

Andrzej Starek

Jolanta Szabla

ETERY ALKILOWE GLIKOLU ETYLENOWEGO — SUBSTANCJE SZKODLIWE DLA ZDROWIA

ETHYLENE GLYCOL ALKYL ETHERS — THE SUBSTANCES NOXIOUS TO HEALTH

Zakład Biochemii Toksykologicznej

Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, Kraków

STRESZCZENIE

Etery alkiłowe glikolu etylenowego (EGAE), tj. 2-metoksyetanol, 2-etoksyetanol, 2-izopropoksyetanol i 2-butoksyetanol, są szeroko stosowane w przemyśle i gospodarstwie domowym jako rozpuszczalniki organiczne. Występują w farbách, lakierach, płynach silnikowych i hydraulicznych oraz preparatach do czyszczenia i odtłuszczania. Wyniki badań u ludzi i zwierząt laboratoryjnych wskazują, że EGAE mogą być przyczyną szkodliwych efektów reprodukcyjnych, rozwojowych i hematologicznych w przypadku narażenia drogą oddechową, skórą i pokarmową. Utenianie tych związków w organizmie do odpowiednich aldehydów i kwasów alkoksyoctowych jest odpowiedzialne za ich toksyczność. Ośrodkowy układ nerwowy, krew obwodowa i narządy krwiotwórcze oraz układ rozrodczy są krytycznymi miejscami w organizmie w ostrych i przewlekłych zatruciach EGAE. W pracy przedstawiono dane na temat narażenia, metabolizmu, biomonitoringu narażenia i zmian patologicznych u ludzi i zwierząt laboratoryjnych, pod wpływem EGAE. Med. Pr. 2008;59(2):179–185

Słowa kluczowe: metoksyetanol, etoksyetanol, izopropoksyetanol, butoksyetanol

ABSTRACT

Ethylene glycol alkyl ethers (EGAE), 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-isopropoxyethanol, and 2-butoxyethanol, are widely used in a variety of industrial and household products. They are found in a number of paints, varnishes, engine fuels, hydraulic fluids, and also in many household products, including floor polishes and glass, leather, and upholstery cleaners. Human and animal studies have shown that EGAE can cause adverse reproductive, developmental, and hematological effects through inhalation, dermal absorption, and ingestion. The oxidation of these chemicals to appropriate aldehydes and alkoxyacetic acids is responsible for their toxic effects. The central nervous system, blood and blood-forming organs, and reproduction are the targets in acute and chronic intoxications with EGAE. Data on exposure, metabolism, biomonitoring, and toxic effects of EGAE, especially those on hematological disorders in human and laboratory animals are presented in this paper. Med Pr 2008;59(2):179–185

Key words: metoxyethanol, ethoxyethanol, isopropoxyethanol, butoxyethanol

Adres autorów: ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: mfstarek@cyf-kr.edu.pl

Nadesłano: 14 lutego 2008

Zatwierdzono: 16 kwietnia 2008

WSTĘP

Etery alkiłowe glikolu etylenowego (EGAE) stanowią liczną grupę związków chemicznych o szerokim zastosowaniu praktycznym. Dzięki właściwościom hydro- i lipofilnym związki te są stosowane w przemyśle jako rozpuszczalniki farb, lakierów, żywic naturalnych i syntetycznych, jako komponenty preparatów do czyszczenia na sucho powierzchni szklanych i przedmiotów metalowych oraz składniki insektycydów i herbicydów. Znalazły również zastosowanie w produkcji pigmentów, atramentów, tuszów, kosmetyków samochodowych oraz płynów chłodniczych i hydraulicznych (1). Ponadto, związki te są stosowane jako składniki preparatów chemii gospodarczej. Według US Consumer Products Safety Commission (2) wśród 740 produktów przeznaczonych do użytku domowego ponad połowa zawiera 2-butoksyetanol (BE).

Najpopularniejszymi EGAE są 2-metoksyetanol (ME), 2-etoksyetanol (EE), 2-izopropoksyetanol (IPE) i BE (tab. 1). Wykazanie gonadotoksycznego działania ME i EE na początku lat 80. ubiegłego stulecia spowodowało spadek produkcji i zastosowania tych związków na świecie. Zużycie ME w 2000 r. spadło 3,5-krotnie, a EE 7,5-krotnie w stosunku do lat 70., kiedy to wynosiło odpowiednio 140 i 90 tys. ton rocznie. Związki te stopniowo zastępowano bardziej bezpiecznymi z toksykologicznego punktu widzenia eterami glikolu propylenowego i BE, którego produkcja w 2002 r. wzrosła o 1/3, tj. do 175 tys. ton (3,4). Obecnie w Unii Europejskiej produkcja samego BE przekracza 1000 ton rocznie (5).

