

Skojarzone działanie czynników środowiskowych na zdrowie człowieka

Combined effect of environmental factors on human health

WIKTOR PREŻDO^{1/}, WALENTYNA ZUBKOWA^{1/}, LIDIA KRYCZKOWSKA^{2/}

^{1/} Instytut Chemii, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego w Kielcach

^{2/} Katedra Nanotechnologii, Politechnika Charkowska, Charków, Ukraina

W toksykologii przemysłowej wyróżnia się trzy podstawowe typy skojarzonego działania substancji toksycznych, które wpływają na zdrowie człowieka: 1. jednorodne działanie kiedy jeden składnik może być zastąpiony innym bez zmiany toksyczności układu. 2. niezależne kiedy składniki mieszaniny wpływają na różne ogniwa w mechanizmie oddziaływania organizmu i trucizny w taki sposób, iż efekty tych oddziaływań nie są między sobą związane. 3. synergetyczne lub antagonistyczne skojarzone działanie polega na tym, że efekt toksyczny nie może być określony na podstawie toksyczności odrębnych składników. Własne badania toksyczności lotnych produktów rozpadu oksydacyjno-termicznego oleju naftalenowego smoły węglowej wykazały, że głównymi składnikami, decydującymi o toksyczności otrzymanej mieszaniny, są tlenek węgla oraz kwasy karboksylowe. Posiadają one wyższą toksyczność, mimo że w składzie mieszaniny par-gaz-aerazol ich zawartość jest najmniejsza (od 0,9 do 2,7%). Natomiast toksyczność powstałych aldehydów i ketonów oraz pary i aerozolu oleju jest znacznie mniejsza, chociaż zawartość tych produktów w mieszaninie waha się od 55,8 do 8,3%.

Słowa kluczowe: czynniki środowiskowe, toksykologia przemysłowa, skojarzone działanie, rozpad oksydacyjno-termiczny, olej naftalenowy

In industrial toxicology we recognize three basic types of toxic combined effects which influence human health: 1. uniformly when one component can be substituted by another without change in toxicity of the system; 2. independent combined effect when the components are supposed to affect different parts of an organism so that the effects of their influence are related; 3. synergistic or antagonistic influence combined, when toxic effect cannot be defined on the basis of data on toxicity of separate components. The investigations of toxicity in volatile products from oxidizing-thermal disintegration of the naphthalene oil of coal tar were made by the authors and showed that the main components possess toxicity of the mixture obtained. Those are carbon monoxide and carboxylic acids. They have maximum toxicity, despite their content in the vapor-gas-aerosol mixture being the lowest (from 0.9 to 2.7%). However, the toxicity of aldehydes and ketones formed as well as vapor and oil aerosol are considerably lower but the content of these products in the mixture changes within the range of 55.8-8.3%.

Key words: environmental factors, industrial toxicology, co-operative effect, oxidizing-thermal disintegration, naphthalene oil

© Hygeia Public Health 2010, 45(1): 7-16

www.h-ph.pl

Nadesłano: 28.07.2009

Zakwalifikowano do druku: 09.09.2010

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. zw. dr hab. Wiktor Preżdo

Instytut Chemii, UJK, ul. Świętokrzyska 15 G, 25-406 Kielce

tel. (+48-41) 349-70-25, fax (+48-41) 349-70-62

e-mail: victor@pu.kielce.pl

Wstęp

Problem skojarzonego działania czynników środowiskowych ma coraz większe znaczenie, szczególnie w toksykologii, ponieważ człowiek w różnych warunkach pracy i życia naraża się najczęściej na wspólne działanie czynników niekorzystnych dla zdrowia [1, 2]. Wyróżnić można efekty związane zarówno z działaniem kilku substancji toksycznych, jak i z oddziaływaniem substancji szkodliwych w połączeniu z innymi czynnikami (np. szum, wibracje, wysoka lub niska temperatura, różnego rodzaju promieniowania) [3]. Przeanalizujemy tu konkretne przykłady łącznego działania trucizn, a także wartość otrzymanych wyników badań w tym i naszych. Ukazała się drukem

praca zbiorowa na temat skojarzonego działania dwu lub więcej ksenobiotyków [1], w której autorka bardzo szczegółowo opisała rodzaj, dynamikę i mechanizm powstawania interakcji toksykologicznych związków toksycznych w oparciu o dane literaturowe polskich i zachodnich toksykologów bez uwzględnienia materiałów, opublikowanych w języku rosyjskim. Dlatego dany artykuł można traktować jako uzupełnienie tej bardzo dobrej pracy.

Toksyczny efekt działania kilku substancji szkodliwych

Problem skojarzonego działania kilku szkodliwych substancji jest bardzo ważny, zaczynając od

opracowania metod badań eksperymentalnych oraz badań mechanizmów działania toksycznego, do pytań dotyczących prawa sanitarnego. W pierwszej kolejności rozpatrzmy skojarzone jednoczesne działanie na organizm kilku substancji toksycznych. Trzeba bowiem odróżniać takie działanie od oddziaływanie na organizm kolejnych substancji z odstępem czasu.

W toksykologii przemysłowej do oceny skojarzonego działania kilku trucizn stosuje się wiele określeń, uwzględniających wszystkie rodzaje wieloskładnikowych ekspozycji [4-6]. Wyróżnia on trzy podstawowe typy skojarzonego działania substancji toksycznych:

1. Jednorodne skojarzone działanie zakłada, że składniki oddziałują na ten sam układ receptorów w ten sposób, że jeden składnik może być zastąpiony innym bez zmiany toksyczności układu.
2. Niezależne skojarzone działanie polega na tym, że składniki mieszaniny wpływają na różne ogniwa w mechanizmie oddziaływania organizmu i trucizny w taki sposób, iż efekty tych oddziaływań nie są między sobą związane. Jeżeli np. zwierzę ginie, to zachodzi to prawdopodobnie na skutek działania jednego lub drugiego składnika, a nie w wyniku efektu kombinowanego.
3. Synergetyczne lub antagonistyczne skojarzone działanie polega na tym, że efekt toksyczny mieszaniny trucizn nie może być określony na podstawie toksyczności odrębnych składników. Zależy on od oddziaływania badanych toksyn z substratem biologicznym, tzn. od mechanizmu tego oddziaływania, którego w wielu przypadkach nie można ustalić.

Podczas ilościowej oceny toksycznego efektu oddziaływania kilku trucizn celowe jest używanie terminu addytywność. Jeżeli skutek działania równy jest sumie efektów poszczególnych substancji – należy go uważać za addytywny. Jeżeli działanie mieszaniny substancji jest słabsze od tego, co można byłoby oczekiwać wg zasady addytywności, można go zakwalifikować jako „efekt mniejszy od addytywnego”, i odwrotnie, jeżeli działanie mieszaniny jest silniejsze, to można to nazwać „efektem większym od addytywnego”.

