcji chromu(VI) w osoczu maleje, gdy jego stężenie przekracza 2 mg/l, aniony chromianowe mogą wówczas przenikać przez błonę komórkową erytrocytów. Na podstawie wyników badań wykazano, że u około 70% osób (tzw. „strong reducers”) narażonych na chrom(VI) o stężeniu 0,05 mg/m<sup>3</sup> wydajność redukcji chromu(VI) w osoczu jest wystarczająca, aby zapobiec wzrostowi stężenia chromu w erytrocytach. U pozostałych osób, w tych samych warunkach, obserwuje się istotny wzrost stężenia chromu(VI) w erytrocytach (Lewalter i in. 1985; DFG 2013).

Zbadano 103 spawaczy stali nierdzewnej pracujących różnymi technikami spawania. Zmierzone stężenia CrO<sub>3</sub> w środowisku pracy w przypadku spawania techniką MMA (spawanie elektrodą otuloną) wynosiły 1 ÷ 50 µg/m<sup>3</sup> (mediana 4 µg/m<sup>3</sup>), a w przypadku spawania drutem w osłonie gazu obojętnego (MIG) wynosiły 1 ÷ 80 µg/m<sup>3</sup> (mediana 10 µg/m<sup>3</sup>). Stężenia chromu w osoczu kształtowały się następująco: mediana 9,00 µg/l, 95. percentyl 30,8 µg/l, a maksymalne stężenie 68 µg/l. Stężenie chromu w erytrocytach u 54% osób było poniżej granicy oznaczalności (< 0,6 µg/l), 95. percentyl wynosił 5 µg/l, a największe zmierzone stężenie wynosiło 38,5 µg/l. Większe stężenia odnotowano w przypadku spawania techniką MIG niż MMA, ale największe w grupie spawaczy stosujących obydwie techniki (Angerer i in. 1987).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na ciężarnych samicach zwierząt wykazano, że związki chromu(VI) przemieszczają się przez łożysko i są rozmieszczane w płodach (Kanojia i in. 1996).

## Metabolizm i wydalanie

Po wniknięciu do komórek chrom(VI) ulega szybkiej redukcji do chromu(III). W erytrocytach w redukcji pośredniczą hemoglobina i glutation, w komórkach wątroby i nerek głównie glutation (*Bolt, Lewalter* 2012). Do środków nieenzymatycznych redukujących chrom(VI) należą również glutation i kwas askorbinowy. Do środków enzymatycznych – enzymy mikrosomalne cytochromu P450.

Wynikiem redukcji chromu(VI) w komórkach jest powstanie takich reaktywnych związków pośrednich, jak związki chromu(V) i chromu(IV). Te reaktywne związki pośrednie razem z rodnikami tlenowymi, powstałymi podczas wewnątrzkomórkowej redukcji, mogą bezpośrednio uszkadzać DNA. Ponadto, chrom(III) powstały w komórce wskutek redukcji chromu(VI) może tworzyć addukty z różnymi makromolekułami, łącznie z DNA.

Chrom(VI) jest wydalany z organizmu głównie z moczem (50%). Z kałem wydalana się około 5% ilości chromu usuwanych z krwi. Pozosta-

ła część dawki ulega kumulacji (*Jakubowski* 1997).

W piśmiennictwie opisano wiele badań, w których wykazano korelację między stężeniem chromu(VI) w powietrzu środowiska pracy podczas spawania stali nierdzewnej a stężeniem chromu w moczu spawaczy (*Angerer* i in. 1987; *Gylseth* i in. 1977; *Kalliomäki* i in. 1981; *Mutti* i in. 1979; 1984; *Matczak* i in. 1995; *Rahkonen* i in. 1983; *Sjögren* i in. 1983; *Stridsklev* 1993; *Tola* i in. 1977; *Welinder* i in. 1983). Współczynniki korelacji wynosiły  $0,78 \div 0,95$ ; uzyskane równania regresji zestawiono w rozdziale dotyczącym podstaw wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

W badaniu 103 spawaczy stali nierdzewnej opisanym w poprzednim rozdziale (mediana stężenia  $\text{CrO}_3$  w zależności od techniki spawania wynosiły  $4 \div 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , a największe stężenie stwierdzone w środowisku pracy wynosiło  $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) mediana stężenia chromu w moczu wynosiła  $32,5 \mu\text{g}/\text{l}$ . Wykazano korelację między stężeniem chromu w osoczu krwi i w moczu ( $r = 0,747$ ;  $p < 0,0001$ ), (*Angerer* i in. 1987)

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Możliwe mechanizmy działania genotoksycznego i rakotwórczego związków chromu(VI) zostały przedstawione w publikacjach *Holmes* i in. (2006a) oraz *Nickens* i in. (2010), jednak nie zostały one całkowicie wyjaśnione. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań można przypuszczać, że działanie rakotwórcze chromu(VI) może wynikać z działania bioreaktywnych produktów redukcji chromu(VI), do których zaliczono: chrom(VI), produkty pośrednie – chrom(V) i chrom(IV), a także reaktywne formy tlenu (ROS), (*Kasprzak* 1991).

Do czynników, które mogą wpływać na toksyczność związków chromu(VI), zaliczono: biodostępność, właściwości utleniające oraz rozpuszczalność (NIOSH 2013).

Wewnątrzkomórkowa metaboliczna redukcja chromu(VI) do chromu(III) ma miejsce w mikrosomach i w mitochondriach oraz przy udziale takich komórkowych reduktorów, jak: kwas askorbinowy, kwas liponowy, glutation, cysteina, forma zredukowana dinukleotydu nikotynoaminoadeninonowego (NADPH), ryboza, fruktoza, arabinoza, cząsteczki zawierające diol- i tiolmolekuły oraz NADPH/flawoenzymy. Chociaż redukcja chromu(VI) do chromu(III) poza komórką jest związana z mechanizmem detoksykacji, bo zmniejsza biodostępność jonów chromu(VI), to wewnątrzkomórkowa redukcja może być istotnym mechanizmem działania toksycznego chromu(VI). W wyniku redukcji wewnątrzkomórkowej powstają: chrom(V),

chrom(IV), chrom(III), molekularne rodniki tlenowe oraz inne wolne rodniki. Tlen cząsteczkowy jest redukowany do rodników nad-tlenkowych, które są redukowane do nadtlenu wodoru (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) przy udziale dysmutazy nad-tlenkowej (SOD). Nadtlenek wodoru reaguje z chromem(V) i chromem(IV) oraz chromem(III), uwalniając rodniki hydroksylowe ( $\cdot$ OH) *via* reakcja podobna do Fentona i wchodzi w cykl redukcji-utleniania (Ding, Shi 2002). Duże stężenie rodników tlenowych i innych wolnych rodników powstających w procesie redukcji chromu(VI) może prowadzić do różnorodnych zmian w chromatynie, co może być przyczyną mutacji i innych zmian nowotworowych (Kasprzak 1991).

Oprócz właściwości utleniających, innym ważnym czynnikiem w mechanizmie rakotwórczości związków chromu(VI) jest ich rozpuszczalność. Na podstawie dostępnych dowodów, choć niekompletnych, można przypuszczać, że słabo rozpuszczalne związki chromu(VI) niosą mniejsze ryzyko nowotworów płuc, choć rozmiaru tego ograniczenia nie można określić ilościowo.

Istnieje kilka hipotez wyjaśniających działanie rakotwórcze nierozpuszczalnych związków chromu(VI). W jednej z nich stwierdzono, że cząsteczki te są rozpuszczane pozakomórkowo, co powoduje długotrwałe narażenie miejscowe komórek na jony chromu(VI). Ta hipoteza była oparta na wynikach badań, w których stwierdzono, że zewnątrzkomórkowe rozpuszczenie jest niezbędne do procesu klastogenezy spowodowanej przez chromian(VI) ołowiu(II), (Wise i in. 1993; 1994; Xie i in. 2004).

Związki chromu(VI) rozpuszczalne w wodzie nie mogą być przyczyną tak dużego miejscowego stężenia chromu(VI). Jednakże, wewnątrz komórki zarówno rozpuszczalne (np. chromian(VI) sodu), jak i nierozpuszczalne (np. chromian(VI) ołowiu) związki chromu(VI) powodowały w podobnej ilości i rodzaju zależne od wielkości stężenia uszkodzenia chromosomów w narażanych hodowlach komórko-

wych. Wstępne podanie tym komórkom takich "wymiataczy" ROS, jak witamina E lub C, chroniło komórki przed szkodliwym działaniem obu związków chromu(VI), (Wise i in. 1993; 2002; 2003).

Na podstawie wyników licznych badań wskazano na szeroki zakres odpowiedzi komórkowych po narażeniu na różne związki chromu(VI). Te cytotoksyczne i genotoksyczne działania mają powiązanie z mechanizmem rakotwórczego działania chromu(VI). Badania na hodowlach komórek płuc człowieka dostarczyły danych dotyczących genotoksyczności wielu związków chromu(VI), (Wise i in. 2006; Holmes i in. 2006b; Xie i in. 2009). Związki chromu(VI) powodowały transformację komórek płuc, łącznie z komórkami nabłonkowymi oskrzeli (Xie i in. 2007; 2008).

Chromian(VI) baru wywoływał, w zależności od stężenia, uszkodzenie chromosomów w komórkach płuc człowieka, łącznie z uszkodzeniem chromatyny, po 24 h od narażenia (Wise i in. 2003).

Chromian(VI) ołowiu i rozpuszczalny w wodzie chromian(VI) sodu wywoływały zależne od stężenia aberracje chromosomowe w hodowlach ludzkich fibroblastów pochodzących z oskrzeli po 24 h od narażenia (Wise i in. 2002; Xie i in. 2004).

Ludzkie komórki nabłonka płuc A549 narażone w warunkach *in vitro* na dichromian(VI) potasu uwalniały wolne rodniki tlenowe (ROS), co spowodowało zatrzymanie proliferacji komórek w fazie G<sub>2</sub>/M w stosunkowo małych stężeniach związku, a w większych apoptozę. Przerwanie procesu proliferacji komórek jest zwykle spowodowane uszkodzeniem komórek, w szczególności uszkodzeniem DNA. Komórka pozostaje unieruchomiona w określonej fazie cyklu komórkowego, aż uszkodzenie zostanie naprawione. Jeżeli uszkodzenie nie zostanie naprawione, to może dojść do: mutacji, śmierci komórki lub zmiany nowotworowej (Zhang i in. 2001).

Na podstawie profili ekspresji genów stwierdzono, że narażenie ludzkich komórek nabłonka płuc na dichromian(VI) potasu w warunkach *in vitro* spowodowało ekspresję 150 genów oraz zahamowanie ekspresji 70 genów. Analiza profili ekspresji genów pozwoliła wykazać, że ekspozycja na chrom(VI) może być związana z: komórkowym stresem oksydacyjnym, syntezą białek, regulacją cyklu komórkowego oraz onkogenezą (Ye, Shi 2001).

Przedstawione wcześniej wyniki badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* mają ogra-

niczenia w związku z zastosowanym modelem komórkowym, gdyż nie uwzględniają mechanizmów detoksykacji występujących fizjologicznie w organizmie człowieka. Jednak badania te stanowią zbiór danych na temat odpowiedzi komórkowych na chrom(VI), które zawierają ważne informacje dotyczące możliwych mechanizmów genotoksyczności związków chromu(VI). Uszkodzenia komórek indukowane przez te związki są zgodne z mechanizmami rakotwórczości (NIOSH 2013).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Dichromian(VI) potasu (10 mg/kg mc.) podawany szczurom w iniekcjach podskórnych potęgował działanie nefrotoksyn: chlorku rtęci, cytryniny oraz heksachloro-1,3-butadienu. Działanie szkodliwe tych substancji na funkcjonowanie nerek obejmowało zmiany w: ciężarze moczu, osmolarności, wydalaniu elektrolitów i glukozy oraz zmniejszeniu transportu jonów organicznych w części korowej nerek. Związki chromu(VI) nasilały skutek działania chlorku rtęci na wychwyty kwasów organicznych, ale nie zasad organicznych przez część korową nerek (Baggett 1986; Haberman i in. 1987).

W podobnym badaniu z inną nefrotoksyną, kwasem maleinowym, wykazano potencjację skutku działania toksyny przez dichromian(VI) potasu podawany podskórnie w dawce 10 mg/kg mc. Badacze sugerowali, że połączenie dichromianu(VI) potasu z kwasem maleinowym może nasilać uszkodzenie kanalików proksymalnych nerek lub uszkadzać komórki w świetle kanalików, a tym samym umożliwić łatwiejsze wnikanie kwasu maleinowego do komórek (Christenson i in. 1989).

Skojarzone podawanie samicom szczurów rasy Sprague-Dawley dichromianu(VI) potasu z etanolem w wodzie pitnej przez 22 tygodnie nasiliło hepatotoksyczne działanie chromu(VI). U szczurów, którym podawano 10-procentowy

etanol z 25 mg chromu(VI)/l (3,8 mg chromu(VI)/kg/dzień), aktywność ALT w surowicy krwi wzrosła istotnie w porównaniu do aktywności tego enzymu w surowicy krwi szczurów otrzymujących tylko etanol lub tylko chrom(VI), (Acharya i in. 2001).

Samice myszy bezsierści naświetlano promieniowaniem ultrafioletowym (UV) w połączeniu z podawaniem z wodą do picia chromianu(VI) potasu o stężeniu 2,5 lub 5 mg chromianu(VI)/l, co odpowiadało dawce około 0,18 lub 0,35 mg chromu(VI)/kg mc./dzień przez 182 dni czy z paszą o stężeniach: 0; 2,5 lub 5,0 mg chromianu(VI) potasu/kg paszy, co odpowiadało dawce około 0,13 lub 0,26 mg chromu(VI)/kg mc./dzień przez 26 tygodni. Łączne narażenie na UV oraz chrom(VI) było przyczyną zwiększenia liczby przypadków nowotworów skóry w porównaniu do zwierząt narażanych tylko na UV lub tylko na chrom(VI). Narażenie tylko na chrom(VI) nie było przyczyną zmian skórnych u zwierząt. Zwiększenie u zwierząt nowotworów skóry przy łącznym narażeniu na chrom(VI) i UV nie było związane z reaktywnymi formami tlenu, gdyż podanie przed narażeniem witaminy E lub selenometioniny nie zmniejszyło liczby przypadków nowotworów skóry (Davidson i in. 2004; Uddin i in. 2007).

Jednoczesne narażenie inhalacyjne na ozon i chrom(VI) może być przyczyną uszkodzenia mechanizmów oczyszczania w płucach. W porównaniu do szczurów narażonych tylko na nierozpuszczalny chromian(VI) wapnia (o stężeniu  $0,34 \div 0,36$  mg chromu(VI)/m<sup>3</sup>) przez 48 tygodni ze zwierzętami narażonymi także na ozon ( $0,59$  mg/m<sup>3</sup>) obserwowano przy narażeniu łącznym zmniejszenie wychwytu cząstek w płucach oraz uszkodzenie procesu fagocytozy/endocytozy przez makrofagi pęcherzyków płucnych, ale mechanizm tej interakcji nie został wytłumaczony (Cohen i in. 2003).

Liczne wyniki badań wskazują na nasilenie działania mutagennego związków chromu(VI) przy łącznym narażeniu z innymi substancjami. Synergizm obserwowano przy narażeniu na: chrom(VI) i 9-aminoakrydynę, kwas nitrylotriooctowy oraz azydek sodu (Bronzetti, Galli 1989; Gava i in. 1989; LaVelle 1986a; 1986b; Montaldi i in. 1987), ale mechanizm tego synergizmu pozostaje niewyjaśniony.

Podanie chromu(VI) do hodowli komórkowej mysich hepatocytów znacznie zmniejszyło peroksydację lipidów oraz działanie toksyczne tetrachlororku węgla na komórki (Tezuka i in 1995).

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

### Skutki nienowotworowe u ludzi

Na podstawie istniejących danych nie można ustalić zależności skutku od narażenia dla inhalacyjnego narażenia ludzi na związki chromu(VI) w warunkach narażenia krótkotrwałego. Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia zawodowego przedstawiono w tabeli 9.