Narażenie zawodowe na BE jest zróżnicowane. W przemyśle francuskim stężenie BE w powietrzu w strefie oddychania pracowników mieściło się

Tabela 1. Właściwości fizykochemiczne EGAE (3,4)
Table 1. Physicochemical properties of EGAE (3,4)

Eter	Nr CAS	Masa cząsteczkowa	Gęstość (25/4°C)	Temp. wrzenia [°C]	Prężność par [hPa, 25°C]	log P (oktanol/woda)
ME	109-86-4	76,09	0,96	124,43	12,9	-0,77
EE	110-80-5	90,12	0,931	135,0	7,67	-0,18
PE	2807-30-9	104,15	0,909	150-152	3,87	-
IPE	109-59-1	104,15	0,9030	145,0	6,93	0,05
BE	111-76-2	118,17	0,901	171-172	1,17	0,72
IBE	4439-24-1	118,17	0,887	160,3	2,13	-

PE — 2-propoksyetanol.

IBE — 2-izobutoksyetanol.

w zakresie 0,5–36,7 mg/m³ (6), a w belgijskim przemyśle opakowań na napoje wynosiło średnio 2,9 mg/m³ (7). W amerykańskim przemyśle produkującym ten związek, jego stężenie w powietrzu sięgało średnio 14,5 mg/m³. Podczas produkcji preparatów użytkowych zawierających BE oraz ich stosowania stężenie tego eteru w powietrzu wahało się w zakresie 9,7–145 mg/m³ (8). W Polsce ponad 1000 pracowników zatrudnionych w 5 zakładach przemysłu farb i lakierów było narażonych na niskie stężenia BE w zakresie 0–6,9 mg/m³ (9).

TOKSYKOKINETYKA I BIOMONITORING NARAŻENIA

Etery alkilowe glikolu etylenowego wchłaniają się do organizmu przez skórę, w drogach oddechowych i z przewodu pokarmowego. W warunkach narażenia zawodowego najistotniejszymi drogami wchłaniania są drogi oddechowe i skóra. Dane uzyskane w badaniach na ochotnikach wskazują, że szybkości wchłaniania ciekłego ME, EE i BE przez skórę ludzką wynoszą odpowiednio 2,9, 0,7 i 0,05–0,68 mg/cm²/godz. (10,11). Związki te wchłaniają się przez skórę również w postaci par, przy czym szybkość wchłaniania ME jest ok. 2-krotnie większa niż EE (11). Wchłanianie par BE przez skórę jest około 3–4 razy większe niż w drogach oddechowych (12).

U ochotników narażonych na BE o stężeniu 100 mg/m³ przez 2 godz., przy lekkim obciążeniu fizycznym (50 W), retencja par tego związku w drogach oddechowych wynosiła 57%, a szybkość wchłaniania w płucach — 1,19 mg/min. Stężenie BE we krwi osiągało plateau na poziomie 0,88 mg/l po 1–2 godz. narażenia. Biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$), średni czas przebywania (residence) we krwi, całkowity klirens z krwi i objętość dystrybucji BE w stanie równowagi

wynosiły odpowiednio 40 min, 42 min, 1,2 l/min i 54 l. Ilość niezmienionego BE wydalona z moczem była niższa od 0,03% wchłoniętej dawki, podczas gdy ilość kwasu butoksyoctowego (BAA) w moczu, metabolitu BE, sięgała 17–55% wchłoniętej dawki związku macierzystego (13).

EGAE nie wykazują preferencyjnego powinowactwa do tkanek. Po 48 godz. od podania szczurom *per os* ¹⁴C-BE największe, ale podobne poziomy znacznika wykryto we krwi, wątrobie i nerkach (14). U szczurów narażonych na BE drogą oddechową stężenie BAA we krwi było wyraźnie wyższe niż w tkankach w wyniku wiązania się z białkami osocza (15). Jedną z głównych przyczyn rozmieszczenia EGAE w kompartmentie centralnym i w narządach dobrze ukrwionych jest hydrofilowy charakter tych związków. BE był skutecznie metabolizowany w organizmie, a jego klirens z krwi wynosił średnio 2,6 l/kg/godz., co korespondowało ze współczynnikiem ekstrakcji wątrobowej, wynoszącym 0,75. Nerkowy klirens BAA, sięgający 0,53 l/kg/godz., odpowiadał ok. 15% nerkowego przepływu krwi. Z moczem wydalano się ok. 64% wchłoniętej dawki BE. Procesy metaboliczne miały przebieg liniowy w zakresie stężeń tego związku w powietrzu do 480 mg/m³ (15).