Jednokrotne (ostre) działanie trucizn

Najczęściej badany był toksyczny efekt skojarzonego działania kilku trucizn (przeważnie dwóch) [1, 7]. W pracach [8, 9] przeprowadzono badania skojarzonego działania węglowodorów aromatycznych: benzenu i toluenu, toluenu i ksylenów, benzenu i ksylenów. Addytywny efekt obserwowany był na szczurach białych w warunkach doustnego wprowadzenia trucizn, a na myszach – przy działaniu inhalacyjnym. W niektórych kombinacjach zaobserwowano zarówno większe niż addytywny, jak i mniejsze niż addytywny efekty. Autorzy doszli do wniosku, że

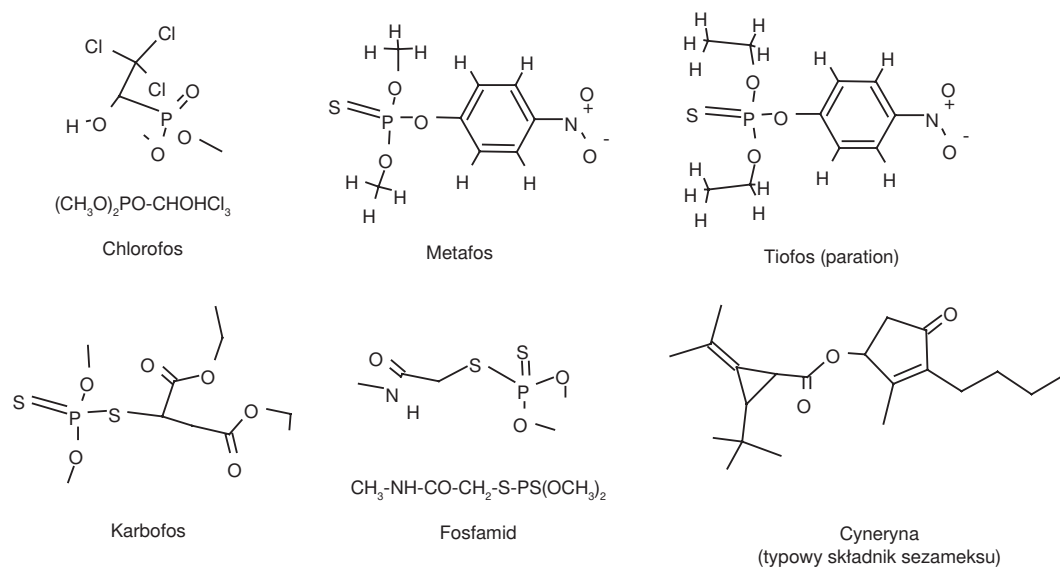
wspólne działanie węglowodorów, posiadających właściwości narkotyczne, prowadzi najczęściej do efektu addytywnego. Na przykład, addytywny efekt obserwowano podczas oddziaływania: styrenu, benzenu i nekalu w eksperymentach na białych szczurach i rybach; benzenu i acetonu – na gołębiach; α -metylostyrenu i acetofenonu – na białych szczurach i myszach; tetrachloropropanu, tetrachloropentanu i tetrachloroheptanu – na białych szczurach i świnkach morskich.

Jednak addytywny efekt był obserwowany nie tylko dla substancji o działaniu narkotycznym [10]. Bardzo często obserwowano ten efekt wobec gazów drażniących: chloru i tlenków azotu, tlenków azotu i gazu zawierającego SO_2 ; tego ostatniego i aerozolu kwasu siarkowego; bezwodnika maleinowego i dwuwinyli. Wszystkie wymienione układy binarne działały na zasadzie efektu addytywnego [11]. Sumowanie efektów toksycznych podczas wspólnego działania zarejestrowano również dla chlorofosu i tiofosu, chlorofosu i fosfamidu (ryc. 1), a także wobec innych związków fosforoorganicznych [12, 13].

Najczęściej spotykane są podane przykłady efektów toksycznych jako addytywnych podczas jednokrotnego (ostrego) skojarzonego działania. Takie przypadki są najbardziej łatwe do analizy i jakościowej oceny stopnia niebezpieczeństwa mieszaniny trucizn, zawartych w niej w różnych proporcjach. Jednak w praktyce toksykologów mają do czynienia również ze związkami, gdzie toksyczny efekt których jest większy niż addytywny [14].

Mechanizmy efektów przekraczających addytywność mogą być różne. Najbardziej oczywistą przyczyną może być hamowanie przez jedną substancję biotransformacji innej, np. układu enzymatycznego, który jest odpowiedzialny za jej detoksykację [15]. Wiadomo np. że uretan wzmacnia działanie ezeryny z powodu hamowania działania cholinoesterazy. Skojarzone działanie histaminy z hydroksylaminą, aminoguanidyną, kadaweryną, guanidyną jest wzmocnione w związku z hamowaniem diaminooksydazy przez wymienione związki [16]. Podczas skojarzonego działania związków fosforoorganicznych obserwowano zwiększenie toksycznego efektu w wyniku hamowania działania esterazy cholinowej przez jedną substancję, w skutek czego następowało hamowanie detoksykacji innej. Chlorofos i karbofos, chlorofos i metafos, karbofos i tiofos, sezameks i winylofosforan podczas ich skojarzonego działania wywołują efekty większe od addytywnych [17].

Najbardziej zbadanym w toksykologii przemysłowej jest efekt wywołany skojarzonym działaniem tlenu węgla z innymi związkami toksycznymi. Tlenek węgla wchłania się do organizmu głównie z dróg oddechowych. Bardzo liczne badania toksykody-

**Mieszanki o efekcie addytywnym:**

Chlorofos + Tiofos; Chlorofos + Fosfamid

Mieszanki o efekcie większym niż addytywny:

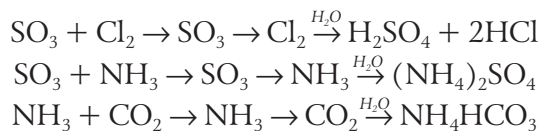
Chlorofos + Karbofos; Chlorofos + Metafos; Karbofos + Tiofos; Sezameks + Winylofosforan

Rys. 1. Przykłady mieszanin substancji toksycznych na podstawie związków fosforoorganicznych, wspólne działanie których wywołuje efekt addytywny lub większy od addytywnego. Wzory strukturalne substancje podano po optymalizacji geometrii cząsteczek

Fig. 1. Example of toxic substance mixtures on the basis of phospho-organic components causing combined additive or higher effect. The structural substance patterns were completed after the optimization of the particle geometry

namicznych właściwości CO wykazały fakt niedotlenienia organizmu wskutek wiązania się tlenku węgla z hemoglobina z utworzeniem karboksyhemoglobiny [18]. Większy od addytywnego jest efekt skojarzonego działania CO z $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$, tlenku węgla z adrenaliną, tlenku węgla z cyjankami, CO z $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ obserwowany jako zwiększenie stężenia karboksyhemoglobiny we krwi w obecności tych związków [9].

