

2017


Xenobiotics, toxic compounds, mutagens and carcinogens substances. Classification and regulatory challenges. Ksenobiotyki, substancje toksyczne, mutagenne i kancerogenne. Klasyfikacja i aspekty prawne

Zbigniew Dobrzański  
*Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu*

Bogusław Buszewski  
*Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń*

Sebastian Opaliński  
*Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu*

Follow this and additional works at: [https://lib.dr.iastate.edu/abe\\_eng\\_pubs](https://lib.dr.iastate.edu/abe_eng_pubs)

 [Part of the Bioresource and Agricultural Engineering Commons, Environmental Health Commons, and the Toxicology Commons](https://lib.dr.iastate.edu/abe_eng_pubs)

[jacek A. Koziel](mailto:jacek.a.koziel@iastate.edu)  
The complete bibliographic information for this item can be found at [https://lib.dr.iastate.edu/abe\\_eng\\_pubs/1079](https://lib.dr.iastate.edu/abe_eng_pubs/1079). For information on how to cite this item, please visit <http://lib.dr.iastate.edu/howtocite.html>.

---

# Xenobiotics, toxic compounds, mutagens and carcinogens substances. Classification and regulatory challenges. Ksenobiotyki, substancje toksyczne, mutagenne i kancerogenne. Klasyfikacja i aspekty prawne

## **Abstract**

A review, with. 54 refs., of legal aspects of using chem. substances in the environment and foods.

Dokonano przeglądu literatury naukowej i omówiono akty prawne dotyczące ksenobiotyków, substancji toksycznych, mutagennych i kancerogennych. Podano klasyfikacje tych substancji wg ECHA (UE), IARC (WHO) oraz ATSDR i OSHA (USA). Przytoczono liczne akty prawne (dyrektywy, ustawy, rozporządzenia) dotyczące rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, w sprawie wprowadzania klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin chemicznych (CLP). Omówiono problematykę substancji chemicznych, ich mieszanin oraz czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagenym w środowisku pracy w Polsce i USA. Podano informacje na temat substancji niepożądanych w paszach dla zwierząt gospodarskich oraz zanieczyszczeń chemicznych w środkach spożywczych (żywności) z uwzględnieniem prawnych wymogów unijnych (UE). Przedstawiono rolę instytucji kontrolnych w ocenie jakości żywności i środowiska w Polsce oraz w USA (FDA, EPA).

## **Disciplines**

Bioresource and Agricultural Engineering | Environmental Health | Toxicology

## **Comments**

This article is published as Dobrzanski, Zbigniew, Boguslaw Buszewski, Sebastian Opalinski, Roman Kolacz, and Jacek A. Koziel. "Xenobiotics, toxic compounds, mutagens and carcinogens substances. Classification and regulatory challenges. Ksenobiotyki, substancje toksyczne, mutagenne i kancerogenne. Klasyfikacja i aspekty prawne" *Przemysl Chemiczny* 96, no. 1 (2017): 76-84. DOI: [10.15199/62.2017.1.5](https://doi.org/10.15199/62.2017.1.5). Posted with permission.

## ***Xenobiotics, toxic compounds, mutagens and carcinogens substances. Classification and regulatory challenges***

# **Ksenobiotyki, substancje toksyczne, mutagenne i kancerogenne. Klasyfikacja i aspekty prawne**

DOI: 10.15199/62.2017.1.5

**A review, with 54 refs., of legal aspects of using chem. substances in the environment and foods.**

Dokonano przeglądu literatury naukowej i omówiono akty prawne dotyczące ksenobiotyków, substancji toksycznych, mutagennych i kancerogennych. Podano klasyfikacje tych substancji wg ECHA (UE), IARC (WHO) oraz ATSDR i OSHA (USA). Przytoczono liczne akty prawne (dyrektywy, ustawy, rozporządzenia) dotyczące rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, w sprawie wprowadzania klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin chemicznych (CLP). Omówiono problematykę substancji chemicznych, ich mieszanin oraz czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy w Polsce i USA. Podano informacje na temat substancji niepożądanych w paszach dla zwierząt

**gospodarskich oraz zanieczyszczeń chemicznych w środkach spożywczych (żywności) z uwzględnieniem prawnych wymogów unijnych (UE). Przedstawiono rolę instytucji kontrolnych w ocenie jakości żywności i środowiska w Polsce oraz w USA (FDA, EPA).**

Problematyką ksenobiotyków zajmuje się toksykologia, interdyscyplinarna nauka wyodrębniona z takich dziedzin, jak biologia, chemia, medycyna, medycyna weterynaryjna i farmakologia<sup>1-4</sup>). Już w średniowieczu ojciec medycyny nowożytnej Paracelsus zwrócił uwagę na znaczenie dawki i negatywny wpływ substancji obcych dla organizmów żywych. Substancje te mogą wywierać u człowieka i zwierząt negatywne skutki zdrowotne (także śmiertelne) po wchłonięciu ich drogą pokarmową (doustną), oddechową (inhalacyjną) lub po absorpcji i dyfuzji przez skórę (droga dermalna)<sup>2,4</sup>), co przedstawiono na rys. 1.