Około 25–64% wchłoniętych dawek EGAE ulega utlenieniu do odpowiednich aldehydów, a następnie do kwasów alkoksyoctowych (AAA) przy udziale cytozolowej dehydrogenazy alkoholowej (ADH) i mitochondrialnej dehydrogenazy aldehydowej (ALDH) (14,16). Wątrobowy izoenzym ADH-3 odgrywa kluczową rolę w biotransformacji EGAE. Powinowactwo tego izoenzymu do EGAE jako substratów rośnie wraz z długością łańcuchów alkilowych, a zatem w przypadku BE > EE > ME (17). Również w skórze występują izoenzymy ADH-3, ADH-4 i ALDH-1, które preferencyjnie utleniają EGAE (18). Tak więc przemiany metaboliczne

tych związków zachodzą głównie w skórze, hepatocytach, komórkach nabłonka górnych dróg oddechowych i w nabłonku plemnikotwórczym (14,19,20). Powstające AAA są wydalane przez nerki, na ogół w postaci koniugatów z glutaminą i glicyną. U człowieka wydalanie to może sięgać do 67% dawki związku macierzystego (21).

Alternatywną drogą metaboliczną EGAE, względem procesu utleniania, jest ich sprzężanie z kwasem glukuronowym i siarkowym. Jest to dominująca przemiana, obserwowana po zablokowaniu ADH przez pirazol jako inhibitor tego enzymu (14). Zjawisko to można wykorzystać w leczeniu ostrych zatruc EGAE (22).

Ponadto, przy udziale mikrosomalnej monooksygenazy zależnej od cytochromu P-450 (CYP), etery te mogą ulegać O-dealkilacji do glikolu etylenowego, który jest następnie utleniany poprzez glioksal, kwas glikolowy i kwas szczawiowy do CO₂. Wydajność tego procesu wynosi około 10–21% dawki EGAE. Z tego powodu jednym ze skutków toksycznego działania EGAE jest kwasica metaboliczna spowodowana nie tylko przez AAA, ale również przez kwas szczawiowy. Ilość powstającego glikolu etylenowego zależy od rodzaju eteru, drogi narażenia i wielkości narażenia. U szczurów narażonych na ME, EE i BE ilości generowanego glikolu etylenowego wynosiły odpowiednio 21%, 18% i 10% podanej dawki, co wskazuje, że wraz z wydłużaniem się łańcucha alkilowego w cząsteczce eteru maleje wydajność procesu oksydacyjnej dealkilacji (23).

W przypadku wchłaniania BE w drogach oddechowych i z przewodu pokarmowego wydajność przemiany tego związku do glikolu etylenowego jest większa od wydajności jego sprzężania z kwasem glukuronowym. Z kolei podczas wchłaniania przez skórę proporcje te są odwrócone. U szczurów wydajność przemiany ME, EE i BE do CO₂ wynosiła odpowiednio 10–30%, 20% i 8–10% dawki (23).

Dane toksykokinetyczne próbowano wykorzystać do biomonitoringu narażenia na EGAE. W przypadku ME stwierdzono korelację między stężeniami tego związku w powietrzu a poziomami jego metabolitu, kwasu metoksyoctowego (MAA), w moczu pobranym na koniec tygodnia roboczego. Zaproponowano wartość dopuszczalnego stężenia biologicznego (BEI) na poziomie 40 mg MAA/g kreatyniny, co odpowiadało narażeniu na ME o stężeniu 15 mg/m³ przez 8 godz./dzień, przez 5 dni/tydzień. Ponadto zwrócono uwagę na możliwość oceny narażenia na ME z różnicy stężeń MAA w moczu pobranym po zakończeniu pracy na końcu tygodnia roboczego i przed jej rozpoczęciem w pierwszym dniu kolejnego tygodnia pracy (24).

W innym badaniu nie wykazano zależności między stężeniami EGAE w powietrzu a poziomami kwasów alkoksyoctowych (AAA) w moczu, z wyjątkiem BE i BAA (25). W przypadku narażenia na BE zaleca się oznaczenie całkowitego stężenia BAA w moczu (po hydrolizie kwaśnej) pobranym po zakończeniu pracy na koniec tygodnia roboczego. Wynika to z tego, że 44–70% całkowitej ilości BAA występuje w moczu w postaci związanej, wartości t_{1/2} wolnego i związanego BAA wynoszą ok. 6 godz., a maksymalne wydalanie obu postaci metabolitu przypada na 6–12 godz. po zakończeniu narażenia (26). Biomonitoring narażenia na EGAE jest uzasadniony przez dominującą rolę skóry jako drogi wchłaniania tych związków do organizmu w warunkach narażenia zawodowego (6,12).