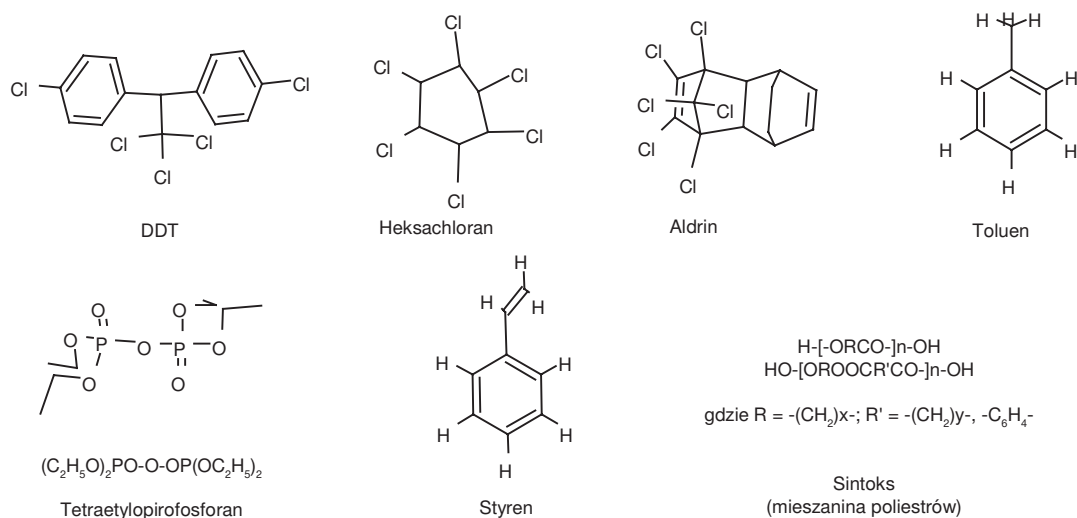
W toksykologii spotykane są również przypadki, kiedy efekt skojarzonego działania toksycznego okazuje się mniejszym od oczekiwanego addytywnego. Działanie takie wykazują np. bezwodnik siarkowy razem z chlorem, bezwodnik siarkowy i amoniak, amoniak i ditlenek węgla i szereg innych. Przyczyną tego są reakcje chemiczne między tymi składnikami mieszaniny, w wyniku których powstają związki mało toksyczne. Oddziaływanie mniej toksyczne od addytywnego może mieć inny mechanizm – fizjologiczny. Jako przykład można przytoczyć środki nasenne i wzbudzające układ nerwowy, podnoszące i obniżające ciśnienie tętnicze. Niektóre chlorowcopochodne węglowodorów podczas skojarzonego działania ze związkami fosforoorganicznymi wywołują efekt mniejszy od addytywnego (np. aldrin i paration, aldrin i tetraetylopirofosforan) [13]. W szczególności można wymienić tu związki, produkty hydrolizy których są mniej toksyczne, niż substancja wejściowa:



Badanie mechanizmów osłabienia efektów podczas skojarzonego działania różnych związków jest ważne dla opracowania metod leczenia za pomocą intoksykacji. Na przykład znajomość mechanizmów konkurencji w organizmie alkoholi metylowego i etylowego pozwoliło opracować sposób leczenia zatrucia metanolem wprowadzając do zatrutego organizmu etanol [19], jak również i zatrucia etylenoglikolem [20].

Mniej niż addytywny efekt znany jest dla skojarzonego działania dużej ilości szkodliwych substancji (ryc. 2): tlenków azotu i bezwodnika siarczkowego, mieszaniny DDT i heksachloranu z sitoksem, ekatryną, parationem, dimetyloformamidem i kwasu mrówkowego, metanu i tlenku węgla, styrenu i formaldehydu, tlenku węgla i toluenu. Jednak mechanizm osłabienia działania większości połączeń w wielu przypadkach nie został jeszcze zbadany.

Oczywiście, że dane otrzymane z eksperymentów o jednokrotnym, ostrym działaniu mieszanin substancji szkodliwych mają z reguły znaczenie dla oceny stopnia zagrożenia i prognozy narażenia ludzi



Mniej niż addytywny efekt toksyczny wywołują:

Aldrin + paration (tiofos, Rys.1); Aldrin + Tetraetylopirofosforan.

$N_2O_y + SO_2$; tlenki azotu + bezwodnik siarkowy.

DDT + heksachloran + paration;

DDT + heksachloran + dimetyloformamid;

DDT + heksachloran + kwas mrówkowy;

DDT + heksachloran + sintoks;

$CH_4 + CO$: metan + tlenek węgla;

Styren + formaldehyd

Tlenek węgla + styren

Rys. 2. Przykłady mieszanin substancji toksycznych, wspólne działanie których wywołuje efekt mniej niż addytywny. Wzory strukturalne substancje podano po optyalizacji geometrii cząsteczek.

Fig. 2. Examples of toxic substance mixtures, combined activity of which causes less than additive effect. The structural substance patterns were completed after the optimization of the particle geometry.

w sytuacjach awaryjnych. Dla oceny higienicznych aspektów i długotrwałych oddziaływań małych dawek i niskich stężeń ważniejsze są wyniki eksperymentów, badających stany zatruc przewlekłych [21].

Przewlekłe działanie toksyn

Skomplikowany charakter, duża pracochłonność i długotrwałość badań przewlekłego działania toksyn, jak również trudności w analizie otrzymanych wyników, są przyczyną niedużej ilości takich badań w porównaniu z badaniami jednokrotnego (ostrego) działania.

Rozpatrzmy najpierw przypadki, w których obserwowany był efekt addytywny. Obserwowano go np. podczas skojarzonego działania tlenku węgla i freonu-12, tlenku węgla i trójetyloaminy. W obu przypadkach eksperyment trwał 40 dób w sposób ciągły. Stężenia substancji szkodliwych trzymano na poziomach bliskich do NDS [9].

Jeszcze jeden przykład addytywnego efektu dotyczy jednoczesnego działania czterech substancji: aniliny, furfurołu, epichlorohydryny i tlenku węgla [17]. W warunkach ciągłego eksperymentu, który trwał 90 dób, addytywny efekt obserwowano podczas działania mieszaniny wymienionych substancji na poziomie NDS. Jeden z wniosków autora brzmi:

„...najbardziej celowe badania wspólnego działania o charakterze przewlekłym należy przeprowadzać na poziomie aktualnych dawek trucizn. Wniosek ten ma duże znaczenie praktyczne”.

Większe niż addytywne działanie trucizn przemysłowych podczas ich skojarzonego oddziaływania na organizm w warunkach badań stanu przewlekłego obserwowano rzadko. Efekt taki był obserwowany np. podczas skojarzonego działania dialkilofenylofosforanów, dibutyloftalanu i polichloroku winylu na poziomie NDS. Podobny efekt obserwowano w eksperymencie przewlekłym podczas badania mieszaniny DDT i etanolu, związków zawierających Cd, Cr, Ni i Pb [22], Mn i F. Taki sam efekt większy od addytywnego otrzymywano podczas systematycznego długotrwałego wprowadzenia do żołądka szczurów heksachlorocykloheksanu i DDT, serwiny i butafosu.

Efekt większy od addytywnego zarejestrowany został po 60 dobach ciągłego eksperymentu oddziaływania czterech substancji: furfurołu, aniliny, epichlorohydryny i tlenku węgla [9]. Zwiększenie toksyczności zanotowano podczas skojarzonego przewlekłego działania tlenku węgla i tlenków azotu (200 i 104 doby, po 5-6 godzin zatrucia 6 razy w tygodniu, oraz ciągłym oddziaływaniu w okresie 85 dób), etanolu i arsenu, etanolu i tiuramu, ozonu i aerozolu kwasu siarkowego [20].