Terminem „ksenobiotyk” określane jest związek chemiczny występujący w organizmie, którego jednak sam organizm nie produkuje ani też w normalnych warunkach nie przyjmuje z pożywieniem (paszą). Inaczej mówiąc, jest to substancja chemiczna niebędąca naturalnym składnikiem żywego organizmu. Inne nazwy to substancja obca i substancja egzogenna (z greckiego: *xenos* ‘obcy’, *bios* ‘życie’). Definicja ta obejmuje większość substancji toksycznych i leków



Prof. dr hab. Zbigniew DOBRZAŃSKI w roku 1970 ukończył studia na obecnym Wydziale Biologii i Hodowli Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Stopień doktora uzyskał w 1975 r., doktora habilitowanego w 1984 r., a tytuł profesora nauk rolniczych uzyskał w 1991 r. Pracuje w Katedrze Higieny Środowiska i Dobrostanu Zwierząt. Jest członkiem Komitetu Nauk Zootechnicznych i Akwakultury PAN oraz wiceprzewodniczącym Rady Naukowej Instytutu Zootechniki PIB w Krakowie. Specjalność – zoohigiena, chemia środowiska, pasz i żywności.



Prof. dr hab. Bogusław BUSZEWSKI w roku 1982 ukończył studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Marii Skłodowskiej-Curie w Lublinie. W 1986 r. uzyskał stopień doktora nauk na Słowackim Uniwersytecie Technicznym w Bratysławie. Na tej samej uczelni, w 1992 r. obronił pracę habilitacyjną. W 1999 r. uzyskał tytuł profesora nauk chemicznych. Jest kierownikiem Katedry Chemii Środowiska i Bioanalitiky Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, a także Przewodniczącym Komitetu Chemii Analitycznej PAN. Specjalność – chemia środowiska, fizykochemia powierzchni, chemia analityczna, chromatografia i inne metody separacyjne (HPLC, GC, CZE), adsorpcja, przygotowanie próbek.

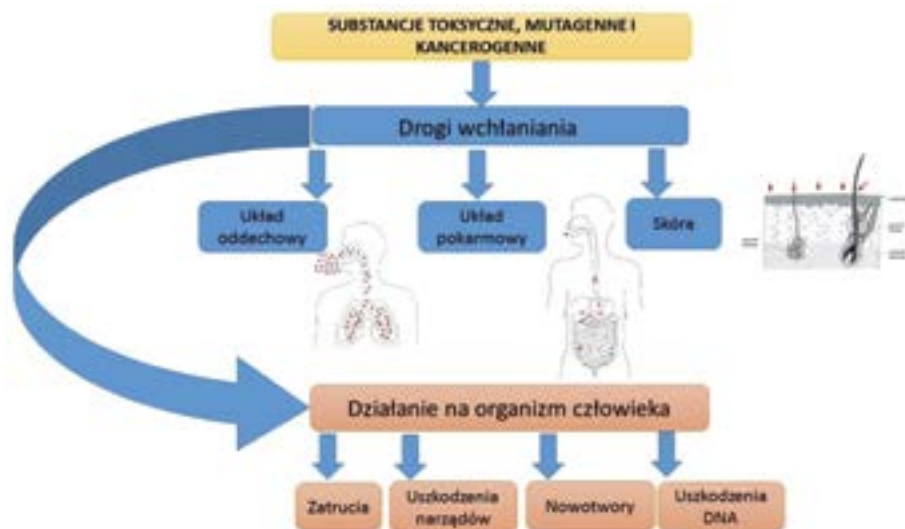


Fig. 1. Effect of toxic, mutagenic and carcinogenic substances on humans

Rys. 1. Działanie substancji toksycznych, mutagennych i kancerogennych na organizm człowieka

(farmaceutyków). Ważną grupę ksenobiotyków stanowią związki chemiczne otrzymane przez człowieka, o strukturze chemicznej niewystępującej w przyrodzie, do których organizmy nie przystosowały się w trakcie wcześniejszej ewolucji. Większość ksenobiotyków ulega jednak w organizmie wielostopniowej biotransformacji (detoksykacja), z wyjątkiem związków silnie polarnych (np. kwas fталowy) lub lotnych (np. eter etylowy)<sup>4-6</sup>.