BIOLOGICZNE SKUTKI NARAŻENIA

EGAE, a zwłaszcza BE, były przyczyną ostrych zatruc ludzi głównie drogą pokarmową (27–30). Objawami ostrego zatrucia była ciężka kwasica metaboliczna, hemoglobinuria, hematuria, trombocytopenia, dodatnie próby wątrobowe oraz depresja OUN wyrażona upośledzoną koordynacją ruchową i utratą świadomości (29–32). O ile zmiany ze strony OUN były spowodowane działaniem związków macierzystych, o tyle zaburzenia w pozostałych układach i narządach były wynikiem toksycznego działania metabolitów tych związków, a zwłaszcza AAA (29).

Dane na temat zdrowotnych skutków powtarzanego narażenia na EGAE u pracowników są stosunkowo skąpe. U osób narażonych na ME obserwowano leukopenię, pancytopenię, redukcję liczby erytrocytów (RBC) i płytek krwi oraz spadek stężenia hemoglobiny (HGB) we krwi obwodowej (33,34). Wyraźne zmiany hematologiczne we krwi obwodowej, wyrażone spadkiem liczby RBC, hematokrytu (PCV) i HGB, wykazano u 47 pracowników narażonych na ME o stężeniu 107,1 ± 23,4 mg/m³ przez okres 2,6 lat. Częstość występowania niedokrwistości hemolitycznej w grupie narażonej (26,1%) była znamienne wyższa niż w grupie kontrolnej (3,2%). Liczba RBC — po standaryzacji wyników na płeć, wskaźnik masy ciała i czas trwania narażenia — ujemnie korelowała ze stężeniem ME w powietrzu. Ponadto wartości RBC, PCV i HGB ujemnie korelowały ze stężeniem MAA w moczu (35). Podobne zmiany obserwowano u pracowników drukarni narażonych na ME w zakresie stężeń 190–1230 mg/m³ przez 9–10 godz./dzień, 6 dni/tydzień przez kilka miesięcy. Odsetek osób z objawami niedokrwistości hemolitycznej (42%) był znamienne

wyższy niż w grupie kontrolnej (3%). Zmiany hematologiczne u tych osób cofały się całkowicie po obniżeniu stężenia ME w powietrzu, najpierw do 8 mg/m^3 , a następnie do $1,7 \text{ mg/m}^3$ (36).

U 6 spośród 57 malarzy okrętowych narażonych na octan EE i inne rozpuszczalniki organiczne, w tym mksylen, obserwowano leukopenię. Tego rodzaju zmian nie stwierdzono w grupie kontrolnej (39 osób) (37). W innym badaniu nie wykazano zmian hematologicznych we krwi obwodowej u 32 kobiet przewlekłe narażonych na EE w porównaniu z grupą kontrolną (20 kobiet), mimo występowania wysokich stężeń kwasu etoksyoctowego (EAA) w ich moczu, sięgających $120,9 \text{ mg/g}$ kreat. (średnia geometryczna). W grupie kontrolnej stężenie EAA wynosiło $2,7 \text{ mg/g}$ kreat. (38).

U 31 mężczyzn narażonych na niskie stężenia BE ($0,75\text{--}6,14 \text{ mg/m}^3$) obserwowano zmiennospadek PCV i wzrost średniego stężenia hemoglobiny w erytrocytach (MCHC) w stosunku do grupy nienarażonej (21 mężczyzn). Średnie stężenie BAA w moczu osób narażonych było niskie, wynosiło $10,7$ ($0,3\text{--}51,4$) mg/g kreat., podczas gdy w grupie kontrolnej było poniżej wykrywalności (7).

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych odnośnie do zdrowotnych skutków narażenia na IPE.

Kierunek zmian hematologicznych indukowanych przez EGAE u ludzi został potwierdzony w badaniach doświadczalnych na zwierzętach. U szczurów, którym ME i EE podano podskórnie w jednorazowych dawkach ($2,5\text{--}10,0 \text{ mmol/kg}$), zmiany hematologiczne ujawniły się dopiero przy najwyższych dawkach tych związków, tj. 10 mmol/kg , i były słabo zaznaczone. Natomiast po podaniu IPE i BE w taki sam sposób w dawkach $0,625\text{--}5,0 \text{ mmol/kg}$ silne działanie hemolityczne obserwowano na każdym poziomie dawkowania. Po najwyższych dawkach obu związków ($2,5$ i $5,0 \text{ mmol/l}$) zmiany te miały dramatyczny przebieg. Manifestowały się redukcją liczby RBC, spadkiem wartości PCV, wzrostem średniej objętości krwinek (MCV), spadkiem stężenia HGB we krwi i wzrostem jej stężenia w surowicy oraz hemoglobinurią (39–41). Stopień nasilenia zmian hematologicznych zależał od dawki i czasu. Najwcześniej, bo już po 24 godz. od podania badanych związków, stężenie hemoglobiny w osoczu ulegało normalizacji w wyniku jej wydalania przez nerki, co zostało potwierdzone wyraźną hemoglobinurią zależną od dawki BE w pierwszej dobie doświadczenia (42). Zaproponowano, że przejściowa hemoglobinuria jest następstwem wybiórczej hemolizy starszych erytrocytów, bardziej wrażliwych na hemolityczne działanie BE.