W tabeli I umieszczono dane otrzymane w Laboratorium Katedry Chemii Analitycznej Politechniki Charkowskiej przez jednego z autorów tej publikacji, dotyczące wzmocnienia kancerogennej aktywności podczas wspólnego działania hydrazobenzenu i siarczianu benzydyny. Wniosek o prawdopodobieństwie zachorowania na nowotwory pęcherza moczowego, na skutek kontaktu robotników z tymi związkami w warunkach ich produkcji, przekazany został do Zakładów Chemicznych w Pierwomajsku (Ukraina).

Tabela I. Wskaźniki intensywności kancerogenezy podczas wspólnego działania hydrazobenzenu i siarczianu benzydyny

Table I. Indices of cancerogenesis intensity during combined activity of hydrazobenzene and benzedrine sulphate

Seria	Substancja	Liczba zwierząt			Odsetek zwierząt z nowotworami	Średni letalny okres rozwoju nowotworów (w dniach)
		Na początku eksperymentu	Które dożyli bez objawów nowotworowych	Z nowotworami		
I	Siarczan benzydyny + hydrazobenzen	50	14	10	71.4	506±14.9
II	Siarczan benzydyny	50	14	5	35.7	599±39.2
III	Hydrazobenzen	50	19	4	21.0	603±44.9
IV	Kontrola	50	36	1	2.6	630

Źródło: opracowanie na podstawie badań własnych

Jeszcze jeden przykład większego niż addytywne oddziaływania, dotyczący długotrwałego oddychania powietrzem zawierającym wspólnie benzynę i dwuchloroetan, był opublikowany w pracy [22]. W wyniku długotrwałych obserwacji stanu zdrowia robotników zakładu wyrobów gumowo-technicznych odnotowano znaczny wzrost wpływu szkodliwych czynników na

funkcję rozrodczą w przypadku skojarzonego działania benzyny i chlorowanych węglowodorów.

Mniej niż addytywne skojarzone toksyczne działanie obserwowano również w tych przypadkach, co i w jednorazowym (ostrym) oddziaływaniu. Dane z tabel II i III świadczą o takim typie oddziaływania [9].

Podobnie jak i w jednorazowych (ostrych) oddziaływaniach mniej niż addytywne działanie w eksperymencie przewlekłym zanotowano podczas skojarzonego działania szeregu innych substancji: gazu siarkowego i ditlenku azotu, mieszaniny DDT i heksachloranu z sintoksem, ekatyną i parationem, ditlenku azotu i czterochloru węgla, tetrachloropentanu i kwasu chloroetanowego, α -naftochinonu i bezwodnika kwasu maleinowego, tlenków azotu i tlenków miedzi [20]. W szczególności tego typu oddziaływania spotykano w sytuacji działania trucizn o małym i bardzo małym stężeniu.

Podczas skojarzonego oddziaływania trucizn wyróżnia się ich kompleksowe działanie. Kompleksowym nazywamy działanie, w którym jady wchodzą do organizmu jednocześnie, ale różnymi drogami (drogami oddechowymi z powietrzem, z wyżywieniem i wodą do żołądka, przez skórę). W związku ze wzrostem zanieczyszczenia środowiska problem ten staje co raz bardziej aktualny. Prace nad badaniem kompleksowego (lub kombinacyjnego [20]) oddziaływania dopiero rozpoczęto [23]. Wyjaśnione zostało działanie formaldehydu podczas jego jednoczesnego wstąpienia do organizmu drogą inhalacyjną i doustną. W przypadku małych stężeń efekt okazał się addytywny. Kolejny przykład dotyczy kompleksowego działania benzenu podczas wchodzenia do organizmu z wodą oraz z powietrzem. Ustalono, że w wysokich stężeniach efekt jest większy od addytywnego. W miarę zmniejszenia stężeń efekt zbliża się do addytywnego.

Tabela II. Skojarzone działanie tlenku węgla i toluenu (ekspozycja 2h)

Table II. Mated activity of carbon monoxide and toluene (exposure of 2h)

Stężenie toluenu, mg/l	Stężenie CO, mg/l	Liczba zwierząt		Śmiertelność, %	Stężenie toluenu, mg/l	Stężenie CO, mg/l	Liczba zwierząt		Śmiertelność, %
		zabitych	wyżyło				zabitych	wyżyło	
46	–	9	1	90	–	3.0	4	6	40
39	–	7	3	70	–	2.6	3	7	30
35	–	6	4	60	–	2.4	3	7	30
31	–	5	5	50	–	1.8	1	9	10
28	–	4	6	40	–	1.7	0	10	0
22	–	3	7	30	45	4.0	10	0	100
15	–	1	9	10	45	2.4	6	4	60
15	–	1	9	10	39	5.0	8	2	80
–	5.6	8	2	80	35	1.8	4	6	40
–	5.0	6	4	60	31	2.6	4	6	40
–	5.0	5	5	50	22	5.6	6	4	60
–	4.5	5	5	50	15	3.0	0	10	0
–	4.0	5	5	50	15	1.75	0	10	0

Źródło: opracowanie własne na podstawie [9]

Tabela III. Skojarzone działanie tlenku węgla i toluenu w czasie ich przewlekłego ciągłego oddziaływania na białe myszy w ciągu 30 dób

Table III. Mated activity of carbon oxide and toluene during their chronic influence on white mice in 30 24-hour periods

Nazwa substancji	Stężenie, mg/l	Zabito	Wyżyło	Śmiertelność, %
Kontrola		0	25	0
Tlenek węgla	0.05	1	24	4
Toluen	0.6	24	1	96
Tlenek węgla + toluen	0,05+0,6	13	12	52

Źródło: opracowanie własne na podstawie [9]

Toksyczne efekty podczas oddziaływania mieszanin para-gaz-aerosol

Wiadomo, że powietrze w zakładach pracy jest zanieczyszczone nie jednym, a kilkoma szkodliwymi substancjami. W większości przypadków na skutek stałych procesów technologicznych obserwuje się stały skład szkodliwych mieszanin. Na przykład, podczas produkcji chlorku winylu zarówno w stadium syntezy jak i rektyfikacji, do powietrza trafiają dwuchloroetan, metanol, chlorek winylu, a podczas produkcji freonów na wszystkich stadiach powietrze zanieczyszcza się chlorkiem i fluorkiem wodoru oraz związkami fluoro-organicznymi.

Na podstawie tych badań poddano klasyfikacji najczęściej spotykane mieszaniny substancji. Wyróżniono cztery grupy mieszanin: 1. zawierające wejściowe, przejściowe oraz końcowe produkty cyklu produkcyjnego; 2. substancje stanowiące domieszki do surowca (które z reguły nie biorą udziału w procesie technologicznym), a także produkty uboczne procesu; 3. mieszaniny jednorodnych lub zbliżonych składem substancji (np. benzyna, nafta, mieszanina tlenków azotu i in.); 4. mieszaniny substancji powstające w wyniku oksydacyjno-termicznej destrukcji polimerów, olejów, a także rozkładu głównej substancji produkcyjnej oraz mieszaniny, powstające w procesie reakcji chemicznych w powietrzu.

Podstawą zaproponowanej klasyfikacji jest ogólne podejście do każdej z tych grup w celu higienicznej reglamentacji zawartości tych mieszanin w powietrzu pomieszczeń produkcyjnych. Wiarygodność tej klasyfikacji zależy od wiedzy o charakterze kompleksowego działania jakiegokolwiek mieszaniny para-powietrze i para-gaz-aerosol.