Na podstawie wyników badań przewlekłego zawodowego narażenia na związki chromu(VI) można stwierdzić, że narządem krytycznym ich działania jest układ oddechowy. Obserwowane nienowotworowe skutki narażenia przewlekłego obejmują przede wszystkim zmiany w obrębie błony śluzowej jamy nosa i przegrody nosowej (podrażnienie nosa, owrzodzenia i atrofia błony śluzowej, perforacja przegrody nosowej). U ludzi narażonych zawodowo podrażnienie błony śluzowej nosa, a nawet perforację przegrody nosowej obserwowano nawet, gdy stężenia chromu(VI) były poniżej  $0,01$  mg/m<sup>3</sup>. Autorzy badań podkreślają jednak, że skutki te mogą być spowodowane nieprzestrzeganiem zasad higieny, a nie stężeniem chromu(VI) w powietrzu środowiska pracy (Cohen, Kramkowski 1973; Cohen i in. 1974; Lukas, Kramkowski 1975).

Na podstawie wyników badania Lindberga i Hedenstierny (1983) wskazuje się, że w po-

wstawianiu uszkodzeń w obrębie błony śluzowej nosa istotne znaczenie miały pikowe stężenia chromu(VI), które wynosiły  $0,02 \div 0,046$  mg/m<sup>3</sup>. W dużym badaniu epidemiologicznym 2357 osób zatrudnionych przy produkcji chromianów lub chromowaniu średnie stężenia CrO<sub>3</sub>, po których obserwowano skutki drażniące na układ oddechowy, wynosiły około  $0,05$  mg/m<sup>3</sup>, czyli około  $0,025$  mg Cr/m<sup>3</sup> (Gibb i in. 2000a).

### Skutki nowotworowe u ludzi

Kompleksową ocenę wyników badań wybranych przez Steenland i in. (1996) przeprowadzono w SCOEL w 2004 r. (SCOEL 2004).

Steenland i in. (1996) wybrali 10 badań epidemiologicznych, najlepiej zaprojektowanych i obejmujących duże grupy pracowników zatrudnionych przy: produkcji chromianów(VI), barwników zawierających chrom(VI) oraz powlekanii powierzchni metali (chromowanie), (tab. 19.). Nie wzięto pod uwagę wyników badań Mancuso (1975), chociaż badanie to zajmuje czołową pozycję w innych opracowaniach, jednak było ono przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej grupie osób.



**Tabela 19.**

**Wybrane wyniki badań epidemiologicznych pracowników narażonych zawodowo na chrom(VI)<sup>a</sup>, (SCOEL 2004)**

Badanie epidemiologiczne	Wskaźnik SMR	Przedział ufności (95% CI)
<i>Enterline</i> 1974	943	(733 ÷ 1193)
<i>Hayes</i> i in. 1979	203	(155 ÷ 263)
<i>Alderson</i> i in. 1981	242	(200 ÷ 290)
<i>Sato</i> i in. 1981	923	(627 ÷ 1310)
<i>Korallus</i> i in. 1982	210	(156 ÷ 276)
<i>Frentzel-Beyme</i> 1983	204	(123 ÷ 319)
<i>Davies</i> 1984a; 1984b	182	(137 ÷ 243)
<i>Sorahan</i> i in. 1987	150	(117 ÷ 189)
<i>Hayes</i> i in. 1989	143	(93 ÷ 213)
<i>Takahashi, Okubo</i> 1990	187	(81 ÷ 369)
Ogółem	266 <sup>a</sup>	(243 ÷ 292)

Objaśnienia:

<sup>a</sup> Średni standaryzowany wskaźnik umieralności SMR ważony odwrotnością wariancji (otrzymanej z przedziału ufności) dla każdej pojedynczej wartości SMR, na podstawie modelu z ustalonymi efektami (SCOEL 2004). *Stenland* i in. (1996) przyjęli model z losowymi efektami i oszacowali wskaźnik SMR na poziomie 278.

Średnia długość zatrudnienia osób objętych 10 wybranymi badaniami wynosiła 15 lat. Przeprowadzono 3 rodzaje obliczeń, w których przyjęto następujące wartości stężeń dla związków chromu(VI), (TWA): 0,5; 1 lub 2 mg/m<sup>3</sup>. Skumulowane narażenie na chrom(VI) wynosiło odpowiednio: 7,5 (założenie 1.); 15 (założenie 2.) lub 30 mg/m<sup>3</sup>/rok (założenie 3.). Dla każdego z tych założeń przyjęto 3 możliwości:

- podwyższenie wskaźnika umieralności SMR wynikające z narażenia na chrom(VI), (wskaźnik SMR 266 przedstawia wzrost SMR o 166 lub wzrost ryzyka względnego o 1,666)
- uwzględnienie nałogu palenia tytoniu lub narażenia na inne związki o działaniu rakotwórczym powoduje, że wskaźnik podstawowy (bazowy) SMR powinien wynosić 130, a nie 100, a więc ryzyko względne będzie wynosiło 1,36
- przyjęcie palenia tytoniu lub narażenia na inne związki o działaniu rakotwórczym powoduje, że wskaźnik podstawowy (bazowy) SMR powinien

wynosić 160 a nie 100, a więc ryzyko względne będzie wynosiło 1,06 (SCOEL 2004).

Do każdego z tych założeń oszacowano współczynnik ryzyka – nadwyżkę ryzyka raka płuc przy narażeniu na chrom(VI) o stężeniu 1 µg/m<sup>3</sup>/rok – otrzymano go przez podzielenie całkowitego ryzyka względnego przez obliczone skumulowane narażenie na chrom(VI) dla każdego pracownika. Tak otrzymane współczynniki ryzyka zastosowano do obliczeń ryzyka całościowego (do 85. roku życia) dla populacji 1000 mężczyzn pracowników w wieku 20 lat narażonych na różne stężenia dopuszczalne TWA chromu(VI) przez cały okres narażenia zawodowego i następnie obserwowanych aż do 85. roku życia. Tę populację odniesiono teoretycznie do umieralności w zależności od wieku, sporządzonej na podstawie danych z Anglii i Walii w 1981 r. dotyczących nowotworów pochodzenia zawodowego.

Liczba oczekiwanych zgonów z powodu raka płuc w populacji 1000 mężczyzn Anglików ob-

serwowanych wynosiła 84,74. W przypadku narażenia na chrom(VI) współczynnik ryzyka wynosił 0,0002213; nadwyżka ryzyka względnego (1,66) wynikała z narażenia na chrom(VI) o stężeniu 0,5 mg/m<sup>3</sup>. Z wykonanych obliczeń wynikało, że u narażonych wystąpi 113,18 przypadków raka płuc przed 85. rokiem życia. Nadwyżka raka płuc wynosi więc 28,4 (113,18

– 84,74), a wskaźnik SMR – 137 (113,18/82,80 wyrażony w procentach).

Dla różnych wartości TWA (0,025; 0,01; 0,005 i 0,001 mg/m<sup>3</sup>), ustalonych dla chromu(VI) i jego związków oraz przy przyjętych wcześniej 3 założeniach, w tabeli 20. przedstawiono prognozowane nadwyżki zgonów z powodu raka płuc w kohorcie 1000 pracowników.

**Tabela 20.**

**Prognozowane zgony na raka płuc (oraz wskaźniki SMR) w kohorcie 1000 mężczyzn z powodu narażenia na różne stężenia związków chromu(VI) przez cały okres pracy zawodowej (SCOEL 2004)**

Nadwyżka ryzyka względnego ustalona na podstawie wyników 10. opublikowanych badań <sup>a</sup>	Wartości TWA dla narażenia na związki Cr(VI) przez cały okres pracy zawodowej, mg/m <sup>3</sup>	Założenie 1 <sup>b</sup> : nadwyżka ryzyka raka płuc i wskaźniki (SMR)	Założenie 2 <sup>c</sup> : nadwyżka ryzyka raka płuc i wskaźniki (SMR)	Założenie 3 <sup>d</sup> : nadwyżka ryzyka raka płuc i wskaźniki (SMR)
1,66 <sup>e</sup>	0,05	28,4 (137)	14,4 (118)	7,2 (109)
	0,025	14,4 (118)	7,2 (109)	3,6 (105)
	0,01	5,8 (107)	2,9 (104)	1,5 (102)
	0,005	2,9 (104)	1,5 (102)	0,7 (101)
	0,001	0,6 (101)	0,3 (100)	0,1 (100)
1,36 <sup>f</sup>	0,05	23,4 (130)	11,8 (115)	5,9 (108)
	0,025	11,8 (115)	5,9 (108)	3,0 (104)
	0,01	4,7 (106)	2,4 (103)	1,2 (102)
	0,005	2,4 (103)	1,2 (102)	0,6 (101)
	0,001	0,5 (101)	0,2 (100)	0,1 (100)
1,06 <sup>g</sup>	0,05	18,3 (123)	9,2 (112)	4,6 (106)
	0,025	9,2 (112)	4,6 (106)	2,3 (103)
	0,01	3,7 (105)	1,9 (102)	0,9 (101)
	0,005	1,9 (102)	0,9 (101)	0,5 (101)
	0,001	0,4 (100)	0,2 (100)	0,1 (100)

Objaśnienia:

<sup>a</sup> Badania wybrane przez Steenland i in. (1996), jako obejmujące największe grupy pracowników oraz najlepiej przeprowadzone badania epidemiologiczne pracowników zawodowo narażonych na związki Cr(VI).

<sup>b</sup> Zakładając, że narażenie pracowników na związki Cr(VI) wynosiło średnio 15 lat, a średnie stężenie Cr(VI) 0,5 mg/m<sup>3</sup> (średnie narażenie skumulowane wynosiło 7,5 mg/m<sup>3</sup>/rok).

<sup>c</sup> Zakładając, że narażenie pracowników na związki Cr(VI) wynosiło średnio 15 lat, a średnie stężenie Cr(VI) 1 mg/m<sup>3</sup> (średnie narażenie skumulowane wynosiło 15 mg/m<sup>3</sup>/rok).

<sup>d</sup> Zakładając, że narażenie pracowników na związki Cr(VI) wynosiło średnio 15 lat, a średnie stężenie Cr(VI) 2 mg/m<sup>3</sup> (średnie narażenie skumulowane wynosiło 30 mg/m<sup>3</sup>/rok).

<sup>e</sup> Zakładając, że wzrost ryzyka wszystkich raków płuc (2,66 ÷ 1,0) w opublikowanych badaniach wynikał z zawodowego narażenia na związki Cr(VI).

<sup>f</sup> Zakładając, że niektóre przypadki raka płuc (około 30%) w opublikowanych badaniach wynikały z palenia tytoniu lub narażenia na inne związki rakotwórcze.

<sup>g</sup> Zakładając, że niektóre przypadki raka płuc (około 60%) w opublikowanych badaniach wynikały z palenia tytoniu lub narażenia na inne związki rakotwórcze.

Wzrost liczby przypadków raka płuc obserwowanych do 85. roku życia u 1000 pracowni-

ków narażonych na chrom(VI) o różnych stężeniach przedstawiono w tabeli 21.

**Tabela 21.**

**Wzrost przypadków raka płuc w zależności od narażenia na chrom(VI), pochodzący z różnych związków chromu(VI), (SCOEL 2004)**

Wzrost liczby przypadków raka płuc/ 1000 pracowników (mężczyzn)	Narażenie na Cr(VI) przez cały okres aktywności zawodowej
5 ÷ 28	0,05 mg/m <sup>3</sup>
2 ÷ 14	0,025 mg/m <sup>3</sup>
1 ÷ 6	0,01 mg/m <sup>3</sup>
0,5 ÷ 3	0,005 mg/m <sup>3</sup>
0,1 ÷ 0,6	0,001 mg/m <sup>3</sup>

## Wyniki badań na zwierzętach

Badania na zwierzętach prowadzone w warunkach narażenia ostrego są nieliczne i dotyczą głównie narażenia inhalacyjnego trwającego 4 h i prowadzącego do padnięcia zwierząt. Krwawienia z nosa obserwowano u 5 szczurów narażonych na chrom(VI) o stężeniu 1,15 mg/m<sup>3</sup> po 10 dniach narażenia trwającego 13 tygodni. Tego skutku nie obserwowano u zwierząt narażonych na chrom(VI) o stężeniu 0,49 mg/m<sup>3</sup> w tych samych warunkach (Kim i in. 2004). Ze względu na małą liczebność zwierząt oraz brak badań histopatologicznych układu oddechowego w badaniach tych nie ustalono wartości NOAEL oraz LOAEL.

Po podaniu dożołądkowym zwierzętom związków chromu(VI) w warunkach narażenia ostrego obserwowano wpływ tego narażenia na: układ krwiotwórczy, parametry biochemiczne krwi oraz – u samców – wpływ na narządy rozrodcze oraz rozwój. Zmniejszenie wskaźników: MCV, MCH oraz liczby retikulocytów we krwi, obserwowano u szczurów otrzymujących dawkę chromu(VI)  $\geq 0,70$  mg/kg mc./dzień przez 4 ÷ 5 dni (NTP 2007; 2008). Zmniejszenie aktywności w surowicy krwi enzymów wątrobowych (ALT, AST) oraz kinazy kreatyninowej obserwowano u szczurów otrzymujących dawkę chromu(VI)  $\geq 4,0$  mg/kg mc./dzień przez 4 ÷ 5 dni (NTP 2007; 2008). U szczurów samców rasy Wistar obserwowano zmiany w narządach rozrodczych (zmniejszenie liczby plemników,

zwiększenie liczby uszkodzonych plemników oraz zmiany morfologiczne w kanalikach nasiennych) po podawaniu dożołądkowym przez 6 dni dawki chromu(VI)  $\geq 5,2$  mg/kg mc./dzień (Li i in. 2001). Na podstawie wyników tych badań nie ustalono wartości NOAEL.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach przeprowadzonych w warunkach narażenia inhalacyjnego podprzewlekłego na rozpuszczalne związki chromu(VI) można stwierdzić, że głównym narządem krytycznym tego narażenia jest układ oddechowy z wartością LOAEL na poziomie 0,49 ÷ 3,63 mg/m<sup>3</sup> chromu(VI)/m<sup>3</sup> (Adachi 1987; Adachi i in. 1986; Kim i in. 2004).

Skutki działania związków chromu(VI) na układ oddechowy zwierząt to: zapalenie pęcherzyków płucnych u szczurów (Kim i in. 2004), u myszy perforacja przegrody nosowej i objawy rozedmy płuc (Adachi 1987; Adachi i in. 1986). Inne obserwowane u szczurów skutki narażenia na rozpuszczalne związki chromu(VI) przez 13 tygodni to zmiany hematologiczne oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała. Skutki działania związków chromu(VI) na układ krwiotwórczy obejmowały: spadek hematokrytu przy narażeniu na chrom(VI) o stężeniu  $\geq 0,23$  mg/m<sup>3</sup> oraz 1,15 mg/m<sup>3</sup> (skutku tego nie obserwowano po narażeniu na chrom(VI) o stężeniu 0,5 mg/m<sup>3</sup>), zmniejszenie stężenia hemoglobiny po narażeniu na chrom(VI) o stężeniu  $\geq 0,49$  mg/m<sup>3</sup> oraz zmniejszenie liczby erytrocytów po narażeniu na chrom(VI) o stężeniu 1,15 mg/m<sup>3</sup> (Kim i in. 2004).

Wartości NOAEL oraz LOAEL chromu(VI) na podstawie wyników tych badań ustalono odpowiednio na poziomie: 0,49 mg/m<sup>3</sup> oraz 1,15 mg/m<sup>3</sup>.

U szczurów narażonych na dichromian(VI) sodu przez 30 ÷ 90 dni zmiany w układzie oddechowym obejmowały: zwiększenie masy płuc, nacieki z makrofagów, zwiększenie stężenia białka całkowitego, albumin oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej w BAL z wartością LOAEL wynoszącą 0,2 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> (Glasser i in. 1990). Inne skutki tego narażenia to: wzrost procentowy zawartości limfocytów

w BAL z wartością LOAEL 0,025 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup>, zwiększenie stężenia fosfolipidów i triglicerydów w surowicy krwi (NOAEL i LOAEL wynoszą odpowiednio: 0,1 oraz 0,2 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup>), zwiększenie liczby krwinek białych we krwi (wartość LOAEL 0,05 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup>), zmniejszenie przyrostu masy ciała (wartości NOAEL i LOAEL wynoszą odpowiednio: 0,1 oraz 0,2 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup>) oraz nasilenie odpowiedzi immunologicznej na krwinki czerwone owcy (LOAEL 0,025 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup>).