Wydaje się prawdopodobne, że to właśnie hemoglobina pochodząca ze starszych erytrocytów odgrywa główną rolę w patogenezie zmian zachodzących w nerkach, obserwowanych w zatruciu EGAE (43).

Zmiany hematologiczne wywołane przez IPE i BE były najsilniej zaznaczone między 6. a 24. godz. po podaniu tych związków ($40,41,44$). W późniejszym czasie dochodziło do wzrostu liczby retikulocytów, co świadczyło o wzmożonej odnowie komórek szeregu erytrocytarnego w szpiku kostnym (44). Znalazło to potwierdzenie w obecności pojedynczych erytroblastów kwasochłonnych i wielobarwnych oraz obojętnochłonnych metamielocytów w rozmazach krwi obwodowej, wskazujące na wzmożoną erytropoezę i granulopoezę lub na zaburzenia czynności mikrośrodowiska hemopoetycznego (41,45). Pozostałe parametry hematologiczne ulegały normalizacji dopiero po 25 dniach.

Przyczyną wyżej wymienionych zmian hematologicznych były m.in. zaburzenia reologiczne erytrocytów, tj. wzrost ich sztywności i upośledzona zdolność do odkształcania się. Zmiany te były jednym z czynników prowadzących do hemolizy oraz rozsianej zakrzepicy i ogniskowego niedokrwienia w płucach, siatkówce oka, wątrobie, sercu, śledzionie, kościach i zębach (46). Bezpośrednią przyczyną zakrzepicy była zwiększona adhezja erytrocytów do śródbłonka naczyniowego spowodowana podwyższonym poziomem wewnątrzkomórkowej cząsteczki adhezyjnej-1 (ICAM-1) (47,48).

Hemolityczne działanie EGAE zależy od ich właściwości fizykochemicznych oraz od podatności erytrocytów na hemolizę, zróżnicowaną gatunkowo. Siła działania hemolitycznego rośnie wraz ze wzrostem masy cząsteczkowej i lipofilności tych związków (49,50). Erytrocyty gryzoni, a zwłaszcza szczurów, są bardziej wrażliwe od erytrocytów człowieka na hemolizę indukowaną przez EGAE (48,50).

U osób narażonych zawodowo na EE i BE obserwowano wzrost aktywności β -N-acetyloglukosaminidazy (NAG) w moczu, wskazujący na uszkodzenie kanalików proksymalnego (52). Uszkodzenie nerek przez EGAE, jako powikłanie związane z ostrą niedokrwistością hemolityczną, jest wynikiem niedrożności kanalików nerkowych spowodowanej obecnością w nich złogów hemoglobiny i hemosyderyny. Obecność hemosyderyny i wałeczków hemoglobinowych oraz szczawianów w świetle kanalików, może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia nerek z martwicą komórek nabłonkowych włócznic (30,31).

Powtarzane narażenie na EGAE prowadziło do zahamowania dynamiki przyrostu masy ciała zwierząt, wzrostu względnej masy wątroby i nerek oraz do zmian

charakterystycznych dla niedokrwistości hemolitycznej (53,54). Interesującym zjawiskiem jest rozwój tolerancji organizmu, a zwłaszcza erytrocytów na toksyczne działanie EGAE. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku IPE i BE (53,55,56). Wstępna ekspozycja (preekspozycja) szczurów na te związki zmniejszała śmiertelność zwierząt po jego ponownym podaniu w dawce letalnej (55) oraz zwiększała odporność erytrocytów na jego hemolityczne działanie *in vivo* (56) lub na takie samo działanie BAA *in vitro* (55,56). Wzrost odporności erytrocytów na hemolizę obserwowano tylko po powtarzanym narażeniu na IPE i BE (53,56), natomiast nie stwierdzono u zwierząt po częściowym skrwawieniu, które utraciły zarówno erytrocyty stare, jak i młode (56). Przeciwnie, powtarzane narażenie na ME i EE prowadziło do nasilenia zmian hemolitycznych wraz z czasem trwania narażenia (53). Zjawisko to wydaje się być związane z różnicami szybkości metabolizmu EGAE i wydalania powstających AAA. IPE i BE są szybko metabolizowane, a ich metabolizm przebiega zgodnie z kinetyką wysycenia. Przeciwnie, ME i EE są wolno metabolizowane, a MAA i EAA są w większym stopniu kumulowane w organizmie niż metabolity IPE i BE (15,17,23). Ponadto siła działania hemolitycznego AAA rośnie w kolejności od MAA do BAA (49,50). Inną przyczyną tego zjawiska jest wczesna hemoliza starych erytrocytów przez AAA pochodzące z metabolizmu IPE i BE, redystrybucja młodych krwinek z rezerwuarów narządów i pobudzenia szpiku do produkcji młodych komórek odpornych na hemolizę. W przypadku narażenia na ME i EE czynnikiem decydującym o progresji zmian hemolitycznych jest wzrost stężenia MAA i EAA we krwi obwodowej, wynikający z ich wolnego wydalania. W tym przypadku produkcja młodych krwinek przez szpik kostny może być opóźniona w wyniku wolnego narastania poziomów obu kwasów odpowiedzialnych za hemolizę. Wewnątrz-naczyniowa hemoliza jest bodźcem dla szpiku kostnego do wzmożonej czynności hemopoetycznej.