Własne badania toksyczności lotnych produktów rozpadu oksydacyjno-termicznego oleju naftalenowego smoły węglowej (tab. IV) wykazały, że głównymi składnikami, decydującymi o toksyczności otrzymanej mieszaniny, są: tlenek węgla oraz kwasy karboksylowe. Przypisano im odpowiednio rangę 1. i 2. w drugiej kolumnie tabeli, mimo że w składzie mieszaniny par-gaz-aerosol ich zawartość jest najmniejsza (od 0,9% do 2,7%). Natomiast toksyczność powstałych aldehydów i ketonów oraz pary i aeroszolu oleju jest

znacznie mniejsza, chociaż zawartość tych produktów w mieszaninie waha się od 55,8% do 8,3%.

Tabela IV. Produkty lotne oksydacyjno-termicznego rozkładu oleju naftalenowego (w temperaturze 250°C)

Table IV. Volatile products of oxidizing-thermal disintegration of naphthalene oil (in temp. of 250°C)

Składnik mieszaniny	Miejsce wg absolutnej wielkości współczynnika regresji	Zawartość składnika w mieszaninie:	
		w procentach wagowych (%)	ranga
Tlenek węgla	1	1.1-2.7	5
Kwasy karboksylowe w przeliczeniu na kwas octowy	2	0.9-1.7	6
Aldehydy w przeliczeniu na formaldehyd	3	8.3-27.4	4
Aeroszole oleju	4	11.5-40.0	2.5
Ketony w przeliczeniu na aceton	5	16.4-55.8	1
Opary oleju	6	11.9-38.6	2.5

Źródło: opracowanie na podstawie własnych danych doświadczalnych

Należy podkreślić, iż decydującą rolę tlenku węgla w rozwoju efektów toksycznych w innych układach wykazano podczas badań toksyczności produktów rozkładu oksydacyjno-termicznego kopolimeru etylenu z propylenem, styropianu i innych tworzyw sztucznych.

Analiza danych tab. IV pokazuje, że rola aeroszoli oleju w ocenie działania toksycznego badanej mieszaniny nie jest istotna (wielkość współczynnika regresji {ranga} okazała się najmniejsza). Jednak w szeregu przypadków aeroszole olejów odgrywają dużą rolę w rozwoju efektów toksycznych. Często są one głównymi składnikami mieszanin [9]. Niestety, mechanizm tego zjawiska nie jest do końca znany, chociaż podejmowane są próby jego wyjaśnienia. W pracy [24] badano rolę aeroszoli oleju w powstawaniu efektu toksycznego mieszaniny produktów termicznej destrukcji oleju smarowego na podstawie estrów kwasu adypinowego. W wyniku doświadczeń na szczurach ustalono, że toksyczność mieszaniny w obecności aeroszolu zwiększa się. Zwiększenia tego nie można wytłumaczyć tylko głębokim wnikaniem składników mieszaniny do płuc, jak również procesami sorpcji i desorpcji jądów na powierzchni cząstek aeroszoli. Autorzy proponują w wyjaśnianiu mechanizm zgodnie z którym aeroszole oleju mają bezpośredni wpływ na pograniczną warstwę fosfolipidu respiracyjnego oddziaływanie płuc, co z kolei sprzyja większemu (a nie tylko bardziej głębokiemu) przenikaniu do organizmu badanych mieszanin para-gaz-aeroszol.

Znane są przykłady zmniejszania efektu toksycznego tego typu mieszanin przez aeroszole. Przykłady takich efektów podane są w tabeli V.

W niektórych przypadkach chemicznego i fizycznego oddziaływania między składnikami mieszanin gazowo-aerozolowych mechanizm zmiany toksyczności jest bardzo prosty. Związane to jest głównie z chemicznym oddziaływaniem składników, w wyniku którego powstają związki nietoksyczne, jak np. podczas oddziaływania HCl (gaz) z NaOH (aerozol) powstają sól (NaCl) i woda. W przypadku fizycznego oddziaływania (sorpcji-desorpcji szkodliwych substancji na cząstkach aerozoli) działa reguła: jeżeli aerozol przenika do układu oddechowego głębiej niż drugi składnik mieszaniny, to obserwujemy zwiększenie toksyczności, jeżeli sytuacja jest odwrotna – osłabienie efektu. Jeżeli przenikanie aerozoli badanej mieszaniny jest takie same, jak i drugiego składnika efekt toksyczny jest bez zmian (np. w przypadku kombinacji aerozolu z akroleiną) [25].

Tabela V. Toksyczny efekt mieszanin gaz-aerozol o różnym składzie
Table V. Toxic effect of gas-aerosol mixtures of different composition

Nasilanie się toksycznego efektu	Niezależne działanie składników	Zmniejszenie się efektu toksycznego
SO ₂ + aerozol NaCl	SO ₂ + aerozol	Aerozol oleju
SO ₂ + aerozol [Zn(NH ₄) ₂ (SO ₄) ₃]	(rozmiar cząstek aerozolu ~ 2 μm)	mineralnego + para HNO ₃
SO ₂ + aerozol KCl		
SO ₂ + aerozol MnCl ₂		
SO ₂ + aerozol bakteryjny	Akroleina +	Akroleina + dym
SO ₂ + pył węglowy	aerozol oleju	po spalaniu nafty
SO ₂ + dym po spalaniu nafty	mineralnego	
SO ₂ + NH ₃ + N _x O _y + aerozol H ₂ SO ₄		Kwas solny +
SO ₂ + mgła od H ₂ SO ₄	Akroleina +	aerozol alkalia
SO ₂ + aerozol H ₂ SO ₄	dym po spalaniu	
Ozon + aerozol H ₂ SO ₄	nafty	SO ₂ + aerozol
Dym po spalaniu nafty + mgła od H ₂ SO ₄		alkalia
Ozon + aerozol olejowy	SO ₂ + aerozol	
NO ₂ + aerozol olejowy	NaCl (obserwacje	
Para formaldehydu + aerozol olejowy	na ludziach-ochotnikach)	
Para formaldehydu + aerozol NaCl		
Para formaldehydu + aerozol soli Si	SO ₂ + pył gra-	
Para węglowodorów + aerozol Al ₂ O ₃	fitowy	
Acetaldehyd + dym po spalaniu nafty		
3,4-Benzopiren + sadza kanałowa		
Amoniak + pył węglowy		

Źródło: opracowanie własne na podstawie [9]

Rozwój efektu toksycznego podczas oddziaływania w mieszaninach gaz-aerozol zależy nie tylko od toksyczności składników gazowych, ale również od właściwości aerozoli. W pierwszej kolejności ma tu znaczenie natura aerozoli. Na przykład efekt toksyczny gazu siarkowego w obecności cząstek wysoko dyspersyjnego aerozolu (do 1 μm) KCl i MnCl₂ jest wyższy niż w obecności aerozolu NaCl. Po drugie, uważa się za ważny wskaźnik ilość aerozolu w mieszaninie. Im większe jest stężenie aerozolu tym z reguły bardziej aktywne jest działanie gazów drażniących. Po trzecie, istotny może być stopień dyspersji aerozoli. Im mniejszy jest rozmiar jego cząstek, tym skuteczność działania jest wyższa.