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

### Istniejące wartości NDS i DSB

Normatywy higieniczne dla związków chromu(VI) zestawiono w tabeli 22. W większości państw wartości dopuszczalne mieszczą się z zakresie 0,01 ÷ 0,05 mg/m<sup>3</sup>, w przeliczeniu na chrom(VI), w niektórych państwach dodatkowo wprowadzono zróżnicowanie, z uwzględnieniem rozpuszczalności związków chromu(VI). W Polsce dla chromianów(VI) i dichromianów(VI) obowiązuje wartość NDS 0,1 mg/m<sup>3</sup> – w przeliczeniu na chrom(VI) – i jest to największa wartość w poniższym zestawieniu. Tylko w pojedynczych przypadkach dla związków chromu(VI) ustalono wartość chwilową (STEL).

W Polsce dla chromianów(VI) i dichromianów(VI) wartość NDSCh wynosi 0,3 mg/m<sup>3</sup>, w przeliczeniu na chrom(VI), a w innych państwach – 0,005 ÷ 0,2 mg/m<sup>3</sup>. W żadnym państwie nie ustalono wartości pułapowej (NDSP).

Część państw, w tym Polska, wprowadziły osobny normatyw dla chlorku chromyłu. W Polsce wartość NDS dla chlorku chromyłu wynosi 0,15 mg/m<sup>3</sup>, a w innych państwach – 0,16 mg/m<sup>3</sup>. Wartości te odnoszą się do całego związku chemicznego, a w przypadku przeliczenia ich na chrom(VI) otrzymuje się wartość 0,05 lub 0,025 mg/m<sup>3</sup>. W SCOEL włączono chlorek chromyłu do pozostałych związków chromu(VI), (SCOEL 2004).

**Tabela 22.**

**Normatywy higieniczne dla związków chromu(VI) w środowisku pracy (w przeliczeniu na chrom(VI), z wyjątkiem chlorku chromyłu) w poszczególnych państwach** (ACGIH 2013; 2014; DFG 2013; GESTIS 2013; HSDB 2013; Rozporządzenie... 2014; RTECS 2013; SCOEL 2004; SUVA 2013)

Państwo (rok wydania wykazu) [nr CAS]	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Uwagi
Australia	0,05	–	
Austria (2006)	0,05 <sup>ab</sup>	0,2 <sup>ab</sup>	
Belgia (2002):			
– rozpuszczalne w wodzie	0,05	–	
– tlenek chromu(VI) [1333-82-0]	0,01	–	
– nierozpuszczalne w wodzie	0,01	–	
– chlorek chromyłu [14977-61-8]	0,16 (0,025)	–	

cd. tab. 22.

Państwo (rok wydania wykazu) [nr CAS]	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Uwagi
Dania (2007)	–	–	Ca
Francja (2007)	0,05 0,001 <sup>c</sup>	– 0,005 <sup>c</sup>	
Hiszpania (2012):			
– chromian(VI) wapnia [13765-19-0]	0,001	–	
– chromian(VI) strontu [7789-06-2]	0,0005	–	
– chromian(VI) ołowiu(II) [7758-97-6]	0,012	–	
– chromian(VI) potasu [7789-00-6]	0,05	–	Sen
– chromian(VI) sodu [7775-11-3]	0,05	–	Sen
– nieorganiczne, rozpuszczalne, oprócz wymienionych powyżej, jako Cr(VI)	0,05	–	Sen, BEI
– nieorganiczne, nierozpuszczalne, oprócz wymienionych powyżej, jako Cr(VI)	0,01	–	Sen
– chlorek chromyłu [14977-61-8]	0,16 (0,025)	–	Sen
Holandia:			
– rozpuszczalne w wodzie	0,025	0,05	H
Hong Kong / Singapur / Korea Płd.:			
– rozpuszczalne w wodzie	0,05	–	
– nierozpuszczalne w wodzie	0,01	–	
– chlorek chromyłu	0,16 (0,025)	–	
Irlandia (2002):			
– związki chromu(VI)	0,05	–	Ca
Japonia	0,05	–	
Kanada <sup>d</sup> :			
– rozpuszczalne w wodzie	0,05/0,02	–	
– nierozpuszczalne w wodzie	0,01	–	
– chlorek chromyłu [14977-61-8]	0,16 (0,025)	–	
Łotwa:			
– tlenek chromu(VI) [1333-82-0]	0,01	–	
Niemcy:			
– związki chromu(VI) <sup>a</sup>	–	–	H, Sh, Carc. 1, Germ cell muta. 2
Nowa Zelandia (2001):			
– związki chromu(VI)	0,05	–	Sen
– rozpuszczalne w wodzie	0,05	–	Sen, A1
– nierozpuszczalne w wodzie	0,16	–	
– chlorek chromyłu [14977-61-8]	(0,025)	–	
– chromian cynku [13530-65-9]	0,01	–	A1
Polska (2002; 2005):			
– chromiany(VI) i dichromiany(VI)	0,1	0,3	
– chlorek chromyłu [14977-61-8]	0,15	–	
Szwajcaria (2009):			
– związki Cr(VI) z wyj. chromianu cynku	0,05 <sup>a</sup>	–	H, S, C1
– chromian(VI) cynku [13530-65-9]	0,01 <sup>a</sup>	–	S, C1

cd. tab. 22.

Państwo (rok wydania wykazu) [nr CAS]	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Wartość NDSch, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Uwagi
Szwecja (2005): – związki chromu(VI) – kwas chromowy(VI) [7738-94-5] – tlenek chromu(VI) [1333-82-0] – chromian(VI) ołowiu [7758-97-6] – chromian(VI) potasu [7789-00-6] – dichromian(VI) potasu [7778-50-9] – chromian(VI) sodu [7775-11-3] – dichromian(VI) sodu [10588-01-9] – chromian(VI) strontu [7789-06-2] – chromian(VI) cynku [13530-65-9]	0,005 <sup>e</sup>	0,015 <sup>e,f</sup>	Ca, Sen
UE (proponowana wartość BOELV, 2013 r.)	0,025	–	
USA			
– ACGIH:			
– rozpuszczalne w wodzie	0,05 <sup>g</sup>	–	A1, BEI
– nierozpuszczalne w wodzie	0,01 <sup>g</sup>	–	A1
– chlorek chromylu [14977-61-8]	0,16 <sup>g</sup> (0,025)	–	
– chromian(VI) strontu [7789-06-2]	0,0005	–	A2
– chromian(VI) wapnia [13765-19-0]	0,001	–	A2
– chromiany(VI) cynku [11103-86-9; 13530-65-9; 37300-23-5]	0,01	–	A1
– chromian(VI) ołowiu [7758-97-6]	0,012	–	A2
– OSHA – PEL (2006)	0,005	–	
– NIOSH – REL (1975)	0,001	–	Ca
– REL (2013) dla wszystkich związków Cr(VI)	0,0002	–	Ca
Węgry	–	0,05	
Wielka Brytania (2007): – związki chromu(VI), jako Cr	0,05	–	Ca, Sen

Objaśnienia:

<sup>a</sup> Frakcja wdychalna aerozolu.

<sup>b</sup> Wartość TRK (uwzględniająca możliwości techniczne dotrzymania wartości dopuszczalnej).

<sup>c</sup> Od 1 lipca 2014 r.

<sup>d</sup> Wartości różne w zależności od prowincji.

<sup>e</sup> Aerozol – pył całkowity.

<sup>f</sup> 15 min.

<sup>g</sup> W trakcie aktualizacji.

H – substancja wchłania się przez skórę (z wyj. soli Ba, Pb, Sr i Zn).

S, Sh – działanie uczulające (z wyj. soli Ba i Pb).

B, BEI – dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym.

Ca – substancja rakotwórcza w środowisku pracy.

C1 – rakotwórczość kat. 1.

Carc. 1 – substancje, które powodują raka u człowieka i substancje, co do których przyjmuje się, że znacząco wpływają na ryzyko wystąpienia raka (Badania epidemiologiczne dostarczają wystarczających dowodów na pozytywny związek pomiędzy narażeniem ludzi a wystąpieniem raka. Ograniczone dane epidemiologiczne natomiast mogą być poparte dowodami potwierdzającymi, że substancja wywołuje raka na drodze mechanizmów charakterystycznych dla człowieka).

Germ cell muta. 2 – substancje działające mutagenie na komórki rozrodcze, dla których wykazano wzrost częstości mutacji u potomstwa narażonych ssaków.

A1 – czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na człowieka (czynnik wykazuje działanie rakotwórcze na ludzi, stwierdzone na podstawie dowodów pochodzących z badań epidemiologicznych).

A2 – czynnik podejrzewany o działanie rakotwórcze na człowieka (ilość danych dotyczących ludzi jest wystarczająca, jednak są one sprzeczne lub niewystarczające, aby zaklasyfikować czynnik do kategorii o potwierdzonym działaniu rakotwórczym; lub, czynnik jest rakotwórczy dla zwierząt eksperymentalnych w dawce(kach), przy drodze(gach) narażenia, jeżeli chodzi o umiejscowienie(nia) i typ(y) histologiczny(e) wywołanych nowotworów lub na drodze mechanizmu(ów) uważanych za związane z narażeniem pracownika – klasyfikacja A2 jest stosowana zwłaszcza wtedy, kiedy istnieją ograniczone dowody działania rakotwórczego u ludzi oraz wystarczające dowody działania rakotwórczego u zwierząt eksperymentalnych, które można wiązać z działaniem na ludzi).

Sen – działanie uczulające.

Repr. 1A – działanie szkodliwe na rozrodczość, kat. 1.A.

Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kat. 1.B.

PEL – dopuszczalna wartość narażenia zawodowego.

REL – zalecana wartość narażenia zawodowego.

W ACGIH ustalono wartość TLV dla rozpuszczalnych w wodzie związków chromu(VI) na poziomie  $0,05 \text{ mg/m}^3$  (np. dichromian(VI) potasu), a dla nierozpuszczalnych – na poziomie  $0,01 \text{ mg/m}^3$  (np. dymy powstające przy spawaniu stali, które zawierają około 50% nierozpuszczalnych związków chromu(VI), a także półprodukty powstające przy obróbce rudy chromianowej), przy czym obie wartości odnoszą się do stężenia masowego chromu(VI) w powietrzu i obie do 8-godzinnego narażenia. Obydwa rodzaje związków chromu(VI) zaliczono do grupy A1., czyli do substancji o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi. W uzasadnieniu podano, że przestrzeganie wartości TLV-TWA  $0,05 \text{ mg/m}^3$  dla rozpuszczalnych w wodzie związków chromu(VI) ograniczy ich działanie drażniące i rakotwórcze na układ oddechowy i skórę oraz uszkodzenie nerek. Przestrzeganie wartości TLV-TWA  $0,01 \text{ mg/m}^3$  dla nierozpuszczalnych związków chromu(VI) ograniczy ich działanie drażniące i rakotwórcze na układ oddechowy oraz drażniące na skórę. Brak jest danych uzasadniających ustalenie dla obu rodzajów związku chromu(VI) wartości chwilowej (STEL) oraz oznakowania o wchłanianiu przez skórę „Skin” czy też działania uczulającego „SEN”. Wartości te obowiązują od 1994 r. Oddzielnie ustalono wartość dla 4 chromianów(VI) (wapnia, strontu, ołowiu i cynku) na podstawie wyników dodatkowych badań oraz dla chlorku chromyłu. W przypadku chromianów(VI) ustalone wartości podane w tabeli 22. odnoszą się także do stężenia chromu(VI), (ACGIH 2004a; 2004b; 2014).

Wartość PEL obowiązująca w USA ustalona przez OSHA w 2006 r. wynosząca  $0,005 \text{ mg/m}^3$  odnosi się do wszystkich związków chromu(VI), z wyłączeniem narażenia na chrom(VI) przy stosowaniu cementu portlandzkiego oraz stosowaniu farb zawierających chromiany(VI) przy malowaniu dużych części pokładów samolotowych (ACGIH 2014).

W NIOSH ustalono wartość zalecaną REL na poziomie  $0,0002 \text{ mg/m}^3$  dla wszystkich związków chromu(VI) w 2013 r. na podstawie wyników badań epidemiologicznych przeprowadzonych w fabrykach w Baltimore i Painesville (Gibb i in. 2000b; Luippold i in. 2003), jako dobrze dokumentujących ryzyko wystąpienia raka płuc u pracowników narażonych zawodowo na związki chromu(VI), obejmujących duże grupy pracowników, dostarczających danych o poziomach stężeń chromu(VI) na stanowiskach pracy oraz czasu narażenia. W NIOSH wybrano wyniki badań kohorty w fabryce w Baltimore, ze względu na: największą liczbę zgonów z powodu raka płuc, dostępnej informacji o paleniu tytoniu oraz retrospektywnych danych o narażeniu. Na podstawie oceny ryzyka w NIOSH oszacowano wzrost liczby zgonów z powodu raka płuc przy narażeniu na chrom(VI) o stężeniu  $0,001 \text{ mg chromu(VI)/m}^3$  (poprzednia wartość REL ustalona w 1975 r.) przez całą aktywność zawodową na 6 przypadków na 1000 pracowników, a dla stężenia chromu(VI) wynoszącego  $0,0002 \text{ mg chromu(VI)/m}^3$  (wartość REL zaproponowana w 2013 r.) 1 przypadek na 1000 (Park i in. 2004). Ograniczeniem przyjęcia mniejszej wartości REL dla związków chromu(VI) w 1975 r. był brak odpowiedniej metody analitycznej oznaczania stężeń chromu(VI) w powietrzu środowiska pracy. Na podstawie oceny ryzyka w NIOSH w 2013 r. zaproponowano, że narażenie na związki chromu(VI) w powietrzu środowiska pracy powinno być ograniczone do stężenia  $0,0002 \text{ mg chromu(VI)/m}^3$  jako stężenia średniego ważonego dla 8-godzinnego narażenia dziennego oraz 40-godzinnego tygodniowego. Wartość ta powinna znacznie zmniejszyć u pracowników ryzyko wystąpienia raka płuc związanego z zawodowym narażeniem na związki chromu(VI) przez 45 lat aktywności zawodowej, a ponadto będzie miała także wpływ na ograniczenie takich innych nienowotworowych skutków nara-

żenia na chrom(VI), jak: działanie drażniące, owrzodzenie lub perforacja przegrody nosowej i inne. Ze względu na ryzyko wystąpienia raka płuc, nawet przy przestrzeganiu wartości REL, zalecono w NIOSH podejmowanie działań do dalszego zmniejszenia stężeń i narażenia pracowników na związki chromu(VI) w środowisku pracy.

Wśród państw europejskich najmniejsze wartości TWA obowiązują w Szwecji ( $0,005 \text{ mg/m}^3$ ), a od połowy 2014 r. we Francji obowiązuje wartość TWA –  $0,001 \text{ mg/m}^3$ .

Ze względu na działanie rakotwórcze związków chromu(VI) w SCOEL nie ustalono wartości OEL, tylko dokonano oceny ryzyka wystąpienia raka płuc u pracowników zawodowo narażonych na związki chromu(VI) na podstawie zbiorczych danych (SCOEL 2004). W Komitecie Doradczym ds. Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy (ACSH) UE została wstępnie przyjęta propozycja wartości wiążącej (BOELV) dla chromu(VI) na poziomie  $0,025 \text{ mg/m}^3$ . W uzasadnieniu podano, że jest to wartość wyjściowa do zmniejszania wartości dopuszczalnej dla chromu(VI) do poziomu  $0,001 \div 0,01 \text{ mg/m}^3$ . Przyjęcie w UE wartości wiążącej dla chromu(VI) na poziomie  $0,025 \text{ mg/m}^3$  jest nadal związane z dużym ryzykiem wystąpienia u pracowników choroby nowotworowej. Na podstawie dokumentacji SCOEL/SUM/86/2004 (SCOEL 2004) narażenie na chrom(VI) o stężeniu  $0,025 \text{ mg/m}^3$  jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka płuc u 2 do 14 pracowników na 1000 zawodowo narażonych na związki chromu(VI). Aby zmniejszyć ryzyko do 4 dodatkowych przypadków raka płuc na 1000 pracowników, narażenie na chrom(VI) powinno być ograniczone do stężenia  $0,001 \div 0,01 \text{ mg/m}^3$ .