Działanie EGAE na układ leukocytny jest zróżnicowane. O ile ME i EE działają supresyjnie, prowadząc do leukopenii i limfocytopenii, o tyle IPE i BE stymulują ten układ, powodując wzrost liczby neutrofilii i limfocytów we krwi obwodowej (53,54). Ponadto wykazano, że ME wywiera działanie immunotoksyczne. U szczurów narażonych na ten związek drogą pokarmową lub skórą przez 6 kolejnych dni obserwowano spadek masy grasicy i śledziony, nasilenie odpowiedzi limfoproliferacyjnej na mitogeny oraz upośledzenie reakcji immunologicznej na trinitrofenylo-lipopolisacharyd lub erytrocyty barana komórek wytwarzających łyśinki (57).

PODSUMOWANIE

Przedstawione dane wskazują na pozytywne trendy w zakresie aktualnego profilu produkcji i stosowania EGAE w Europie i świecie, opartego o wiedzę toksykologiczną. Dane toksykokinetyczne sugerują, że do kontroli narażenia zawodowego na EGAE nie wystarczy monitoring środowiskowy, ale konieczne jest stosowanie biomonitoringu narażenia i monitoringu stanu zdrowia ze względu na wchłanianie tych eterów przez skórę. Opracowanie różnych wariantów testów ekspozycji byłoby obecnie wskazane.

Toksyczność EGAE i ich metabolitów, zwłaszcza AAA, jest zależna od struktury tych związków i ich właściwości fizykochemicznych. O ile siła działania gonadotoksycznego i embriotoksycznego maleje wraz z wydłużaniem się łańcucha alkilowego, o tyle siła działania hemolitycznego rośnie. Jest to związane ze wzrostem lipofilności EGAE i AAA, wyrażonej wartościami $\log P$, oraz spadkiem kwasowości (wzrost pK_a) AAA. O ile po podaniu jednorazowym ME i EE nie stwarzają ryzyka wystąpienia objawów ostrej hemolizy wewnątrz-naczyniowej, o tyle IPE i BE wywołują dramatyczne zmiany hematologiczne. W warunkach narażenia powtarzanego pierwsze dwa związki indukują niedokrwistość hemolityczną, której nasilenie narasta z czasem trwania narażenia. Z drugiej strony IPE i BE wywołują krótkotrwałe zmiany hematologiczne, które cofają się w trakcie trwania narażenia. Jest to wynik indukcji odporności erytrocytów na hemolityczne działanie tych związków, nazywanej również autoprotekcją. Oznacza to, że w warunkach narażenia powtarzanego bezpieczniej jest stosować IPE i BE aniżeli ME i EE.

Podnoszone w piśmiennictwie różnice gatunkowe we wrażliwości erytrocytów na hemolityczne działanie EGAE nie są zbyt duże i wydają się nie odgrywać większej roli dla ryzyka rozwoju niedokrwistości hemolitycznej u ludzi.

PIŚMIENNICTWO

1. Clayton G.D., Clayton F.E. [red.]: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. John Wiley & Sons, Toronto 1994, ss. 2761–2808
2. U.S. Consumer Product Safety Commission, 2005. Adres: <http://www.cpsc.gov>
3. Boatman R.J.: International industry initiatives to improve the glycol ether health effects knowledge base. *Toxicol. Lett.* 2005;156:39–50
4. De Ketttenis P.: The historic and current use of glycol ethers: a picture of change. *Toxicol. Lett.* 2005;156:5–11
5. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, 2005. Adres: <http://ec.europa.eu>