Omówione zagadnienia funkcji aerozoli w rozwoju działania toksycznego mieszanin gaz-aerozol w znacznym stopniu mogą być stosowane dla mieszanin o bardziej skomplikowanym składzie: para-gaz-aerozol. Właściwości chemiczne aerozolu, osobliwości oddziaływań fizyko-chemicznych z pozostałymi składnikami, rozmiar cząstek i stężenie aerozolu w badanej kompozycji – wszystko to są czynniki w sposób istotny wpływające na charakter i objawy efektu toksycznego.

Jest oczywiste, że kwestia wpływu aerozolu na toksyczność mieszaniny – to tylko jedna strona problemu. Druga zaś polega na wyjaśnieniu wpływu składników gazowych na działanie toksyczne aerozoli. Ten problem zbadany jest w znacznie mniejszym stopniu. Najwięcej zbadano role niektórych gazów w rozwoju krzemicy. Udowodniono, że niektóre substancje przyspieszają rozwój krzemicy [26], a inne gazy hamują jej rozwój. Do gazów przyspieszających należą: gazy strzałowe, gaz siarkowy, gazy odlotowe silników wysokoprężnych, pary rtęci. Przykładem gazów hamujących są tlenki azotu. Ich wdychanie hamuje rozwój krzemicy podczas wprowadzenia pyłu przez drogi oddechowe. Takie właściwości posiada i aerozol tlenku miedzi. Istnieje szereg mieszanin gazowych nie wpływających na ten proces [20].

Efekt toksyczny podczas skojarzonego działania chemicznych i fizycznych czynników środowiska pracy

Oddziaływanie związków toksycznych na organizm człowieka w warunkach pracy bardzo rzadko izolowane jest od wpływu innych niekorzystnych czynników, takich jak wysoka i niska temperatura, podwyższona, a niekiedy obniżona wilgotność, wibracje i szum, różnego rodzaju napromieniowania itp. Efekt skojarzonego działania szkodliwych substancji z innymi czynnikami może być zupełnie inny, niż podczas izolowanego działania tego lub innego czynnika.

Czynnik temperaturowy. Ogólny wniosek, który można wysunąć z analizy danych dotyczących skojarzonego działania trucizn przemysłowych i wysokiej temperatury, jest następujący: jednoczesne działanie szkodliwych substancji i podwyższonej temperatury z reguły zarówno nasila się jak i przyspiesza rozwój efektu toksycznego. Ale nie zawsze. Na przykład, jednoczesne oddziaływanie pyłu kwarcowego i podwyższonej temperatury (30-32°C w doświadczeniach na królikach i 38-40°C w eksperymentach na szczurach) charakteryzuje się osłabieniem rozwoju krzemicy [26]. Dla szeregu substancji nie obserwowano nasilania toksycznego efektu. Na przykład, nie obserwowano nasilania toksyczności aniliny podczas podwyższenia temperatury (35, 40, 45 i 50°C) w doświadczeniach z psami, chociaż ze szczurami toksyczność w tych samych warunkach zwiększała się.

Należy podkreślić, że objawy toksycznego efektu podczas skojarzonego działania z podwyższoną temperaturą zależą od wielu przyczyn: stopnia podwyższenia temperatury, od gatunku badanych zwierząt, sposobu wprowadzenia jadu do organizmu, długości i reżimu dostarczania jadu, stężenia lub dawki jadu. Na przykład, ustalono, że dostarczanie CO w stężeniach 0,23, 0,75 i 1,5 mg/l w ciągu godziny z jednoczesnym podwyższeniem temperatury morskim świnkom i królikom doprowadziło do osłabienia toksycznego efektu CO. Jednak działanie tego jadu o stężeniu bardziej wysokim (2-8 mg/l) w tej samej temperaturze, w eksperymencie ze szczurami i królikami charakteryzowało się znacznym nasileniem toksycznego efektu [9].

Rozpatrując problem skojarzonego działania trucizn przemysłowych oraz podwyższonej temperatury powietrza trzeba pamiętać, że „czynnik temperaturowy” w mechanizmie rozwoju efektu toksycznego związany jest głównie ze zmianą stanu funkcyjnego organizmu – z naruszeniem termoregulacji, utratą wody, zwiększeniem częstotliwości oddechu, przyspieszeniem krwioobiegu oraz z przyspieszeniem większości procesów biochemicznych i procesów przemiany materii [27]. Zwiększenie częstotliwości oddechu i przyspieszenie krwioobiegu prowadzi do większego wchłaniania jadu do organizmu w tym samym czasie. Oznacza to, że działanie trucizny wpływa, z jednej strony, na zmieniony organizm, z drugiej zaś strony, oddziaływanie organizmu i jadu z reguły obniża odporność na działanie wysokiej temperatury, zakłóca termoregulację. Tak, więc jednoczesne oddziaływanie na organizm szkodliwych substancji i podwyższonej temperatury środowiska prowadzi do sumowania ich efektów biologicznych, powodując „syndrom wzajemnego obciążenia” [28]. Oczywiście, syndrom ten rozwija się tylko w określonych warunkach – dość wysokiej temperatury środowiska, zdolnej zmienić stan organizmu, oraz przy stężeniu lub dawce jadu, która może wywołać te czy inne zmiany. Szczegółowo rola czynnika temperaturowego została opisana w pracy [9].

Problem skojarzonego działania związków toksycznych i obniżonej temperatury środowiska zbadany jest w mniejszym stopniu. Uogólnienie, którego można dokonać na podstawie analizy danych brzmi: obniżenie temperatury w większości przypadków prowadzi do nasilenia efektu toksycznego. Ten wniosek nasuwa się po analizie danych dotyczących CO, benzyny, benzenu, dwusiarczku węgla, trichloroetyleny, aniliny, tlenków azotu. Jednak, jak i w przypadku działania wysokiej temperatury, wniosek ten jest prawdziwy nie dla wszystkich poziomów obniżonej temperatury. Wobec szeregu jądów przemysłowych znane są diapazony temperatury, dla których charakterystyczny jest efekt osłabienia, a nie nasilenia efektu toksycznego. Dla benzyny obserwowano to w granicach 21-10°C, dla chlorofosu przy

12°C, tlenków azotu w granicach 22-15°C. Należy przy tym pamiętać, że i dla niskich temperatur mają znaczenie stężenie i dawka substancji szkodliwej, długość działania jadu, reżym oddziaływania itp.

Zwiększona wilgotność powietrza. Badania poświęcone działaniu trucizn przemysłowych w warunkach podwyższonej wilgotności powietrza nie były prowadzone do tej pory na szeroką skalę. W niektórych przypadkach rezultat skojarzonego działania tych czynników może być przewidywany nawet bez prowadzenia toksykologicznych eksperymentów na zwierzętach. Chodzi tu o trucizny, które – oddziałując z wilgocią powietrza – reagują z wodą chemicznie. Na przykład, drażniący efekt tlenków azotu nasila się wskutek utworzenia kropelek kwasów azotowego i azotawego. Toksyczność niektórych związków zawierających chlor zmienia się na skutek hydrolizy tych związków z utworzeniem kwasu solnego.