W Polsce, w przypadku narażenia na rozpuszczalne w wodzie związki chromu(VI) występujące w dymach spawalniczych, została ustalona wartość dopuszczalnego stężenia

w materiale biologicznym (DSB) chromu w moczu wynosząca  $30 \mu\text{g Cr/g}$  kreatyniny (ocena dawki skumulowanej – pobranie próbki jednorazowo pod koniec zmiany roboczej w końcu tygodnia pracy) oraz  $10 \mu\text{g/g}$  kreatyniny (ocena wchłaniania w danym dniu na podstawie różnicy stężeń, tzn. dwukrotne pobranie moczu przed zakończeniem i po zakończeniu zmiany). W obu przypadkach sposób interpretacji odnosi się jedynie do osób przewlekle narażonych, ponieważ u osób rozpoczynających pracę lub powracających do pracy po dłuższej przerwie wielkości stężeń mogą być znacznie mniejsze (Augustyńska, Pośniak 2014; Jakubowski 1997).

Podstawą do obliczeń wartości DSB były wyniki 5 badań dotyczących zależności między stężeniem chromu(VI) w powietrzu środowiska pracy a stężeniem chromu w moczu, z których wyznaczono równania regresji. Badania te zestawiono w tabeli 23. oraz tabeli 24. Do obliczeń wartości DSB przyjęto stężenie chromu(VI) w powietrzu wynoszące  $0,05 \text{ mg/m}^3$  (Jakubowski 1997).



**Tabela 23.**

**Zależność między stężeniem chromu(VI) w powietrzu ( $\text{mg}/\text{m}^3$ ) w trakcie spawania stali nierdzewnej a stężeniem chromu w próbkach moczu u spawaczy ( $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatyniny) pobranych przy końcu zmiany. Obliczone stężenie chromu w moczu ( $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatyniny) przy założeniu stężenia chromu(VI) w powietrzu na poziomie  $0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$  (Jakubowski 1997)**

Równanie regresji	Stężenie Cr w moczu ( $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatyniny)	Piśmiennictwo
$y = 446x + 5,6$ ( $r = 0,96; n = 6$ )	28	Mutti i in. 1979
$y = 384x + 11$ ( $r = 0,88; n = 9$ )	30	Mutti i in. 1984
$y = 100x + 26$ ( $r = 0,91; n = 5$ )	31	Rahkonen i in. 1983
$y = 265x + 25$ ( $r = 0,88; n = 25$ )	38	Tola i in. 1977
$y = 109,5x + 14,8$ ( $r = 0,47; n = 50$ )	20	Matczak i in. 1995

Objaśnienia:

$r$  – współczynnik korelacji.

$n$  – liczba pomiarów.

$y$  – stężenie Cr w moczu w  $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatyniny.

$X$  – stężenie Cr(VI) w powietrzu w  $\text{mg}/\text{m}^3$ .

**Tabela 24.**

**Zależność między stężeniem chromu(VI) w powietrzu ( $\text{mg}/\text{m}^3$ ) w trakcie spawania stali nierdzewnej a przyrostem stężenia chromu w próbkach moczu u spawaczy ( $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatyniny) pobranych w trakcie zmiany. Obliczony przyrost stężenia chromu w moczu ( $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatyniny) przy założeniu stężenia chromu(VI) w powietrzu na poziomie  $0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$  (Jakubowski 1997)**

Równanie regresji	Stężenie Cr w moczu ( $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatyniny)	Piśmiennictwo
$y = 202x - 3$ ( $r = 0,95; n = 25$ )	7	Tola i in. 1977
$y = 198x + 2,3$ ( $r = 0,92; n = 6$ )	12	Mutti i in. 1979
Brak równania	13	Rahkonen i in. 1983
$y = 109,5x + 14,8$ ( $r = 0,47; n = 50$ )	12	Mutti i in. 1984
$y = 109,5x + 14,8$ ( $r = 0,47; n = 50$ )	7	Matczak i in. 1995

Objaśnienia:

$r$  – współczynnik korelacji.

$n$  – liczba pomiarów.

$y$  – stężenie Cr w moczu w  $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatyniny.

$X$  – stężenie Cr(VI) w powietrzu w  $\text{mg}/\text{m}^3$ .

W przypadku narażenia na dymy rozpuszczalnych w wodzie związków chromu(VI) eksperci w ACGIH ustalili wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (BEL), przyjmując wartość referencyjną stężenia kreatyniny w moczu 1 g/l. Dopuszczalne stężenie chromu w moczu w próbce pobranej pod koniec zmiany roboczej w ostatnim dniu tygodnia pracy ustalono na poziomie 25  $\mu\text{g Cr/l}$ , a dopuszczalny wzrost stężenia chromu w moczu w ciągu zmiany roboczej – 10  $\mu\text{g/l}$  (ACGIH 2004a).

W UE eksperci SCOEL nie zaproponowali wartości dopuszczalnego stężenia chromu w materiale biologicznym (SCOEL 2004).

Ekspertzy niemieccy, ze względu na rakotwórcze działanie związków chromu(VI), nie ustalili wartości dopuszczalnego stężenia w materiale

biologicznym. Dla chromu (7440-47-3) i jego związków w moczu zaproponowano wartość referencyjną (odniesienia), (BAR) 0,6  $\mu\text{g/l}$  ustaloną dla populacji pracowników nienarażonych na daną substancję. W przypadku występowania narażenia na chromiany alkaliczne (dobrze rozpuszczalne w wodzie) ustalono wartości równoważników narażenia dla substancji rakotwórczych (EKA). Zależność między stężeniem chromianów w powietrzu środowiska pracy (w przeliczeniu na  $\text{CrO}_3$ ) a stężeniem chromu w moczu i w erytrocytach przedstawiono w tabeli 25. (DFG 2013). Należy podkreślić, że wskazane w tabeli stężenie  $\text{CrO}_3$  jest w przybliżeniu 2 razy większe niż stężenie chromu(VI).

**Tabela 25.**

**Wartości równoważników narażenia (EKA) ustalone dla chromianów(VI) alkalicznych jako substancji rakotwórczych (DFG 2013)**

Stężenie $\text{CrO}_3$ w powietrzu, $\text{mg/m}^3$	Zawartość chromu w erytrocytach, $\mu\text{g/l}$ krwi <sup>a</sup>	Zawartość chromu w moczu, $\mu\text{g/l}$ <sup>b</sup>
0,03	9	12
0,05	17	20
0,08	25	30
0,10	35	40

Objaśnienia:

<sup>a</sup> Wartości dla długotrwałego narażenia; pobór próbek krwi po kilku zmianach roboczych; wartości nie mają zastosowania w przypadku narażenia na dymy spawalnicze.

<sup>b</sup> Pobór prób moczu pod koniec okresu narażenia lub pod koniec zmiany roboczej; wartości mają zastosowanie także w przypadku narażenia na dymy spawalnicze.

## Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Skutki zdrowotne zawodowego narażenia na związki chromu(VI) to: rakotwórczość (szczególnie rak płuc), działanie uczulające, nefrotoksyczność, działanie żrące i/lub drażniące na skórę, układ oddechowy oraz pokarmowy.

Biorąc to pod uwagę, za skutek krytyczny działania związków chromu(VI) przyjęto działanie rakotwórcze na płuca, co wykazano w niektórych wynikach badań epidemiologicznych oraz

w badaniach genotoksyczności. Proponowane w różnych opracowaniach oszacowanie ryzyka działania rakotwórczego związków chromu(VI) nie pozwala na rozróżnienie między: bardzo słabo rozpuszczalnymi, słabo rozpuszczalnymi oraz nierozpuszczalnymi związkami chromu(VI). Jednak na podstawie dostępnych dowodów, choć niekompletnych, można stwierdzić, że słabo rozpuszczalne związki chromu(VI) powodują mniejsze ryzyko nowotworów płuc, choć rozmiaru tego ograniczenia nie można określić ilościowo (tab. 26.).

**Tabela 26.**

**Rozpuszczalność w wodzie a toksyczność związków chromu(VI),** (GESTIS 2013; SCOEL 2004; NIOSH 2013)

Rozpuszczalność	Bardzo słabo rozpuszczalne/ nierozpuszczalne – <i>poorly soluble</i> (<1 g/l)	Słabo rozpuszczalne – <i>sparingly soluble</i> (1 ÷ 10 g/l)	Dobrze rozpuszczalne – <i>highly soluble</i> (> 100 g/l)
Przykłady związków	chromian(VI) ołowiu(II) – bardzo słabo rozpuszczalny w wodzie (0,58 g/l w 25 °C); chromian(VI) baru – 0,0034 g/l w 16 °C	chromian(VI) wapnia – 163 g/l w 20 °C; chromian(VI) strontu – 1,2 g/l w 15 °C; chromian(VI) cynku – nierozpuszczalny w zimnej wodzie, rozkłada się w gorącej wodzie	chromian(VI) sodu – 873 g/l w 0 °C; dichromian(VI) sodu – 2380 g/l w 0 °C; chromian(VI) potasu – 629 g/l w 20 °C; dichromian(VI) potasu – 49 g/l w 20 °C; chromian(VI) amonu – 40,5 g/l w 30 °C; dichromian(VI) amonu – 308 g/l w 15 °C; kwas chromowy(VI) – 1854 g/l w 20 °C; tlenek chromu(VI) – 625 g/l w 20 °C
Toksykokinetyka wchłaniania <sup>a</sup>	bardzo słabo rozpuszczalne lub nierozpuszczalne związki Cr(VI) wchłaniają się słabo lub nie są w ogóle wchłaniane w stosunku do związków Cr(VI) rozpuszczalnych w wodzie; powtarzane narażenie inhalacyjne skutkuje kumulacją chromu w tkance płucnej i jest to bardziej widoczne dla związków bardzo słabo rozpuszczalnych	słabo rozpuszczalne związki Cr(VI) oraz rozpuszczalne są wchłaniane znacznie szybciej	wchłanianie Cr(VI) po podaniu doustnym, które było badane tylko dla związków rozpuszczalnych, jest prawdopodobnie słabe (nie-wielkie) ze względu na szybką redukcję do Cr(III) w kwaśnym środowisku żołądka; wchłanianie przez skórę następuje przy bezpośrednim kontakcie z rozpuszczalnymi w wodzie związkami Cr(VI) i może wynieść do 4% zastosowanej dawki
Rozmieszczenie	podany dotchawczo Cr(VI), (implantacja) był rozmieszczany do: płuc, wątroby, nerek, jąder, śledziony oraz przewodu pokarmowego; związki Cr(VI) podawane ciężarnym samicom zwierząt doświadczalnych przechodziły przez łożysko do płodów		
Metabolizm	Cr(VI) wchłonięty do krwi jest wychwytywany głównie przez krwinki czerwone, redukowany do Cr(III) w osoczu lub rozmieszczany do tkanek; wychwyt przez krwinki czerwone następuje bardzo szybko przy udziale specyficznego nośnika anionów znajdującego się w błonie komórkowej; po wychwyceniu przez krwinki Cr(VI) jest redukowany do Cr(III) i nierozzerwanie wiązany z hemoglobina; chrom(VI) może być tylko transportowany do komórki, gdy jest na 6-stopniowym poziomie utlenienia a zewnątrzkomórkowa redukcja do Cr(III) zapobiega temu wychwytowi; nieenzymatyczne środki redukujące to: glutation, kwas askorbinowy i cysteina; enzymatyczne środki redukujące to mikrosomalne enzymy P450		
Wydalanie	wchłonięty lub podany dotchawczo Cr(VI) jest wydalany z moczem lub kałem w ilości zależnej od rozpuszczalności związków; podane doustnie związki Cr(VI) wydalają się z organizmu głównie z kałem		
Toksyczność ostra	większe wartości LD <sub>50</sub> otrzymano dla związków Cr(VI) nierozpuszczalnych lub słabo rozpuszczalnych	większe wartości LD <sub>50</sub> otrzymano dla związków Cr(VI) nierozpuszczalnych lub słabo rozpuszczalnych	wartości LD <sub>50</sub> dla samców szczurów przy podaniu chromianu(VI) sodu, dichromianu(VI) sodu, dichromianu(VI) oraz dichromianu(VI) amonu wynosiły odpowiednio: 87; 59; 74 i 55 mg Cr/kg mc.; równoważne wartości dla tych związków u samic szczurów wynosiły: 13; 16; 17 oraz 20 mg Cr/kg mc. (Gad 1986)
Działanie drażniące i uczulające	związki Cr(VI) są potencjalnymi alergenami skórnymi dla ludzi oraz mogą być przyczyną uczulenia układu oddechowego; osoby uczulone na Cr(VI) mogą także reagować uczulająco na związki Cr(III); badania na zwierzętach narażanych zarówno jednokrotnie, jak i wielokrotnie potwierdziły to działanie u ludzi, chociaż wyniki badań dotyczą tylko niewielu związków Cr(VI) powszechnie stosowanych i dotyczyły głównie związków dobrze rozpuszczalnych; na podstawie wyników tych badań nie można było ustalić wartości NOAEL dla określonego skutku zdrowotnego działania związków Cr(VI)		

cd. tab. 26.

Rozpuszczalność	Bardzo słabo rozpuszczalne/ nierozpuszczalne – <i>poorly soluble</i> (<1 g/l)	Słabo rozpuszczalne – <i>sparingly soluble</i> (1 ÷ 10 g/l)	Dobrze rozpuszczalne – <i>highly soluble</i> (> 100 g/l)
<p>Toksyczność podprzewlekła i przewlekła</p>	<p>narażenie inhalacyjne na pyły chromianu(VI) baru o stężeniach 0,01 ÷ 0,13 mg Cr/m<sup>3</sup> przez 8 miesięcy nie miało wpływu na masę ciała; wyniki badań hematologicznych i histopatologicznych (podanie drogą pokarmową): w badaniach, gdy szczury i psy otrzymywały chromian(VI) ołowiu(II) z paszą w największej dawce obserwowano: zmniejszenie masy ciała, wpływ na wyniki badań hematologicznych oraz działanie toksyczne na nerki, chociaż na obserwowane skutki mógł mieć wpływ również Pb</p>		<p>– ludzie: ciężkie uszkodzenia skóry i nerek obserwowano w dwóch przypadkach polania skóry gorącym (&gt; 90 °C) kwaśnym roztworem wodnym dobrze rozpuszczalnych chromianów(VI), (<i>Fritz</i> i in. 1960); uszkodzenia układu pokarmowego wynikające ze żrącego działania związków Cr(VI) oraz uszkodzenia nerek obserwowano po przypadkowym lub celowym połknięciu rozpuszczalnych związków Cr(VI); w wielu opisanych przypadkach uniknięcie zgonu (<i>Cross</i> i in. 1997) było związane z połknięciem ok. 350 mg Cr i powyżej – są dostępne tylko informacje dotyczące działania drażniącego Cr(VI) na ludzi dla związków rozpuszczalnych, wynika z nich, że dobrze rozpuszczalne związki Cr(VI) mają działanie drażniące i/lub żrące na oczy; istnieją liczne doniesienia o owrzodzeniu skóry u pracowników narażonych na rozpuszczalne związki Cr(VI) przy chromowaniu oraz produkcji (<i>Cross</i> i in. 1997); owrzodzenia skóry były zwykle umiejscowione na rękach i przedramionach</p> <p>– zwierzęta: rozpuszczalne chromiany działały drażniaco na oczy i skórę zwierząt; rozpuszczalne związki Cr(VI) działały uczulająco na skórę zwierząt wywołując alergię typu IV <i>cell-mediated response</i> (<i>Cacciuto</i> i in. 1980; <i>Siegenthaler</i> i in. 1983); istnieją również dowody na reakcję krzyżową ze związkami Cr(III); powtarzane narażenie na kwas chromowy(VI), (1,81 mg Cr/m<sup>3</sup> i powyżej) u myszy wywołało podrażnienie lub oparzenie (żrące działanie) układu oddechowego (<i>Adachi</i> i in. 1986); u królików narażenie na aerozol chromianu(VI) sodu (0,9 mg Cr/m<sup>3</sup> przez 6 tygodni) spowodowało uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych, ale miało stymulujący wpływ na makrofagi płucne (<i>Johansson</i> i in. 1986a; 1986b)</p> <p>– narażenie inhalacyjne: prawie ciągłe narażenie na aerozol dichromianu(VI) sodu o stężeniu do 0,1 mg Cr/m<sup>3</sup> przez 18 miesięcy lub o stężeniu 0,2 mg Cr/m<sup>3</sup> przez 90 dni nie wpłynęło na: masę ciała, wskaźniki hematologiczne lub zmiany histopatologiczne (<i>Glaser</i> i in. 1985), jednak narażenia na stężenie 0,5 mg Cr/m<sup>3</sup> i powyżej przez 28 dni lub dłużej, spowodowało wzrost masy narządów wewnętrznych (płuc, wątroby, śledziony i nerek); podobne skutki narażenia obserwowano w innych badaniach (<i>Miyai</i> i in. 1980; SCOEL 2004) z pyłami chromianem(VI) sodu o stężeniach 0,01 ÷ 0,13 mg Cr/m<sup>3</sup> przez ponad 8 miesięcy</p> <p>– podanie drogą pokarmową: podanie bardzo dobrze rozpuszczalnych związków Cr(VI) o stężeniu aż do 100 ppm nie wywołało skutków narażenia; w jednym badaniu, gdy związek podawano z wodą do picia o stężeniu 70 ppm u szczurów obserwowano zmniejszenie masy ciała</p>

cd. tab. 26.