6. Vincent R., Cicolella A., Subra I., Rieger B., Poirot P., Pierre F.: Occupational exposure to 2-butoxyethanol for workers using window clining agents. *Appl. Occup. Hyg.* 1993;8(6):580–586
7. Haufroid V., Thirion F., Mertens P., Buchet J.P., Lison D.: Biological monitoring of workers of exposed to low levels of 2-butoxyethanol. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1997;70:232–236
8. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service: Toxicological Profile for 2-Butoxyethanol and 2-Butoxyethanol Acetate. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia 1998
9. Wesołowski W., Gromiec J.P.: Occupational exposure in Polish paint and lacquer industry. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 1997;10(1):79–88
10. Johanson G., Boman A., Dynésius B.: Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 1988;14:101–109
11. Kečić S., Mahieu K., Monster A.C., de Wolf F.A.: Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers *Occup. Environ. Med.* 1997;54:38–43
12. Johanson G., Boman A.: Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects. *Br. J. Ind. Med.* 1991;48:788–792
13. Johanson G., Kronborg H., Näslund P.H., Nordquist M.B.: Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 1986;12:594–602
14. Ghanayem B.I., Burka L.T., Matthews H.B.: Metabolic basis of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) toxicity: Role of alcohol and aldehyde dehydrogenases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987;242:222–231
15. Johanson G.: Inhalation toxicokinetics of butoxyethanol and its metabolite butoxyacetic acid in the male Sprague-Dawley rat. *Arch. Toxicol.* 1994;68:588–592
16. Ghanayem B.I.: Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 1989;38:1679–1684
17. Aasmoe L., Winberg J.O., Aarbakke J.: The role of liver alcohol dehydrogenase isoenzymes in the oxidation of glycolethers in male and female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998;150:86–90
18. Lockley D.J., Howes D., Williams F.M.: Cutaneous metabolism of glycol ethers. *Arch. Toxicol.* 2005;79:160–168
19. Moslen M.T., Kaphalia L., Balasubramanian H., Yin Y.M., Au W.W.: Species differences in testicular and hepatic biotransformation of 2-methoxyethanol 1995;96:217–224
20. Lockley D.J., Howes D., Williams F.M.: Percutaneous penetration and metabolism of 2-ethoxyethanol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2002;180:74–82
21. Corley R.A., Markham D.A., Banks C., Delorme P., Masterman A., Houle J.M.: Physiological based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoksyethanol vapour by humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997;39:120–130
22. Starek A., Szabla J., Starek-Świechowicz B.: Pyrazole and methylpyrazole for the treatment of 2-butoxyethanol poisoning. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* 2007;64(1):93–100
23. Medinsky M.A., Singh G., Bechtold W.E., Bond J.A., Sabourin P.J., Birnbaum L.S. i wsp.: Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1990;102:443–455
24. Shih T.S., Liou S.H., Chen C.Y., Chou J.S.: Correlation between urinary 2-methoxyacetic acid and exposure of 2-methoxy ethanol. *Occup. Environ. Med.* 1999;56:674–678
25. Ben-Brik E., Jérôme L., Arnaud I., Yous S., Labat L., Haguenoer J.M. i wsp.: Exposure to glycol ethers in a population of French men evaluated by measurement of urinary alkoxycarboxylic acids. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2004;77(5):368–372
26. Jones K., Cocker J.: A human exposure study to investigate biological monitoring methods for 2-butoxyethanol. *Biomarkers* 2003;8(5):360–370
27. Rambourg-Schepens M.O., Buffet M., Bertault R., Jausaud M., Journe B., Fay R. i wsp.: Severe ethylene glycol butyl ether poisoning: Kinetics and metabolism pattern. *Hum. Toxicol.* 1988;7:187–189
28. Gijsenbergh F.P., Jenco M., Veulemans H., Groeseneken D., Verberckmoes R., Deloos H.H.: Acute butylglycol intoxication: a case report. *Hum. Toxicol.* 1989;8:243–245
29. Burkhart K.K., Donovan J.W.: Hemodialysis following butoxyethanol ingestion. *Clin. Toxicol.* 1998;36(7):723–725
30. Gualtieri J.F., DeBoer L., Harris C.R., Corley R.: Repeated ingestion of 2-butoxyethanol: case report and literature review. *Clin. Toxicol.* 2003;41(1):57–62
31. Litovitz T.L., Bailey K.M., Schmitz B.F., Holm K.C., Klein-Schwartz W.: 1990 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 1990;9(5):461–509
32. Bauer P., Weber M., Mur J.M., Protois J.C., Bollaert P.E., Condi A. i wsp.: Transient noncardiogenic pulmonary edema following massive ingestion of ethylene glycol butyl ether. *Intensive Care Med.* 1992;18(4):250–251
33. Cohen R.: Reversible subacute ethylene glycol monomethyl ether toxicity associated with microfilm production: a case report. *Am. J. Ind. Med.* 1984;6:441–446
34. Larese F., Fiorilo A., Zotti R.D.: The possible haematological effects of glycol monomethyl ether in a frame factory. *Br. J. Ind. Med.* 1992;49:131–133
35. Shih T.S., Hsieh A.T., Liao G.D., Chen Y.H., Liou S.H.: Haematological and spermatotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in copper clad laminate factories. *Occup. Environ. Med.* 2000;57:348–352
36. Shih T.S., Hsieh A.T., Chen Y.H., Liao G.D., Chen C.Y., Chou J.S. i wsp.: Follow up study of haematological effects in workers exposed to 2-methoxyethanol. *Occup. Environ. Med.* 2003;60:130–135
37. Kim Y., Lee N., Sakai T., Kim K.S., Yang J.S., Park S. i wsp.: Evaluation of exposure to ethylene glycol monoethyl ether acetates and their possible haematological effects on shipyard painters. *Occup. Environ. Med.* 1999;56(6):378–382