Dla substancji nie reagujących z wodą mechanizm skojarzonego działania jest złożony i słabo zbadany. W szeregu przypadków podwyższona wilgotność powietrza, zakłócając przekazywanie ciepła, może sprzyjać przegrzaniu organizmu i zwiększeniu jego uczulenia na działanie trucizn [9].

Ciśnienie barometryczne. Kwestia ta ma duże znaczenie w związku z realizacją programów badań oceanograficznych i zagospodarowaniem szelfu kontynentalnego, a również intensywnym rozwojem awiacji i opanowaniem przestrzeni kosmicznej.

Wpływ obniżonego ciśnienia na toksyczność substancji opisany jest w literaturze w związku z badaniem zjawiska hipoksji, natomiast przykładów, opisujących wpływ podwyższonego ciśnienia barometrycznego na działanie agentów toksycznych, jest mało. Można z nich wnioskować, że podwyższone ciśnienie barometryczne (hiperbaria), wywołujące ostre zmiany funkcji fizjologicznych organizmów żywych, nie może nie mieć wpływu na efekt oddziaływania organizmu z trucizną. Powinien w jakimś stopniu pojawić się „syndrom wzajemnego obciążenia”. Do tej pory nikt nie kwestionował możliwości osłabienia toksycznego efektu podczas wzrostu ciśnienia barometrycznego.

Hipoksja. Ustalono, że działanie takich jądów jak tlenek węgla, etanol, benzen, tlenki azotu, czterochlorek węgla w warunkach hipoksji znacznie wzrasta (badania na zwierzętach). Ciekawy naturalny eksperyment przeprowadzono na szczurach i myszach wysoko w górach (3640 m nad poziomem morza) [29]. Okazało się, że toksyczność i stopień kumulacji badanych substancji zwiększa się tam w porównaniu z warunkami równinnymi. Prawdopodobnie, wprowadzenie pestycydów przy niedoborze tlenu nasila hipoksję. Są, jednak i przykłady osłabienia toksycznego działania na tle obniżonego ciśnienia barometrycznego, np. dla ditlenku azotu i ozonu [9].

Szum i wibracja. Szum wytwarzany podczas produkcji nasila efekt toksyczny. Udowodniono to na przykładach tlenku węgla, styrenu, alkiloazotanów, gazu krakowego, gazów naftowych, aerozolu kwasu borowego i innych związków. Większość badaczy [28, 2] stwierdziła, że normy zawartości szkodliwych substancji w powietrzu pomieszczeń produkcyjnych, jak i dopuszczalny poziom szumu w warunkach ich wspólnego działania, powinny być bardziej „sztywne”. Analogiczne stwierdzenie dotyczy wibracji. Chociaż jej wpływ na rozwój toksycznego działania szkodliwych substancji zbadano w mniejszym stopniu, niż wpływ szumu, w opinii większości badaczy wibracje nasilają efekt toksyczny. Dane o tym dotyczące pyłu kobaltu, silikonowego pyłu, dichloroetanu, tlenku węgla, lotnych składników smół epoksydowych i innych substancji podano w pracy [9].

Ultradźwięki. Skojarzone działanie szkodliwych substancji i ultradźwięków badano do tej pory w stopniu niewystarczającym. Zbadano wspólne działanie ultradźwięków i etanolu, spotykane często w różnych branżach przemysłu (chemiczne czyszczenie detali). Wyniki były jednoznaczne – wspólne działanie etanolu i ultradźwięków (intensywność 130 i 100 dB i częstotliwość 50 i 54 kHz, odpowiednio) okazało bardziej negatywny wpływ na stan centralnego układu nerwowego, niż izolowane działanie każdego z czynników osobno. Po obniżeniu intensywności ultradźwięków (na 15 dB na drodze ekranowania korpusu szczurów) działanie etanolu w tymże stężeniu ($0,9 \pm 0,04$ mg/l) nie powodowało zmian, obserwowanych wcześniej. Otrzymane wyniki badań [9] są potwierdzeniem podanego wyżej stwierdzenia, że „syndrom wzajemnego obciążenia” fizycznego i chemicznego czynników może wystąpić tylko w przypadku, kiedy biologiczne działanie jednego z nich prowadzi do zmiany reaktywności organizmu.

Energia promienista. O skojarzonym działaniu trucizn przemysłowych i energii promienistej też wiadomo niewiele [3]. Istnieją dane o tym, że promieniowanie UV obniża wrażliwość białych myszy na alkohol na skutek nasilania procesów utleniania w organizmie i szybszego unieszkodliwiania jadu.

Znany jest fakt zmniejszenia efektu toksycznego tlenku węgla podczas naświetlania promieniami UV. Przyczyną tego zjawiska jest przyspieszenie dysocjacji karboksyhemoglobiny oraz szybkie w tych warunkach wydalanie tlenku węgla z organizmu [9].

Gabowicz i wsp. [31] zbadali osobliwości depozycji ołowiu w organizmie przy różnych reżimach naświetlania promieniami UV. Okazało się, że dostarczanie szczurom ołowiu w warunkach deficytu promieni UV, powoduje zwiększenie jego zawartości w tkance kostnej o $2-2,5 \times$ przy dawce 2 mg/kg i więcej niż w $10 \times$ przy dawce 20 mg/kg, $2-4 \times$ zwiększyła się

zawartość ołowiu w śledzieniu, płucach i sercu, $1,1-2 \times$ – w wątrobie, mózgu, mięśniach szkieletowych. Podczas skojarzonego działania ołowiu i promieniowania UV obserwowano zmniejszenie kumulacji ołowiu w organach i tkankach i bardziej intensywne wydalanie go w moczu i fekaliami. W kościach napromieniowanych zwierząt zawartość ołowiu była 2-krotnie mniejsza, niż u szczurów, które nie pobierały promieniowania UV. Znacznie mniejszą zawartość ołowiu stwierdzono również w zębach, śledzionie, płucach, mózgu.

W innej pracy Gabowicza i wsp. [32] zbadano odporność organizmu na heksachlorobenzen przy różnych temperaturach powietrza i poziomach promieniowania UV. Okazało się, że odporność organizmu na badaną truciznę obniża się przy słabym napromieniowaniu UV, przegrzaniu, jak również w połączeniu tych czynników. Promieniowanie UV w dawce bliskiej optymalnej ($400 \mu\text{er}/\text{cm}^2$) zwiększa odporność organizmu na heksachlorobenzen. Jednak wyższe dawki obniżają odporność na tą truciznę.

Problem skojarzonego działania promieniowania UV i związków toksycznych ma ogromne znaczenie – nie tylko w toksykologii przemysłowej. Zanieczyszczenie atmosfery dużych miast różnymi niekorzystnymi związkami potęguje się przy wysokich temperaturach powietrza, które zmniejszają osłaniający efekt promieniowania UV.

Radiacja jonizująca. Skojarzone działanie substancji szkodliwych i radiacji jonizującej – to bardzo aktualny problem [3]. Cały rozdział książki [33] poświęcony jest owym zagadnieniom. Dlatego rozpatrzmy tylko niektóre aspekty tego problemu. Przede wszystkim odnotujmy, że dane faktyczne dotyczą tylko ostrych, jednokrotnych przypadków. Na przykład ustalono, że ostre działanie trucizn – powodujące w organizmie rozwój hipoksji, oraz jednoczesne lub kolejne działanie radiacji jonizującej – prowadzi do osłabienia poziomu porażenia radiacyjnego. Taki efekt jest charakterystyczny dla tlenku węgla, azotynu sodu, aniliny i jej pochodnych, cyjanków, nitryli, azydów i innych substancji.