Rozpuszczalność	Bardzo słabo rozpuszczalne/ nierozpuszczalne – <i>poorly soluble</i> (<1 g/l)	Słabo rozpuszczalne – <i>sparingly</i> <i>soluble</i> (1 ÷ 10 g/l)	Dobrze rozpuszczalne – <i>highly soluble</i> (> 100 g/l)
Działanie rakotwórcze	<p>na podstawie danych dotyczących działania rakotwórczego związków Cr(VI) u zwierząt, stwierdzono, że istnieją dowody na różnice w sile działania rakotwórczego między związkami chromu(VI), prawdopodobnie związane z ich rozpuszczalnością i w konsekwencji z ich biodostępnością; jednak różnice w metodologii badań na zwierzętach i, co najważniejsze, brak wiarygodnych danych dla słabo rozpuszczalnych związków chromu(VI) uniemożliwia jednoznaczne rozróżnienie jakościowe lub ilościowe, między związkami chromu(VI) na podstawie dostępnych badań na zwierzętach</p> <p>– narażenie inhalacyjne: nie ma dostępnych wyników badań dotyczących działania rakotwórczego jako skutku narażenia inhalacyjnego na słabo rozpuszczalne związki Cr(VI); w serii badań przeprowadzonych w 3 fabrykach w Anglii wykazano, że narażenie na chromian(VI) cynku, ale nie chromian(VI) ołowiu, spowodowało zwiększone ryzyko raka płuc w tym przemyśle (Davies 1979; 1984a; 1984b); w wyniku podania dooskrzelowego szczurom: chromianu(VI) wapnia, chromianu(VI) strontu lub chromianu(VI) cynku wykazano zwiększone ryzyko raka płuc, ale nie udało się uzyskać dowodów na działanie rakotwórcze związków słabo rozpuszczalnych (chromianu(VI) ołowiu i chromianu(VI) baru) lub dichromianu(VI) sodu, choć metoda może być nieodpowiednia dla związków bardzo dobrze rozpuszczalnych; na podstawie dostępnych wyników badań na ludziach oraz zwierzętach można stwierdzić, że słabo rozpuszczalne związki chromu(VI) mają mniejszą siłę działania rakotwórczego niż związki rozpuszczalne; takie działanie może być wyjaśnione mniejszą biodostępnością aktywnych jonów chromu ze związków słabo lub nierozpuszczalnych dla komórek nabłonka dróg oddechowych</p>	<p>– narażenie inhalacyjne: chromian(VI) wapnia, strontu oraz cynku podany dotchawiczo techniką implantacyjną u szczurów wywoływał raka oskrzeli (Levy i in. 1986); w badaniach inhalacyjnych na myszach wzrost przypadków nowotworów płuc obserwowano przy narażeniu na chromian(VI) wapnia w badanym stężeniu (4,3 mg Cr/m<sup>3</sup>); w jednym badaniu po podaniu dotchawiczym chromianu(VI) wapnia u szczurów obserwowano wzrost przypadków nowotworów płuc</p>	<p>– narażenie inhalacyjne: narażenie inhalacyjne na dichromian(VI) sodu (aż do stężenia 0,1 mg Cr/m<sup>3</sup> w sposób ciągły przez 18 miesięcy) spowodowało wzrost przypadków nowotworów płuc u szczurów narażonych na największe stężenie (Glaser i in. 1986); dotchawicze narażenie szczurów na dichromian(VI) sodu (w pojedynczej dawce 0,5 mg Cr/kg mc. przez 30 miesięcy) było związane ze wzrostem nowotworów płuc, chociaż przy tej samej dawce tygodniowej aplikowanej jako 5 oddzielnych podań dotchawiczych, nie spowodowało zwiększenia częstości występowania nowotworów płuc (Steinhoff i in. 1986); w badaniach inhalacyjnych, w których szczury narażano na chromian(VI) sodu (0,025; 0,05 lub 0,1 mg Cr/m<sup>3</sup>), wzrost liczby przypadków nowotworów płuc obserwowano tylko w grupie narażonej na największe stężenie; w 2 badaniach inhalacyjnych na myszach nie stwierdzono znacznego wzrostu nowotworów płuc przy narażeniu na tlenek chromu(IV); w tych samych badaniach narażenie szczurów na dichromian(VI) sodu było związane ze wzrostem liczby przypadków nowotworów płuc w dawce 1,25 mg/kg mc./tydzień (0,5 mg Cr/kg mc./tydzień) aplikowanej jako jedna dawka tygodniowa, ale nie obserwowano tej zależności, gdy tą samą dawkę tygodniową aplikowano w 5 podaniach; w badaniach na zwierzętach zebranych w opracowaniu RAR wykazano, że rozpuszczalne związki Cr(VI) powodowały zmiany nowotworowe w drogach oddechowych przy narażeniu inhalacyjnym lub podaniu (implantacji) dotchawiczym; potencjalne działanie rakotwórcze rozpuszczalnych związków Cr(VI) można również założyć u ludzi narażonych na ich działanie przez drogi oddechowe; na podstawie wyników 2-letnich badań na myszach szczepu B6C3F1, którym podawano diwodny dichromian(VI) sodu z wodą do picia, w NTP stwierdzono, że istnieje wystarczający dowód działania rakotwórczego tego związku na podstawie zwiększenia częstości występowania nowotworów jelita cienkiego (dwunastnicy, jelita czczego lub jelita krętego)</p>
Genotoksyczność	<p>w przypadku większości przeprowadzonych testów aktywność genotoksyczna została wzmocniona wcześniejszą solubilizacją z wodorotlenkiem sodu; dla dobrze, słabo lub trudno rozpuszczalnych związków Cr(VI) obecność egzogennej aktywacji układu metabolizującego w teście bakteryjnym zwykle zmniejszała aktywność genotoksyczną przez zwiększenie redukcji Cr(VI) do Cr(III); powszechnie przyjmuje się, że związki chromu(III) nie wykazują genotoksyczności</p>		

cd. tab. 26.

Rozpuszczalność	Bardzo słabo rozpuszczalne/ nierozpuszczalne – <i>poorly soluble</i> (<1 g/l)	Słabo rozpuszczalne – <i>sparingly soluble</i> (1 ÷ 10 g/l)	Dobrze rozpuszczalne – <i>highly soluble</i> (> 100 g/l)
Wpływ na rozrodczość	bardzo słabo rozpuszczalne chromiany(VI) baru czy strontu, w testach in vitro działania mutagennego spowodowały wyniki dodatnie po uprzedniej chemicznej solubilizacji, nie udało się uzyskać dodatnich wyników w niektórych testach na komórkach ssaków; w niektórych testach in vitro dodatnie wyniki uzyskano dla chromianu(VI) ołowiu(II)	średnio lub słabo rozpuszczalne chromiany(VI) wapnia, strontu i cynku także spowodowały dodatnie wyniki w testach na bakteriach i komórkach ssaków; w niektórych testach in vitro dodatnie wyniki uzyskano dla chromianu(VI) wapnia	wszystkie badane związki dobrze rozpuszczalne spowodowały dodatnie wyniki w testach na komórkach bakterii i testach na komórkach ssaków, dostarczając dowodów, że wszystkie te związki mają działanie klastogenne oraz mutagenne; w testach in vitro związki rozpuszczalne Cr(VI) spowodowały dodatnie wyniki w testach wymiany chromatyd siostrzanych, w teście mikrojądrowym oraz aberracji chromosomowych  powtarzane iniekcje chromianu(VI) sodu szczurom, samcom (1 ÷ 4 mg Cr/kg mc. przez 5 dni) spowodowały zmniejszenie: masy ciała, masy jąder i liczby plemników oraz zanik kanalików nasiennych; należy zachować ostrożność w interpretacji wyników tych badań na rozrodczość, gdyż związek podawano drogą pozajelitową, co mogło spowodować zmniejszenie procesu redukcji Cr(VI) do Cr(III), która występuje przy podaniu doustnym lub narażeniu inhalacyjnym
Ocena ryzyka	podstawą oceny ryzyka (załącznik nr 1 do dokumentacji SCOEL) jest podsumowanie 10 opublikowanych wyników badań pracowników zawodowo narażonych na związki Cr(VI), (Steenland i in. 1996); odpowiednio oszacowano, że około 5 ÷ 28 dodatkowych przypadków nowotworów płuc wystąpi w kohorcie 1000 mężczyzn w wieku od 20 do 85 lat zawodowo narażonych na Cr(VI) o stężeniu 50 µg/m <sup>3</sup> aż do emerytury (w wieku 65 lat); odpowiednio oszacowano dodatkowe przypadki nowotworów płuc na poziomie: 2 ÷ 14 dla narażenia na Cr(VI) o stężeniu 25 µg/m <sup>3</sup> , 1 ÷ 6 dla narażenia na Cr(VI) o stężeniu 10 µg/m <sup>3</sup> , 0,5 ÷ 3 dla narażenia na Cr(VI) o stężeniu 5 µg/m <sup>3</sup> oraz 0,1 ÷ 0,6 dla narażenia na Cr(VI) o stężeniu 1 µg/m <sup>3</sup> ; bardzo ważne jest, aby zauważyć, że istnieje szereg ograniczeń tego oszacowania, gdyż nie obejmuje ono niepewności statystycznej, co będzie miało znaczenie dla oceny OSHA przy tak małej liczbie zgonów dostępnych do analizy		
<p>Należy zauważyć, że właściwości drażniące związków Cr(VI) mogą również przyczyniać się do procesu rakotwórczego, i że skutek ten będzie miał działanie progowe; nie wiadomo, do jakiego stopnia działanie drażniące związków Cr(VI) może przyczyniać się do działania rakotwórczego, ale jest całkiem prawdopodobne, że ekstrapolacja liniowa małych dawek stosowanych w badaniach rakotwórczości, i w których nie obserwowano działania drażniącego, może zawyżać ryzyko wystąpienia raka; należy także wziąć pod uwagę zdolność płuc do redukcji chromu(VI) do niegenotoksycznych oraz nierakotwórczych związków Cr(III), (De Flora 2000); proponowane oszacowanie ryzyka nie pozwala na rozróżnienie między bardzo, słabo i nierozpuszczalnymi związkami chromu(VI); jednak dostępne dowody, choć niekompletne, wyraźnie sugerują, że słabo rozpuszczalne związki Cr(VI) niosą mniejsze ryzyko nowotworów płuc, choć rozmiaru tego ograniczenia nie można określić ilościowo; przykładowo, ograniczenie narażenia na związki Cr(VI) do stężenia 50 µg/m<sup>3</sup> będzie odpowiednie dla ochrony zdrowia pracowników narażonych na słabo/nierozpuszczalne związki Cr(VI), ale biorąc pod uwagę przedstawioną wcześniej ocenę ryzyka, należy ze szczególną ostrożnością podchodzić przy ustalaniu dopuszczalnych stężeń dla pozostałych związków Cr(VI) na poziomie 25 lub 10 µg/m<sup>3</sup></p> <p>Związki chromu(VI) w GESTIS Database</p>			
<p>Biotransformacja i wydalanie: aniony chromianów(VI) mogą łatwo przenikać przez błonę erytrocytów na drodze transportu aktywnego; około 80% z nich, w przeciwieństwie do jonów Cr(III), jest szybko wchłanianych do erytrocytów; Cr(VI) pozostający w osoczu krwi jest częściowo przenoszony do komórek wątroby i nerek; mniejsze ilości mogą również występować w śledzionie i w szpiku kostnym; w organizmie Cr(VI) jest redukowany do Cr(III); istnieją pewne dowody, że działanie związków Cr(VI), także rakotwórcze, jest związane z procesem biotransformacji; zostało potwierdzone występowanie procesów redukcji Cr(VI) w przewodzie pokarmowym (w ślinie i w soku żołądkowym), w płucach (w płynach płuc, w makrofagach), we krwi (w osoczu, w erytrocytach) oraz w komórkach wątroby; powstający po redukcji Cr(III) tworzy kompleksy z białkami; mechanizm działania uczulającego Cr(VI) nie jest znany; wiadomo tylko, że Cr(III) powstający w warunkach in vivo działa jak hapten; po wchłonięciu do organizmu chromianów(VI), chrom jest wydalany głównie przez nerki; obserwowano dwufazowy przebieg tego procesu; po początkowo szybkiej eliminacji następował etap wolniejszy (okres półrozpadu wynosi kilku tygodni, prawdopodobnie z powodu rozkładu erytrocytów);</p>			

cd. tab. 26.

Rozpuszczalność	Bardzo słabo rozpuszczalne/ nierozpuszczalne – <i>poorly soluble</i> (<1 g/l)	Słabo rozpuszczalne – <i>sparingly</i> <i>soluble</i> (1 ÷ 10 g/l)	Dobrze rozpuszczalne – <i>highly soluble</i> (> 100 g/l)
bardzo podobny proces obserwowano po narażeniu na tritlenek chromu(VI) lub mgły kwasu chromowego(VI); wydalanie z kałem jest niewielkie, może być większe dla związków Cr(VI) słabo rozpuszczalnych (z powodu klirensu śluzowo-rzęskowego oraz słabego wchłaniania w przewodzie pokarmowym)			
Działanie rakotwórcze: wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji chromianów(VI) ryzyko wystąpienia nowotworów płuc było duże, ale jest ono różne dla związków Cr(VI); dla chromianu(VI) cynku oraz tritlenku chromu(VI) stwierdzono działanie rakotwórcze na ludzi			

Objaśnienia:

<sup>a</sup> Wchłanianie chromu(VI) z dróg oddechowych zależy od rozpuszczalności związków chromu(VI). Redukcja chromu(VI) do chromu(III) ma także miejsce w płucach.

Na podstawie istniejących danych z badań na ludziach i zwierzętach można wnioskować, że słabo rozpuszczalne związki chromu(VI) mają mniejszy potencjał działania rakotwórczego niż związki chromu(VI) dobrze rozpuszczalne w wodzie, co można wytłumaczyć w przypadku związków słabo rozpuszczalnych z mniejszą biodostępnością jonów chromu(VI) dla nabłonka dróg oddechowych.

Wyniki długotrwałego inhalacyjnego narażenia szczurów i myszy dostarczyły danych niezbędnych do oceny działania rakotwórczego związków chromu(VI) i ich ekstrapolacji na narażenie zawodowe ludzi (*Adachi* 1987; *Adachi* i in. 1986; *Glaser* i in. 1986). Również wyniki badań na zwierzętach przy zastosowaniu innych dróg narażenia niż inhalacyjna dostarczyły pozytywnych wyników odnośnie do działania rakotwórczego dla niektórych związków chromu(VI), (*Levy* i in. 1986). W badaniach na poziomie molekularnym (cytotoksyczność, genotoksyczność) potwierdzono klasyfikację związków chromu(VI) jako rakotwórczych. Również na podstawie wyników badań na zwierzętach, przy podaniu związków chromu(VI) drogą dożołądkową (z pokarmem), obserwowano ich działanie rakotwórcze oraz wpływ na rozrodczość i rozwój.