38. Wang R.S., Suda M., Goa X., Wang B., Nakajima T., Honma T.: Health effects of exposure to ethylene glycol monoethyl ether in female workers. *Ind. Health* 2004;42(4):447–451
39. Starek A., Lepiarz W., Starek-Świechowicz B., Jarosz J.: A comparative study of the acute hematotoxicity of three ethylene glycol monoalkyl ethers in rats. *Acta Pol. Toxicol.* 2002;10(1):1–16
40. Starek A., Jarosz J., Szymczak W.: Comparison of the hemolytic activity of isopropoxyethanol and phenoxyethanol. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2004;17(3):339–346
41. Starek A., Szabla J., Szymczak W., Zapór L.: Comparison of acute haematotoxicity of 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol and 2-butoxyethanol in male rats. *Acta Toxicol.* 2006;14(1–2):63–71
42. Starek A., Jarosz J.: Hemolytic anemia induced by 2-butoxyethanol in rats. *Acta Pol. Toxicol.* 2001;9(2):165–174
43. Carpenter C.P., Pozzani U.C., Weil C.S., Nair J.H., Keck G.A.: The toxicity of butyl cellulose solvent. *Arch. Ind. Health* 1956;14:114–131
44. Bartnik F.G., Reddy A.K., Klecak G., Zimmermann V., Hostynek J.J., Kunstler K.: Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of n-butoxyethanol. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1987;8:59–70
45. Starek A.: Toksykologia narządowa. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007
46. Ghanayem B.I., Long P.H., Ward S.M., Chanas B., Nyska M., Nyska A.: Hemolytic anemia, thrombosis, and infarction in male and female F344 rats following gavage exposure to 2-butoxyethanol. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2001;53:97–105
47. Koshkaryev A., Barshtein G., Nyska A., Ezov N., Levin-Harrus T., Shabat S. i wsp.: 2-Butoxyethanol enhances the adherence of red blood cells. *Arch. Toxicol.* 2003;77:465–469
48. Ramot Y., Lewis D.A., Ortel T.L., Strecker M., Moser G., Elmore S. i wsp.: Age and dose sensitivities in the 2-butoxyethanol F344 rat model of hemolytic anemia and disseminated thrombosis. *Exp. Toxicol. Pathol. praca zapowiadana* 2007
49. Starek A., Szabla J., Kieć-Kononowicz K., Szymczak W.: Comparison of the in vitro hemolytic effects produced by alkoxyacetic acids in human and rat erythrocytes. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health praca zapowiadana* 2008
50. Ghanayem B.I., Burka L.T., Matthews H.B.: Structure-activity relationships for the in vitro hemotoxicity of n-alkoxyacetic acids, the toxic metabolites of glycol ethers. *Chem. Biol. Interact.* 1989;70:339–352
51. Ghanayem B.I., Sullivan C.A.: Assessment of the hemolytic activity of 2-butoxyethanol and its major metabolite, butoxyacetic acid, in various mammals including humans. *Hum. Exp. Toxicol.* 1993;12:305–311
52. Laitinen J., Liesivuori J., Savolainen H.: Urinary NAG and GAG as biomarkers of renal effects in exposure to 2-alkoxyalcohols and their acetates. *J. Occup. Environ. Med.* 1998;40(7):595–600
53. Starek A., Szymczak W., Zapór L.: Hematological effects of four ethylene glycol monoalkyl ethers in short-term repeated exposure in rats. *Arch. Toxicol. praca zapowiadana* 2007
54. Grant D., Sulsh S., Jones H.B., Gangolli S.D., Butler W.H.: Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1985;77:187–200
55. Sivarao D.V., Mehendale H.M.: 2-Butoxyethanol autoprotection is due to resilience of newly formed erythrocytes to hemolysis. *Arch. Toxicol.* 1995;69:526–532
56. Ghanayem B.I., Sanchez I.M., Matthews H.B.: Development of tolerance to 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia and studies to elucidate the underlying mechanisms. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1992;112:198–206
57. Williams W.C., Riddle M.M., Copeland C.B., Andrews D.L., Smialowicz R.J.: Immunological effects of 2-methoxyethanol administered dermally or orally to Fischer 344 rats. *Toxicology* 1995;98(1–3):215–223