Odwrotnie, jednoczesne z radiacją działanie szkodliwych substancji z grupy wodorosiarczków prowadzi do nasilania efektu radiobiologicznego. Do radiosensybilizatorów można zaliczyć rtęć i jej związki, nadtlenek metyloetyloketonu, formaldehyd, kwas akrylowy i szereg innych związków, cząsteczki których zawierają podwójne wiązanie.

Wnioski

W zależności od właściwości fizykochemicznych trucizn, miejsca ich wprowadzenia do organizmu, mechanizmu oddziaływania, możliwe są trzy stopnie skojarzonego działania: 1. addytywne, 2. większe niż addytywne i 3. słabsze od addytywne.

Efekt toksyczny jest rezultatem relacji między organizmem, trucizną i warunkami środowiska, w których to oddziaływanie ma miejsce. Każdy z tych trzech składników jest skomplikowany i niestały – zarówno jakościowo, jak i ilościowo. Dlatego też po otrzymaniu informacji o efekcie toksycznym, o jakościowej swoistości jego objaw i ilościowych charakterystykach, zawsze należy rozpatrywać go nie w sensie absolutnym, jednoznacznym, a tylko z punktu widzenia prawdopodobieństwa.

Trzeba zawsze pamiętać, że istnieje ryzyko utraty zdrowia wskutek narażenia na toksyczne substancje i inne czynniki środowiskowe. Ryzyko zawodowe – wg UE – jest to: „Oczekiwana lub rzeczywista częstość występowania (prawdopodobieństwo) określonego szkodliwego efektu zdrowotnego w warunkach narażenia na czynniki chemiczne lub inne, stanowiące zagrożenie dla zdrowia człowieka”.

Piśmiennictwo / References

- Zielińska-Psujka B. Interakcje ksenobiotyków. [w:] Toksykologia współczesna. Seńczuk W (red). PZWL, Warszawa 2006, 154-190.
- Siemiński M. Środowiskowe zagrożenie zdrowia. PWN, Warszawa 2007.
- Seńczuk W (red). Toksykologia współczesna. PZWL, Warszawa 2006.
- Musch A. Toxicity of mixtures. [in:] Toxicology, Principles and Applications. Niesink RJM, de Vries J, Hollinger MA. CRS Press, NY 1996.
- Albert RE. Issues in biochemical applications to risk assessment: How do we predict toxicity of complex mixtures? Environ Health Persp 1987, 76: 185-192.
- Durkin P. The identification and testing of interaction patterns. Toxicol Letters 1995, (79) 25-257.
- Raymond SH (ed). Toxicology of chemical mixtures: Case studies, mechanisms, and novel approaches. Academic Press, San Diego 1994.
- Zielińska-Psujka B, Kowalówka J. The effect of simultaneous inhalation of benzene and toluene and xylenes vapours on elimination of their respective metabolites used as biological markers of exposure. Acta Pol Toxicol 1997, 2: 193-198.
- Кустов ВВ, Тиунов ЛА, Васильев ГА. Совместное действие промышленных ядов. Наука, Москва 1975.
- Preżdo W. Ogólne prawidłowości oddziaływania trucizn na organizm człowieka. Badania Naukowe, Kielce 2004, 13: 57-70.
- Кустов ВВ, Тиунов ЛА. Анализ качества воздуха, содержащего примеси токсических веществ. Гигиена и санитария 1980, 7: 92-93.
- Muller F (ed). Agrochemicals: Composition, Toxicology, Applications. VCH, Weinheim 2000.
- Wysocka-Paruszewska B. Modele doświadczalne i kierunki badań łącznego oddziaływania pestycydów. Bromat Chem Toksykol 1985, 4: 251-257.
- Preżdo W, Nowakowski L. Chemia środowiska. PO, Opole 1995.
- Szutowski MM. Mechanizmy działania toksycznego. [w:] Toksykologia współczesna. Seńczuk W (red). PZWL, Warszawa 2006: 191-207.
- Preżdo W. Podstawy biochemii. WSU, Kielce 2006.
- Debackere M. Basic analytical toxicology. Health Policy 1997, 39: 256-260.
- Seńczuk W. Toksyczność niemetali i ich związków nieorganicznych. [w:] Toksykologia współczesna. Seńczuk W (red). PZWL, Warszawa 2006: 447-499.
- Jodynys-Liebert J. Toksyczność rozpuszczalników. [w:] Toksykologia współczesna. Seńczuk W (red). PZWL, Warszawa 2006: 500-537.
- Толоконцев НА, Филов ВА (ред). Основы промышленной токсикологии. Медицина, Ленинград 1976.
- Gumińska M. Chemiczne substancje toksyczne i ich wpływ na zdrowie człowieka. Ossolineum, Wrocław 1990.
- Al Saleh IA, Al Doush I. Sequential multielement analysis of Cd, Cr, Ni, and Pb in human tissues by inductively coupled plasma spectrometry. Bull Environ Contamination Toxic 2000, 57: 511-516.
- Bernardi F, Marchetti G. Modulation of thrombophilia genes by environmental factors. Pathophysiol Haemostasis Thrombosis 2002, 32: 335-337.
- Литау ВГ, Соловьёв ВИ. Роль масляного аэрозоля в появлении токсического эффекта в смеси летучих продуктов термической деструкции смазочных масел, синтезированных на основе адепиновой кислоты. Гигиена труда 1983, 9: 58-60.
- Тиунов ЛА, Саватеев НА. Некоторые проблемы корабельной токсикологии. Военно-медицинский журнал 1992, 6: 64-66.
- Кацельсон БА, Бабушкина ЛГ, Ельничных ЛН. Влияние высокой температуры на развитие силикоза в эксперименте. Гигиена труда 1987, 3: 14-19.
- Milne AN, Sitarz R, Carvalho R, Carniero F, Offerhaus GJA. Early onset gastric cancer: On the road to unraveling gastric carcinogenesis. Current Mol Medicine 2007, 7: 15-22.
- Фрилянд ИГ. Роль некоторых производственных факторов в появлении и развитии некоторых заболеваний. Наука, Москва 1966.
- Юсупов АМ. Токсическое действие некоторых пестицидов на теплокровные животные в горных условиях. Гигиена и санитария 1975, 8: 96-97.
- Воззоň W. Toksykologia dla chemików. UAM, Poznań 1993.
- Габович РД, Михалик ИА, Мотузков ИН, Швайко ЛИ. Влияние уровня УФ излучения на накопление свинца в организме. Гигиена труда 1973, 3: 9-11.
- Габович РД, Мурашко ВА, Тимошенко ЯГ. Сопrotивляемость организма действию гексахлорбензола в различных сочетаниях температуры воздуха и уровня УФ излучения. Гигиена и санитария 1975, 8: 17-21.
- Sapota A. Szkodliwe działanie promieniowania jonizującego. [w:] Toksykologia współczesna. Seńczuk W (red). PZWL, Warszawa 2006: 829-846.