Za podstawę ustalenia wartości NDS przyjęto, przedstawione w rozdziale dotyczącym zależności skutku toksycznego od narażenia, obliczenia przyrostu liczby przypadków raka płuca w grupie 1000 pracowników w zależności od stężenia chromu(VI) w środowisku

pracy przy założeniu narażenia przez cały czas pracy zawodowej oraz obserwacji kohorty do 85. roku życia (tab. 21.). Proponuje się przyjęcie wartości NDS dla związków chromu(VI) w przeliczeniu na chrom(VI) wynoszącej 0,01 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup>, przy której liczba dodatkowych przypadków raka płuca wyniesie 1 ÷ 6/1000 osób zatrudnionych w tych warunkach przez cały okres aktywności zawodowej.

Obowiązująca obecnie wartość NDS chloreku chromyłu była ustalona przez analogię do innych rozpuszczalnych związków chromu(VI), a ustalenie odrębnej wartości było podyktowane jedynie postacią fizyczną tej substancji (*Sapota, Skrzypińska-Gawrysiak* 1998). Proponuje się przyjęcie wartości NDS chloreku chromyłu na takim samym poziomie jak dla związków chromu(VI), tj. 0,01 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup>.

Zaproponowana wartość NDS 0,01 mg chromu(VI)/m<sup>3</sup> zabezpieczy pracowników również przed działaniem drażniącym związków chromu(VI) obecnych w powietrzu środowiska pracy, w związku z czym nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

Zrezygnowano także z ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Dotychczasowa wartość DSB dotyczyła jedynie ograniczonego narażenia na związki chromu(VI) rozpuszczalne w wodzie występujące w dymach i nie była wskaźnikiem uniwersalnym.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

### Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe nosa oraz skórę, a w zależności od wskazań – badanie dermatologiczne i laryngologiczne.

Badania pomocnicze: badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, spirometria, zdjęcie rtg. płuc, a w zależności od wskazań – zdjęcie rtg. zatok.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe nosa oraz skórę, a w zależności od wskazań – badanie dermatologiczne i badanie laryngologiczne.

Badania pomocnicze: badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, spirometria, a w zależności od wskazań – zdjęcie rtg. płuc, zdjęcie rtg. zatok i testy alergiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

### Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, badanie dermatologiczne oraz badanie laryngologiczne.

Badania pomocnicze: badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, spirometria, zdjęcie rtg. klatki piersiowej i zdjęcie rtg. zatok, a w zależności od wskazań – testy alergiczne.

### 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.

### Narządy (układy) krytyczne

Układami krytycznymi w narażeniu na związki chromu(VI) są: układ oddechowy, błony śluzowe nosa, zatoki przynosowe, skóra oraz nerki.

### Przeciwwskazania lekarskie

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na związki chromu(VI) są:

- przewlekła choroba obturacyjna płuc
- astma oskrzelowa
- nawrotowe zapalenie skóry o charakterze wyprysku kontaktowego i atopowego zapalenia skóry
- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych nosa
- choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek.

### U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod



uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na działanie rakotwórcze na ludzi, w narażeniu na związki chromu(VI) nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży i pracowników młodocianych.

Ze względu na działanie uczulające w badaniu podmiotowym, należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych skóry i układu oddechowego.

Ze względu na działanie uczulające w narażeniu na związki chromu(VI), nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych.

W trakcie badań profilaktycznych należy poinformować pracowników o rakotwórczym działaniu związków chromu(VI) oraz uprzedzić o zwiększonym ryzyku raka płuc w przypadku

palenia papierosów w połączeniu z narażeniem zawodowym.

W trakcie badań profilaktycznych należy poinformować pracowników o prawie do bezpłatnych badań okresowych również:

- po zaprzestaniu pracy w kontakcie ze związkami chromu(VI)
- po rozwiązaniu stosunku pracy, jeżeli zainteresowana osoba zgłosi wniosek o objęcie takimi badaniami oraz o zakresie profilaktycznej opieki zdrowotnej, jakiej powinna się poddać po ustaniu pracy w warunkach narażenia na związki chromu(VI).

## PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2004a) Chromium(VI), water-soluble fume. [W:] Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. Cincinnati, USA.
- ACGIH (2004b) Chromium and inorganic compounds. [W:] Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. Cincinnati, USA.
- ACGIH (2013) Guide to occupational exposure values. Cincinnati, USA.
- ACGIH (2014) TLVs and BEIs threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, USA.
- Acharya S., Mehta K., Krishnan S., Rao C.V. (2001) A subtoxic interactive toxicity study of ethanol and chromium in male Wistar rats. *Alcohol* 23(2), 99–108.
- Adachi S., Yoshimura H., Miyayama R., Katayama H., Takemoto K., Kawai H. (1981) Effects of chromium compounds on the respiratory system. Part 1. An experimental study of inhalation of chromic acid mist in electroplating. *Jpn. J. Ind. Health* 23, 294–299.
- Adachi S., Yoshimura H., Katayama H., Takemoto K. (1986) Effects of chromium compounds on the respiratory system. Part 4. Long term inhalation of chromic acid mist in electroplating to ICR female mice. *Jpn. J. Ind. Health* 28, 283–287.
- Adachi S. (1987) Effect of chromium compounds on the respiratory system: Part 5. Long term inhalation of chromic acid mist in electroplating by C57BL female mice and recapitulation on our experimental studies. *Jpn. J. Ind. Health* 29, 17–33.
- Alderson M.R., Rattan N.S., Bidstrup L. (1981) Health of workmen in the chromate-producing industry in Britain. *Br. J. Ind. Med.* 38, 117–124.
- Angerer J., Amin W., Heinrich-Ramm R., Szadkowski D., Lehnert G. (1987) Occupational chronic exposure to metals. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59(5), 503–512.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (2000) Toxicology profile for chromium. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry.
- ATSDR (2012) Toxicological profile for chromium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Axelsson G., Rylander R., Schmidt A. (1980) Mortality and incidence of tumours among ferrochromium workers. *Br. J. Ind. Med.* 37, 121–127.

- Baetjer A.M.* (1950) Pulmonary carcinoma in chromate workers: II. Incidence and basis of hospital records. *Int. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 2(5), 505–516.
- Baggett J.M.* (1986) Chromium and the potentiative interaction with some other nephrotoxins. [W:] *Proceedings of chromium symposium 1986. An update.* Pittsburgh, PA: Industrial Health Foundation 59–78.
- Banu S.K., Samuel J.B., Arosh J.A., Burghardt R.C., Aruldas M.M.* (2008) Lactational exposure to hexavalent chromium delays puberty by impairing ovarian development, steroidogenesis and pituitary hormone synthesis in developing Wistar rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 232(2), 180–189.
- Baranowska-Dutkiewicz B.* (1987) Absorption of hexavalent chromium by skin in man. *Arch. Toxicol.* 47, 47–50.
- Becker N., Claude J., Frentzel-Beyme R.* (1985) Cancer risk of arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel. *Scand. J. Work Environ. Health* 11, 75–82.
- Becker N.* (1999) Cancer mortality among arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel. Results of a third follow-up: 1989–1995. *J. Occup. Environ. Med.* 41(4), 294–303.
- Beveridge R., Pintos J., Parent M.E., Asselin J., Siemiatycki J.* (2010) Lung cancer risk associated with occupational exposure to nickel, chromium VI, and cadmium in two population-based case-control studies in Montreal. *Am. J. Ind. Med.* 53(5), 476–485.
- Bidstrup P.L., Case R.A.M.* (1956) Carcinoma of the lung in workmen in the bichromates-producing industry in Great Britain. *Br. J. Ind. Med.* 13(4), 260–264.
- Bielanski A.* (1976) *Chemia ogólna i nieorganiczna.* Warszawa, PWN, wyd. 4., 564–577.
- Bolt H.M., Lewalter J.* (2012) Alkali chromates Cr(VI). [W:] *The MAK collection for occupational health and safety. BAT Value Documentations, vol. 1.* Wiley-VHC, DOI: 10.1002/3527600418.bb0ek1e0001 [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb0ek1e0001/full].
- Bonde J.P.E., Ernst E.* (1992) Sex hormones and semen quality in welders exposed to hexavalent chromium. *Human. Exp. Toxicol.* 11, 259–263.
- Braver E.R., Infante P., Chu K.* (1985) An analysis of lung cancer risk from exposure to hexavalent chromium. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 5, 365–378.
- Bright P., Burge P.S., O'Hickey S.P., Gannon P.F.G., Robertson A.S., Boran A.* (1997) Occupational asthma due to chrome and nickel electroplating. *Thorax*, 52(1), 28–32 [http://europepmc.org/backend/ptpm-render.fcgi?accid=PMC1758409&blobtype=pdf].
- Brinton H.P., Frasier E.S., Koven A.L.* (1952) Morbidity and mortality experience among chromate workers. *Public Health Reports* 67(9), 835–847.
- Bronzetti G.L., Galli A.* (1989) Influence of NTA on the chromium genotoxicity. *Toxicol. Environ. Chem.* 23, 101–104.
- Brune D., Nordberg G., Wester P.O.* (1980) Distribution of 23 elements in the kidney, liver, and lungs of workers from a smeltery and refinery in north Sweden exposed to a number of elements and of a control group. *Sci. Total. Environ.* 16, 13–35.
- Cacciuttolo R., Sertoli A., Apicella F.* (1980) Experimental sensitisation of the guinea pig to potassium dichromate. *Med. Lav.* 1, 92–98.
- Centralny Rejestr Chorób Zawodowych (2012). Łódź, Instytut Medycyny Pracy (dane niepublikowane).
- Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (2014). Łódź, Instytut Medycyny Pracy (dane niepublikowane).
- Chan-Yeung M.* (1995) Occupational asthma. *Environ. Health Perspect.* 103 (suppl. 6), 249–252.
- ChemIDPlus (2013) Advanced. Baza danych [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/#].
- ChemNet (2013) Baza danych [http://www.chemnet.com/].
- Chen C.-J., Shih T.-S., Chang H.-Y., Yu H.-S., Wu J.-D., Sheu S.-C., Wu C.-E., Chou T.-C.* (2008) The total body burden of chromium associated with skin disease and smoking among cement workers. *Sci. Tot. Environ.* 391(1), 76–81.
- Chowdhury A.R., Mitra C.* (1995) Spermatogeni and steroidogenic impairment after chromium treatment in rats. *Indian. J. Exp. Biol.* 33, 480–484.
- Christenson W.R., Davis M.E., Berndt W.O.* (1989) The effect of combined treatment with potassium dichromate and maleic acid on renal function in the rat. *Toxicol. Lett.* 49, 21–27.
- Cohen M.D., Sisco M., Baker K.* i in. (2003) Impact of coexposure to ozone on the carcinogenic potential of inhaled chromium. *J. Toxicol. Environ. Health* 66(1), 39–55.

- Cohen S.R., Davis D.M., Kramkowski R.S.* (1974) Clinical manifestations of chromic acid toxicity: nasal lesions in electroplate workers. *Cutis* 13, 558.
- Cohen S.R., Kramkowski R.S.* (1973) Health hazard evaluation determination. Report 72-118-104. Cincinnati, OH. U.S. DHEW, NIOSH [cyt. za: EPA 199].
- Cross H.J., Faux S.P., Sadhra S., Sorahan T., Levy L.S., Aw T.C., Braithwaite R., McRoy C., Hamilton L., Calvert I.* (1997) Criteria document for hexavalent chromium. Paris, International Chromium Development Association [cyt. za: NIOSH 2013].
- Crump K.S.* (1995) Evaluation of epidemiological data and risk assessment for hexavalent chromium. Washington DC. Occupational Safety and Health Administration. Contract J-9-F-1-0066 [cyt. za: SCOEL 2004].
- Crump C., Crump K., Hack E., Luippold R., Mundt K., Liebig E., Panko J., Paustenbach D., Proctor D.* (2003) Dose-response and risk-assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Anal.* 23(6), 1147–1163.
- CSTEE (2002) Opinion on risks to health from chromium VI in cement. Opinion expressed at the 32th CSTEE plenary meeting Brussels, 27 June, 2002. Brussels, European Commission, DG Health and Consumer protection, Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment, C2/AST/esteeop/ChromiumVI27062002/D(02).
- Czynniki szkodliwe w środowisku pracy – wartości dopuszczalne (2014). [Red.:] D. Augustyńska, M. Pośniak. Warszawa, Centralny Instytut Ochrony Pracy-Państwowy Instytut Badawczy.
- Dalager N.A., Mason T.J., Fraumeni J.F. Jr., Hoover R., Payne W.W.* (1980) Cancer mortality among workers exposed to zinc chromate paints. *J. Occup. Med.* 22(1), 25–29.
- Davidson T., Kluz T., Burns F., Rossman T., Zhang Q., Uddin A., Nadas A., Costa M.* (2004) Exposure to chromium (VI) in the drinking water increases susceptibility to UV-induced skin tumors in hairless mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 196, 431–437.
- Davies J.M.* (1978) Lung cancer mortality of workers making chrome pigments [letter]. *Lancet* 1(8060), 384.
- Davies J.M.* (1979) Lung cancer mortality of workers in chromate pigment manufacture. An epidemiological survey. *J. Oil Colour Chem. Assoc.* 62, 157–163.
- Davies J.M.* (1984a) Lung cancer mortality among workers making lead chromate and zinc chromate pigments at three English factories. *Br. J. Ind. Med.* 41, 158–169.
- Davies J.M.* (1984b) Long term mortality study of pigment workers who suffered lead poisoning. *Br. J. Ind. Med.* 41, 170–178.
- de Flora S.* (2000) Threshold mechanisms and site specificity in chromium (VI) carcinogenesis. *Carcinogenesis* 21, 533–541.
- de Marco R., Bernardinelli L., Mangione M.P.* (1988) Death risk due to cancer of the respiratory apparatus in chromate production workers. *Med. Lav.* 79(5), 368–376.
- DFG (2013) List of MAK and BAT values. Wiley-VCH [www.mak-collection.com].
- Ding M., Shi X.* (2002) Molecular mechanisms of Cr(VI)-induced carcinogenesis. *Mol. Cell Biochem.* 234–235(1–2), 293–300.
- Donaldson R.M., Barreras R.F.* (1966) Intestinal absorption of trace quantities of chromium. *J. Lab. Clin. Med.* 68, 484–493.
- ECHA (2013) Lista kandydacka [http://echa.europa.eu/pl/candidate-list-table].
- Elbetieha A., Al-Hamood M.H.* (1997) Long-term exposure of male and female mice to trivalent and hexavalent chromium compounds. Effect on fertility. *Toxicology* 116, 39–47.
- Ellis E.N., Brouhard B.H., Lynch R.E., Dawson E.B., Tisdell R., Nichols M.M., Ramirez F.* (1982) Effects of hemodialysis and dimercaprol in acute dichromate poisoning. *J. Toxicol. – Clin. Toxicol.* 19(3), 249–258.
- Engel H.O., Calnan C.D.* (1963) Chromate dermatitis from print. *Br. J. Ind. Med.* 20, 192–198.
- Enterline P.E.* (1974) Respiratory cancer among chromate workers. *J. Occup. Med.* 16(8), 523–526.
- EPA, Environmental Protection Agency (1984) Health assessment document for chromium. Research Triangle Park, NC: Environmental Assessment and Criteria Office, U.S. Environmental Protection Agency. EPA600/883014F.
- EPA, Environmental Protection Agency (1998) Toxicological review of hexavalent chromium (CAS 18540-29-9). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington DC.

- Federal Security Agency, Public Health Service, Division of Occupational Health of the Bureau of State Services. (1953) Health of workers in chromate producing industry – a study. Public Health Service Publication 192. Washington, DC. U.S. Government Printing Office [cyt. za: NIOSH 2013].
- Franchini I., Magnani F., Mutti A. (1983) Mortality experience among chromeplating workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 9, 247–252.
- Fregert S., Gruvberger B., Heijer A. (1970) Chromium dermatitis from galvanized sheets. *Berufdermatosen* 18, 254–260.
- Frentzel-Beyme R. (1983) Lung cancer mortality of workers employed in chromate pigment factories. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 105, 183–188.
- Fritz K.W., Bohm P., Buntru G., Lowen C.H. (1960) Acute occupational poisoning with dichromates and its treatment. *Klinische Wochenschrift* 17, 856–861 [cyt. za: SCOEL 2004].
- Gad S.C., Powers W.J., Dunn B.J. i in. (1986) Acute toxicity of four chromium salts. [W:] *Proceedings of chromium symposium 1986: an update.* [Red.:] D. Serrone. Industrial Health Foundation, PA 43–58 [cyt. za: SCOEL 2004].
- Gatto N.M., Kelsh M.A., Mai D.H., Suh M., Proctor D.M. (2010) Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract. A meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 34(4), 388–399.
- Gava C., Costa R., Zordan M., Vernier P., Bianchi V., Lewis A.G. (1989) Induction of gene mutations in *Salmonella* and *Drosophila* by soluble Cr(VI) compounds. Synergistic effects of nitrilotriacetic acid. *Toxicol. Environ. Chem.* 22, 27–38.
- GESTIS (2013) Baza danych [http://www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp].
- Gibb H.J., Chen C.W., Hiremath C.B. (1986) Carcinogen risk assessment of chromium compounds. [W:] *Proceedings of chromium symposium.* [Red.:] D. Serrone. Pittsburgh, PA Industrial Health Foundation 248–309.
- Gibb H.J., Lees P.S.J., Pinsky P.F., Rooney B.C. (2000a) Clinical findings of irritation among chromium chemical production workers. *Am. J. Ind. Med.* 38, 127–130.
- Gibb H.J., Lees P.S.J., Pinsky P.F., Rooney B.C. (2000b) Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am. J. Ind. Med.* 38, 115–126.
- Glaser U., Hochrainer D., Klöppel H., Kuhnen H. (1985) Low level chromium(VI) inhalation effects on alveolar macrophages and immune functions in Wistar rats. *Arch. Toxicol.* 57, 250–256.
- Glaser U., Hochrainer D., Klöppel H., Oldiges H. (1986) Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium(VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. *Toxicology* 42, 219–232.
- Glaser U., Hochrainer D., Oldiges H. (1988) Investigations of the lung carcinogenic potentials of sodium dichromate and Cr VI/III oxide aerosols in Wistar rats. *Environ. Hyg.* 1, 111–116.
- Glaser U., Hochrainer D., Steinhoff D. (1990) Investigation of irritating properties of inhaled CrVI with possible influence on its carcinogenic action. *Environ. Hyg.* 2, 235–245.
- Goldbohm R.A., Tielemans E.L.F.P., Heederik D., Rubingh C.M., Dekkers S., Willems M.I., Dinant Kroese E. (2006) Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data. A structured approach, illustrated by an example on chromium. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 44, 294–310.
- Gomes E. (1972) Incidence of chromium-induced lesions among electroplating workers in Brazil. *Ind. Med.* 41(12), 21–25.
- Guillemin M.P., Berode M. (1978) A study of the difference in chromium exposure in workers in two types of electroplating process. *Ann. Occup. Hyg.* 21, 105–112.
- Gylseth B., Gundersen N., Langård S. (1977) Evaluation of chromium exposure based on a simplified method for urinary chromium determination. *Scand. J. Work Environ. Health* 3(1), 28–31.
- Haberman P.J., Baggett J.M., Berndt W.O. (1987) The effect of chromate on citrinin-induced renal dysfunction in the rat. *Toxicol. Lett.* 38, 83–90.
- Haguenoer J.M., Dubois G., Frimat P., Cantineau A., Lefrancois H., Furon D. (1981) Mortality due to bronchopulmonary cancer in a factory producing pigments based on lead and zinc chromates. [W:] *Prevention of occupational cancer. International Symposium (Occupational Safety and Health Series).* Geneva, International Labour Office (46), 168–176.
- Handley J., Burrows D. (1994) Dermatitis from hexavalent chromate in the accelerator of an epoxy sealant (PR1422) used in aircraft industry. *Contact Dermatitis* 30(4) 193–196.
- Hanslian L., Navratil J., Jurak J. i in. (1967) Damage to the upper respiratory tract by a chromic acid

- aerosol. *Pracovni Lekarstvi* 19, 294–298 [cyt. za: ATSDR 2012].
- Hara T., Hoshuyama T., Takahashi K., Delgermaa V., Sorahan T. (2010) Cancer risk among Japanese chromium platers 1976–2003. *Scand. J. Work Environ. Health* 36(3), 216–221.
- Hay E., Derazon H., Eisenberg Y., Natalia B. (2000) Suicide by ingestion of a CCA wood preservative. *J. Emerg. Med.* 19(2), 159–163.
- Hayes R.B., Lilienfeld A.M., Snell L.M. (1979) Mortality in chromium production workers: a prospective study. *Int. J. Epidemiol.* 8, 365–374.
- Hayes R.B., Sheffet A., Spirtas R. (1989) Cancer mortality among a cohort of chromium pigment workers. *Am. J. Ind. Med.* 16, 127–133.
- Hill W.J., Ferguson W.S. (1979) Statistical analysis of epidemiological data from a chromium chemical manufacturing plant. *J. Occup. Med.* 21, 103–106.
- Hjollund N.H.I., Bonde J.P.E., Hansen K.S. (1995) Male-mediated risk of spontaneous abortion with reference to stainless steel welding. *Scand. J. Work Environ. Health* 21, 272–276.
- Hjollund N.H.I., Bonde J.P.E., Kold Jensen T., Brink Henriksen T., Kolstad H.A., Ernst E., Giwercman A., Pritzl G., Skakkebaek N.E., Olsen J. (1998) A follow-up study of male exposure to welding and time to pregnancy. *Reprod. Toxicol.* 12(1), 29–37.
- Hjollund N.H.I., Bonde J.P.E., Kold Jensen T., Brink Henriksen T., Andersson A.M., Kolstad H.A., Ernst E., Giwercman A., Skakkebaek N.E., Olsen J. (2000) Male-mediated spontaneous abortion among spouses of stainless steel welders. *Scand. J. Work Environ. Health* 26(3), 187–192.
- Holmes A.L., Wise S.S., Sandwick S.J., Lingle W.L., Negron V.C., Thompson W.D., Wise J.P. Sr. (2006a) Chronic exposure to lead chromate causes chromosome abnormalities and aneuploidy in human lung cells. *Cancer Res.* 66(8), 4041–4048.
- Holmes A.L., Wise S.S., Sandwick S.J., Wise J.P. Sr. (2006b) The clastogenic effects of chronic exposure to particulate and soluble Cr(VI) in human lung cells. *Mutat. Res.* 610(1–2), 8–13.
- HSDB (2013) Baza danych [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB].
- Huvinen M., Uitti J., Zitting A., Roto P., Virkola K., Kuikka P., Laippala P., Aitio A. (1996) Respiratory health of workers exposed to different chromium species in stainless steel production. *Occup. Environ. Med.* 53(11), 741–747.
- Huvinen M., Uitti J., Oksa P., Palmroos P., Laippala P. (2002a) Respiratory health effects of long-term exposure to different chromium species in stainless steel production. *Occup. Med.* 52(4), 203–212.
- Huvinen M., Mäkitie A., Järventaus H., Wolff H., Stjernvall T., Hovi A., Hirvonen A., Ranta R., Nurminen M., Norppa H. (2002b) Nasal cell micronuclei, cytology and clinical symptoms in stainless steel production workers exposed to chromium. *Mutagenesis* 17(5), 425–429.
- IARC (1989) Mortality and cancer incidence follow-up of an historical cohort of European welders. IARC Internal Report 1989/003. Lyon, World Health Organisation.
- IARC (1990) Chromium and chromium compounds. [W:] IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 49. Lyon, Chromium, Nickel and Welding 49–256.
- IRIS, Integrated Risk Information System. (2011) Chromium. Integrated Risk Information System [http://www.epa.gov/iris/subst/0144.htm].
- IUCLID (2013) Baza danych [http://echa.europa.eu/pl/candidate-list-table].
- Johansson A., Robertson B., Curstedt T., Camner P. (1986a) Rabbit lung after inhalation of hexa- and trivalent chromium. *Environ. Res.* 41, 110–119.
- Johansson A., Wiernik A., Jarstrand C., Camner P. (1986b) Rabbit alveolar macrophages after inhalation of hexa- and trivalent chromium. *Environ. Res.* 39, 372–385.
- Junaid M., Murthy R.C., Saxena D.K. (1996a) Embryo- and fetotoxicity of chromium in pre-gestationally exposed mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 57, 327–334.
- Junaid M., Murthy R.C., Saxena D.K. (1996b) Embryotoxicity of orally administered chromium in mice. Exposure during the period of organogenesis. *Toxicol. Lett.* 84, 143–148.
- Kalliomäki P.-L., Rahkonen E., Vaaranen V., Kalliomäki K., Aittoniemi K. (1981) Lung-retained contaminants, urinary chromium and nickel among stainless steel welders. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 49, 67–75.
- Kanojia R.K., Junaid M., Murthy R.C. (1996) Chromium induced teratogenicity in female rat. *Toxicol. Lett.* 89, 207–213.
- Kanojia R.K., Junaid M., Murthy R.C. (1998) Embryo and fetotoxicity of hexavalent chromium. A long-term study. *Toxicol. Lett.* 95, 165–172.

- Kasprzak K.S.* (1991) The role of oxidative damage in metal carcinogenicity. *Chem. Res. Toxicol.* 4(6), 604–615.
- Katz S.A., Salem H.* (1993) The toxicology of chromium with respect to its chemical speciation: a review. *J. Appl. Toxicol.* 13(3), 217–224.
- Kaufman D.B., DiNicola W., McIntosh R.* (1970) Acute potassium dichromate poisoning. Treated by peritoneal dialysis. *Am. J. Diseases Child.* 119(4), 374–376.
- Keskinen H., Kalliomäki P.-L., Alanko K.* (1980) Occupational asthma due to stainless steel welding fumes. *Clin. Allergy* 10(2), 151–159.
- Kim H.Y., Lee S.B., Jang B.S.* (2004) Subchronic inhalation toxicity of soluble hexavalent chromium trioxide in rats. *Arch. Toxicol.* 78, 363–368.
- Kollmeier H., Seemann J.W., Rothe G., Muller K.M., Wittig P.* (1990) Age, sex, and region adjusted concentrations of chromium and nickel in lung tissue. *Br. J. Ind. Med.* 47, 682–687.
- Korallus U., Lange H.J., Neiss A., Wustefeld E., Zwingers T.* (1982) Relationship between prevention measures and mortality due to bronchial cancer in the chromate industry. *Arb. Sozialmed. Praven.* 17(7), 159–167.
- Langård S., Andersen A., Gylseth B.* (1980) Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers. *Br. J. Ind. Med.* 37, 114–120.
- Langård S., Norseth T.* (1975) A cohort study of bronchial carcinomas in workers producing chromate pigments. *Br. J. Ind. Med.* 32, 62–65.
- Langård S., Norseth T.* (1979) Cancer in the gastrointestinal tract in chromate pigment workers. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 30(Suppl), 301–304.
- Langård S., Vigander T.* (1983) Occurrence of lung cancer in workers in producing chromium pigments. *Br. J. Ind. Med.* 40, 71–74.
- Langård S., Andersen A., Ravnstad J.* (1990) Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers. An extended observation period. *Br. J. Ind. Med.* 47, 14–19.
- Last J.A., Raabe O.G., Moore P.F., Tarkington B.K.* (1979) Chromate inhibition of metabolism by rat tracheal explants. II. *in vivo* exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 47, 313–322.
- LaVelle J.M.* (1986a) Chromium(VI) comutagenesis. Characterization of the interaction of  $K_2CrO_4$  with azide. *Environ. Mutagen.* 87, 717–725.
- LaVelle J.M.* (1986b) Potassium chromate potentiates frameshift mutagenesis in *E. coli* and *S. typhimurium*. *Mutat. Res.* 171, 1–10.
- Lee K.P., Ulrich C.E., Geil R.G., Trochimowicz H.J.* (1989) Inhalation toxicity of chromium dioxide dust to rats after two years exposure. *Sci. Total Environ.* 86, 83–108.
- Lee C.R., Yoo C.I., Lee J., Kang S.K.* (2002) Nasal septum perforation of welders. *Ind. Health* 40, 286–289.
- Leroyer C., Dewitte J.D., Bassanets A., Boutoux M., Daniel C., Clavier J.* (1998) Occupational asthma due to chromium. *Respiration* 65(5), 403–405.
- Levy L.S., Martin P.A., Bidstrup P.L.* (1986) Investigation of the potential carcinogenicity of a range of chromium containing materials on rat lung. *Brit. J. Ind. Med.* 43(4), 243–256.
- Lewalter J., Korallus U., Harzdorf C., Weidemann H.* (1985) Chromium bond detection in isolated erythrocytes. A new principle of biological monitoring of exposure to hexavalent chromium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 55, 305–318.
- Li H., Chen Q., Li S., Yao W., Li L., Shi X., Wang L., Castranova V., Vallyathan V., Ernst E., Chen C.* (2001) Effect of Cr(VI) exposure on sperm quality: human and animal studies. *Ann. Occup. Hyg.* 45(7), 505–511.
- Lindberg E., Hedenstierna G.* (1983) Chrome plating: symptoms, findings in the upper airways and effects on lung function. *Arch. Environ. Health* 38(6), 367–374.
- Lindberg E., Vesterberg O.* (1983a) Monitoring exposure to chromic acid in chromeplating by measuring chromium in urine. *Scand. J. Work Environ. Health* 9(4), 333–340.
- Lindberg E., Vesterberg O.* (1983b) Urinary excretion of proteins in chromeplaters, exchromeplaters and referents. *Scand. J. Work Environ. Health* 9(6), 505–510.
- Littorin M., Welinder H., Hultberg B.* (1984) Kidney function in stainless steel welders. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 53, 279–282.
- Liu C.S., Kuo H.W., Lai J.S., Lin T.I.* (1998) Urinary *N*-acetyl-beta-glucosaminidase as an indicator of renal dysfunction in electroplating workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71(5), 348–352.
- Loubieres Y., de Lassence A., Bernier M., Vieillard-Baron A., Schmitt J.M., Page B., Jardin F.* (1999) Acute, fatal, oral chromic acid poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 37(3), 333–336.

- Lucas J.B., Kramkowski R.S.* (1975) Health hazard evaluation report no. 74-87-221. Cincinnati, OH. U.S. DHEW, NIOSH [cyt. za: EPA 1998].
- Luippold R.S., Mundt K.A., Austin R.P., Liebig E., Panko J., Crump C., Crump K., Proctor D.* (2003) Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup. Environ. Med.* 60(6), 451–457.
- Machle W., Gregorius F.* (1948) Cancer of the respiratory system in the United States chromate-producing industry. *Pub. Health Rep.* 63(35), 1114–1127.
- McKenzie R.D., Anwar R.A., Byerrum R.U., Hopper C.A.* (1959) Absorption and distribution of Cr51 in albino rat. *Arch. Biochem. Biophys.* 79, 200–205.
- Mancuso T.F.* (1975) Consideration of chromium as an industrial carcinogen. [W:] Proceedings of the international conference on heavy metals in the environment. [Red.:] T.C. Hutchinson. Toronto, Institute for Environmental Studies 343–356.
- Mancuso T.F.* (1997a) Chromium as an industrial carcinogen: Part I. *Am. J. Ind. Med.* 31, 129–139.
- Mancuso T.F.* (1997b) Chromium as an industrial carcinogen. Part II. Chromium in human tissues. *Am. J. Ind. Med.* 31, 140–147.
- Mancuso T.F., Hueper W.C.* (1951) Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant. A medical appraisal. I. Lung cancers in chromate workers. *Ind. Med. Surg.* 20, 358–363.
- Matczak W., Trzcinka-Ochocka M., Chmielnicka J.* (1995) Urinary excretion of chromium as an indicator of exposure to various chromium forms in MMA/SS welders. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 4, 301–313.
- Miyai T., Fujii N., Suzuki Y.* (1980) Absorption and accumulation of chromium in animals after chromium compound inhalation. 2. Comparison of various chromium compounds. *Shikoku Igaku Zasshi* 36, 210–233. HSE translation no. 11917 [cyt. za: SCOEL 2004].
- Monitoring biologiczny narażenia na czynniki chemiczne w środowisku pracy (1997) [W:] Chromiany. [Red.:] M. Jakubowski. Łódź, Instytut Medycyny Pracy 133–141.
- Montaldi A., Zentilin L., Zordan M., Bianchi V., Lewis A.G., Clonfero E., Paglialunga S.* (1987) Chromosomal effects of heavy metals (Cd, Cr, Hg, Ni and Pb) on cultured mammalian cells in the presence of nitrilotriacetic acid (NTA). *Toxicol. Environ. Chem.* 14, 183–200.
- Mortensen J.T.* (1988) Risk for reduced sperm quality among metal workers, with special reference to welders. *Scand. J. Work Environ. Health* 14, 27–30.
- Moulin J.J., Portefaix P., Wild P., Mur J.M., Smaghe G., Mantout B.* (1990) Mortality among workers producing ferroalloys and stainless steel in France. *Br. J. Ind. Med.* 47, 537–543.
- Moulin J.J., Wild P., Mantout B., Fournier-Betz M., Mur J.M., Smaghe G.* (1993) Mortality from lung cancer and cardiovascular diseases among stainless-steel producing workers. *Cancer Causes Control* 4, 75–81.
- Murthy R.C., Junaid M., Saxena D.K.* (1996) Ovarian dysfunction in mice following chromium(VI) exposure. *Toxicol. Lett.* 89, 147–154.
- Mutti A., Cavatorta A., Pedroni C., Borghi A., Giaroli C., Franchini I.* (1979) The role of chromium accumulation in the relationship between airborne and urinary chromium in welders. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 43, 123–133.
- Mutti A., Pedroni C., Arfini G., Franchini I., Minoia C., Micoli G., Baldi C.* (1984) Biological monitoring of occupational exposure to different chromium compounds at various valency states. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 17, 35–41.
- Nettesheim P., Hanna M.G. Jr., Doherty D.G., Newell R.F., Hellman A.* (1971) Effect of calcium chromate dust, influenza virus, and 100 R whole-body X-radiation on lung tumor incidence in mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 47(5), 1129–1144.
- Nettesheim P., Szakal A.K.* (1972) Morphogenesis of alveolar bronchiolization. *Lab. Invest.* 26(2), 210–219.
- Nickens K.P., Patierno S.R., Ceryak S.* (2010) Chromium genotoxicity: a double-edged sword. *Chem. Biol. Interact.* 188(2), 276–288.
- NIOSH (2013) Criteria for a recommended standard occupational exposure to hexavalent chromium. DHHS Publication 2013–128.
- NTP, National Toxicology Program (1996a) Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (hexavalent), (CAS 7778-50-9) administered in diet to SD rats. National Institute of Environmental Health Sciences PB97125355.
- NTP, National Toxicology Program (1996b) Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (hexavalent), (CAS 7778-50-9) administered in diet to BALB/c mice. National Institute of Environmental Health Sciences PB97125363.

- NTP, National Toxicology Program (1997) Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (CAS 7778-50-9) administered in diet to BALB/c mice. National Institute of Environmental Health Sciences PB97144919.
- NTP, National Toxicology Program (2007) Technical report on the toxicity studies of sodium dichromate dihydrate (CAS 7789-12-0) administered in drinking water to male and female F344/N rats and B6C3F1 mice and male BALB/c and am3-C57BL/6 mice. Washington, DC. Toxicity Report Series Number 72.
- NTP, National Toxicology Program (2008) Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (CAS 7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). Washington, DC: August 13 [http://ntp.niehs.nih.gov/files/546\_web\_FINAL.pdf].
- Ogawa E., Tsuzuki H., Yamazaki Y. (1976) Experimental study on absorption distribution and excretion of trivalent and hexavalent chromium compounds. *Jpn. J. Pharmacol.* 26, 92.
- Okubo T., Tsuchiya K. (1977) An epidemiological study on lung cancer among chromium plating workers. *Keio J. Med.* 26, 171–177.
- Okubo T., Tsuchiya K. (1979) Epidemiological study of chromium platers in Japan. *Biol. Trace Element Res.* 1, 35–44.
- Okubo T., Tsuchiya K. (1987) Mortality determined in a by cohort study of chromium-plating workers [abstract]. *Scand. J. Work Environ. Health* 13, 179.
- Park H.S., Yu H.J., Jung K.S. (1994) Occupational asthma caused by chromium. *Clin. Exp. Allergy* 24(7), 676–681.
- Park R. M., Bena J.F., Stayner L.T., Smith R.J., Gibb H.J., Lees P.S. (2004) Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment. *Risk Anal.* 24(5), 1099–1108.
- Park R.M., Stayner L.T. (2006) A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. *Risk Anal.* 26(1), 79–88.
- PCHRG (1993) Petition requesting a reduced tolerance for chromium(VI), (hexavalent chromium) through an emergency temporary standard issued under the authority of the occupational safety and health act. Petitioners: PCHRG and Oil. Chemical and Atomic Workers' International Union [cyt. za: SCOEL 2004].
- Pokrovskaya L.V., Shabynina N.K. (1973) Carcinogenic hazards in the production of chromium ferroalloys. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 17(10), 23–26.
- Quinteros F.A., Poliandri A.H.B., Machiavelli L.I., Cabilla J.P., Duvilanski B.H. (2007) In vivo and in vitro effects of chromium VI on anterior pituitary hormone release and cell viability. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 218, 79–87.
- Rafael A.I., Almeida A., Santos P., Parreira I., Madeira V.M., Alves R., Cabrita A.M., Alpoim M.C. (2007) A role for transforming growth factor-beta apoptotic signaling pathway in liver injury induced by ingestion of water contaminated with high levels of chromu(VI). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 224, 163–173.
- Rahkonen E., Junttila M.L., Kalliomäki P.L., Oikinouora M., Koponen M., Kalliomäki K. (1983) Evaluation of biological monitoring among stainless steel welders. *Arch. Occup. Environ. Health* 52, 243–255.
- Royle H. (1975a) Toxicity of chromic acid in the chromium plating industry (1). *Environ. Res.* 10(1), 39–53.
- Royle H. (1975b) Toxicity of chromic acid in the chromium plating industry (2). *Environ. Res.* 10, 141–163.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 6.06.2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń substancji szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* 2014 r., poz. 817.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 10.08.2012 r. w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji chemicznych i ich mieszanin. *DzU* 2015 r., poz. 208.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 29.03.2007 r. w sprawie jakości wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi. *DzU* 2007 r., nr 61, poz. 417, ze zm.; *DzU* 2010 r., nr 72, poz. 466.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 z dnia 18.12.2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH), utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniającego dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylającego rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywę Komisji (91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE). *Dz. Urz. UE* z dnia 29.05.2007 r. (L 136), z późn. zm.



- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin (CLP), zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. Dz. Urz. UE 2008 r. (L 353), s. 1–1355, z późn. zm.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2013) Baza danych [<http://csi.micromedex.com/>].
- Samsoen M., Stampf J.L., Lelievre G., Foussereau J.* (1982) Path testing with hexavalent chromium salts in different vehicles and with nickel and with cobalt in petrolatum. *Dermatosen* 30(6), 181–184.
- Saner G., Yüzbaşıyan V., Çigdem S.* (1984) Hair chromium concentration and chromium excretion in tannery workers. *Br. J. Ind. Med.* 41, 263–266.
- Sapota A., Skrzypińska-Gawrysiak M.* (1998) Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych narażenia zawodowego. Chlorek chromylu [dane niepublikowane].
- Saryan L.A., Reedy M.* (1988) Chromium determinations in a case of chromic acid ingestion. *J. Anal. Toxicol.* 12, 162–164 [cyt. za: EPA 1998].
- Satoh K., Eng B., Fukuda Y., Kazuyoshi T., Eng M., Katsuno N.* (1981) Epidemiological study of workers engaged in the manufacture of chromium compounds. *J. Occup. Med.* 23(12), 835–838.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2004) Recommendation from the risk assessment for hexavalent chromium. SCOEL/SUM/86.
- Sharma B.K., Singhal P.C., Chugh K.S.* (1978) Intravascular haemolysis and acute renal failure following potassium dichromate poisoning. *Postgraduate Med. J.* 54(632), 414–415, DOI: 10.1136/pgmj.54.632.414.
- Sheffet A., Thind I., Miller A.M., Louria D.B.* (1982) Cancer mortality in a pigment plant utilizing lead and zinc chromates. *Arch. Environ. Health* 37, 44–52.
- Siegenthaler U., Laine A., Polak L.* (1983) Studies on contact sensitivity to chromium in the guinea pig. The role of valence in the formation of the antigenic determinant. *J. Invest. Dermatol.* 80, 44–47.
- Silverstein M., Mirer F., Kotelchuck D., Silverstein B., Bennett M.* (1981) Mortality among workers in a die-casting and electroplating plant. *Scand. J. Work Environ. Health* 7 (suppl. 4), 156–165.
- Simanato L., Fletcher A.C., Andersen A., Andersen K., Becker N., Chang-Claude J.* i in. (1991) A historical prospective study of European stainless steel, mild steel, and shipyard welders. *Br. J. Ind. Med.* 48, 145–154.
- Sjögren B., Gustavsson A., Hedstrom L.* (1987) Mortality in two cohorts of welders exposed to high- and low-levels of hexavalent chromium. *Scand. J. Work Environ. Health* 13, 247–251.
- Sjögren B., Hedstrom L., Ulfvarsson U.* (1983) Urine chromium as an estimator of air exposure to stainless steel welding fumes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 51, 347–354.
- Sorahan T., Burges D.C.L., Waterhouse J.A.H.* (1987) A mortality study of nickel/chromium platers. *Br. J. Ind. Med.* 44(4), 250–258.
- Sorahan T., Burges D.C.L., Hamilton L., Harrington J.M.* (1998) Lung cancer mortality in nickel/chromium platers 1946–95. *Occup. Environ. Med.* 55, 236–242.
- Stanisławska M., Janasik B., Trzcinka-Ochocka M.* (2011) Ocena narażenia zawodowego spawaczy na podstawie oznaczania dymów i ich składników powstających podczas spawania stali chromowo-niklowej. *Medycyna Pracy* 62(4), 359–368.
- Steenland K., Loomis D., Shy C., Simonsen N.* (1996) Review of occupational lung carcinogens. *Am. J. Ind. Med.* 29(5), 474–490.
- Steffee C.H., Baetjer A.M.* (1965) Histopathologic effects of chromate chemicals. *Arch. Environ. Health* 11, 66–75.
- Steinhoff D., Gad S.C., Hatfield G.K., Mohr U.* (1986) Carcinogenicity studies with sodium dichromate in rats. *Exp. Pathol.* 30, 129–141.
- Stoner R.S., Tong T.G., Dart R., Sullivan J.B., Saito G., Armstrong E.* (1994) Acute chromium intoxication with renal failure after 1% body area burns from chromic acid [abstract]. *Vet. Human. Toxicol.* 30(4), 361–362.
- Stridsklev I.C., Hemmingsen B., Karlsen J.T., Schaller K.H., Raithel H.J., Langård S.* (1993) Biologic monitoring of chromium and nickel among stainless steel welders using the manual arc method. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65, 209, 219.
- SUVA (2013) Grenzwerte am Arbeitsplatz. Luzern, Suva Arbeitsmedizin 58, 123, 130.
- Suzuki Y., Homma K., Minami M., Yoshikawa H.* (1984) Distribution of chromium in rats exposed to hexavalent chromium and trivalent chromium aerosols. *Ind. Health* 22, 261–267.

- Takahashi K., Okubo T.* (1990) A prospective cohort study of chromium plating workers in Japan. *Arch. Environ. Health* 45(2), 107–111.
- Taylor F.H.* (1966) The relationship of mortality and duration of employment as reflected by a cohort of chromate workers. *Am. J. Public. Health Nations Health* 56(2), 218–229.
- Tezuka M., Sadanobu S., Gomi K., Tachikawa M., Sawamura R.* (1995) In vitro effect of chromium and other trace metals on mouse hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride exposure. *Biol. Pharm. Bull.* 18(2), 256–261.
- Tola S., Kilpiö J., Virtamo M., Haapa K.* (1977) Urinary chromium as an indicator of the exposure of welders to chromium. *Scand. J. Work Environ. Health* 3, 192–202.
- Uddin A.N., Burns F.J., Rossman T.G., Chen H., Kluz T., Costa M.* (2007) Dietary chromium and nickel enhance UV carcinogenesis in skin of hairless mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 221(3), 329–338.
- Wahlberg J.E., Skog E.* (1965) Percutaneous absorption of trivalent and hexavalent chromium. *Arch. Dermatol.* 92, 315–318.
- Van Heerden P.V., Jenkins I.R., Woods W.P., Rossi E., Cameron P.D.* (1994) Death by tanning – a case of fatal basic chromium sulphate poisoning. *Intensive Care Med.* 20(2), 145–147.
- Wang X., Qing Q., Xikun X., Xu j., Wang J., Zhou J., Huang S., Zhai W., Zhou H., Chen J.* (1994) Chromium-induced early changes in renal function among ferrochromium-producing workers. *Toxicology* 90, 93–101.
- Watanabe S., Fukuchi Y.* (1984) Cancer mortality of chromate-producing workers [abstract]. [W:] XXI International Congress on Occupational Health. [Red.:] I.E. Eustace. Dublin, Permanent Commission and International Association on Occupational Health 442 [cyt. za: NIOSH 2013].
- Welinder H., Littorin M., Gullberg B., Skerfving S.* (1983) Elimination of chromium in urine after stainless steel welding. *Scand. J. Work. Environ. Health* 9, 397–403.
- Wise J.P., Orenstein J.M., Patierno S.R.* (1993) Inhibition of lead chromate clastogenesis by ascorbate: relationship to particle dissolution and uptake. *Carcinogenesis* 14(3), 429–434.
- Wise J.P. Sr., Stearns D.M., Wetterhahn K.E., Patierno S.R.* (1994) Cell-enhanced dissolution of carcinogenic lead chromate particles: the role of individual dissolution products in clastogenesis. *Carcinogenesis* 15(10), 2249–2254.
- Wise J.P. Sr., Wise S.S., Little J.E.* (2002) The cytotoxicity and genotoxicity of particulate and soluble hexavalent chromium in human lung cells. *Mutat. Res.* 517(1-2), 221–229.
- Wise S.S., Schuler J.H., Katsifis S.P., Wise J.P. Sr.* (2003) Barium chromate is cytotoxic and genotoxic to human lung cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 42(4), 274–278.
- Wise S.S., Holmes A.L., Wise J.P. Sr.* (2006) Particulate and soluble hexavalent chromium are cytotoxic and genotoxic to human lung epithelial cells. *Mutat. Res.* 610(1-2), 2–7.
- Xie H., Holmes A.L., Wise S.S., Gordon N., Wise J.P. Sr.* (2004) Lead chromate-induced chromosome damage requires extracellular dissolution to liberate chromium ions but does not require particle internalization or intracellular dissolution. *Chem. Res. Toxicol.* 17(10), 1362–1367.
- Xie H., Holmes A.L., Young J.L., Qin Q., Joyce K., Pelsue S.C., Peng C., Wise S.S., Jeevarajan A., Wallace W.T., Hammond D., Wise J.P. Sr.* (2009) Zinc chromate induces chromosome instability and DNA double strand breaks in human lung cells. *Toxicol. App. Pharmacol.* 234(3), 293–299.
- Xie H., Holmes A.L., Wise S.S., Huang S., Peng C., Wise J.P. Sr.* (2007) Neoplastic transformation of human bronchial cells by lead chromate particles. *Am. J. Resp. Cell. Mol. Bio.* 37(5), 544–552.
- Xie H., Wise S.S., Wise J.P. Sr.* (2008) Deficient repair of particulate chromate-induced DNA double strand breaks leads to neoplastic transformation. *Mut. Res.* 649, 230–238.
- Ye J., Shi X.* (2001) Gene expression profile in response to chromium induced cell stress in A549 cells. *Mol. Cell. Biochem.* 222(1-2), 189–197.
- Zahid Z.R., Al-Hakkak Z.S., Kadhim A.H.H.* i in. (1990) Comparative effects of trivalent and hexavalent chromium on spermatogenesis of the mouse. *Toxicol. Environ. Chem.* 25, 131–136.
- Zhang J., Li X.* (1987) Chromium pollution of soil and water in Jinzhou. *J. Chin. Prevent. Med.* 21, 262–264 [cyt. za: EPA 1998].
- Zhang Z., Leonard S.S., Wang S., Vallyathan V., Castranova V., Shi X.* (2001) Cr(VI) induces cell growth arrest through hydrogen peroxide-mediate reactions. *Mol. Cell. Biochem.* 222(1-2), 77–83.