Ksenobiotyki na ogół nie występują (lub występują rzadko) w środowisku naturalnym lub też zawierają w swej budowie elementy, które nie mogą być syntetyzowane w procesach biochemicznych. Do ksenobiotyków zalicza się też liczne związki chemiczne pochodzenia antropogenicznego, występujące np. w odpadach przemysłowych i komunalnych, powodujące zanieczyszczenie środowiska (polutanty). Istnieją jednak metody zmniejszania zawartości ksenobiotyków w środowisku (np. bioremediacja)<sup>4, 7, 8</sup>.

Do ksenobiotyków należy więc zaliczyć substancje toksyczne (*tox*) oraz te o działaniu mutagennym (*muta*) i karcynogennym (*carc*). Ich klasyfikacja jest trudnym i złożonym problemem, tak pod względem chemicznym, jak i prawnym. Praktycznie bowiem niemal wszystkie związki chemiczne mogą być w odpowiednio dużych dawkach toksyczne, nawet spożywanie w nadmiarze wody destylowanej jest dla człowieka w dłuż-

szym okresie szkodliwe<sup>9</sup>). Dlatego też w celu ilościowej oceny i porównania toksyczności związków chemicznych wprowadzono w USA pojęcie dawki śmiertelnej LD (*lethal dose*). Najczęściej używa się wartości LD<sub>50</sub>. Jest to taka dawka ksenobiotyku, która wywołuje zgon połowy populacji zwierząt doświadczalnych (głównie myszy, szczury, króliki), którym podano daną substancję jednorazowo. Innym parametrem stosowanym dla substancji gazowych dostających się do organizmu drogą oddechową jest stężenie śmiertelne LC (*lethal concentration*). Hodge i Sterner<sup>10</sup> w latach czterdziestych XX w. na podstawie badań toksyczności ostrej na zwierzętach doświadczalnych sklasyfikowali substancje toksyczne, dzieląc je na 6 grup, w zależności od wartości LD<sub>50</sub> (tabela 1).

Doustne dawki LD<sub>50</sub> dla zwierząt doświadczalnych i LC dla człowieka różnych substancji organicznych i nieorganicznych określono prawie 20 lat temu w Szwecji<sup>11</sup>). Przykładowe dane zestawiono w tabeli 2. Istnieją bardzo duże

różnice w toksyczności tych samych substancji dla zwierząt i dla ludzi.

Procedury określania toksyczności związków chemicznych w krajach UE są zawarte w rozporządzeniu<sup>12</sup>). Ustalono definicje dawki nieskutecznej, dawki progowej, średniej dawki śmiertelnej (LD<sub>50</sub>), dawki śmiertelnej bezwzględnej (LD<sub>100</sub>), stężenia śmiertelnego (LC), stężenia śmiertelnego średniego (LC<sub>50</sub>) i stężenia progowego. Na podstawie LD<sub>50</sub> dzieli się substancje chemiczne lub preparaty chemiczne ze względu na ich toksyczność ostrą na bardzo toksyczne (LD<sub>50</sub> ≤ 25 mg/kg), toksyczne (LD<sub>50</sub> ponad 25 do 200 mg/kg) i szkodliwe (LD<sub>50</sub> ponad 200 do 2000 mg/kg).

Table 1. Classification of toxic substances<sup>10</sup>

Tabela. 1. Klasyfikacja substancji toksycznych<sup>10</sup>

Stopień toksyczności	Nazwa	LD <sub>50</sub> , g/kg m.c., droga doustna; szczury	LD <sub>50</sub> , g/kg m.c., droga dermalna; króliki	LD <sub>50</sub> , ppm, droga inhalacyjna; szczury	Prawdopodobna dawka śmiertelna dla dorosłego człowieka, g
1	nadzwyczaj toksyczna	≤0,001	≤0,005	≤10	≈0,065
2	bardzo toksyczna	0,05	0,043	100	4
3	średnio toksyczna	0,5	0,34	1000	30
4	słabo toksyczna	5,0	2,81	10 000	250
5	praktycznie nietoksyczna	15,0	22,6	100 000	1000
6	stosunkowo nieszkodliwa	>15,0	>22,6	>100 000	>1000



Dr hab. inż. Sebastian OPALIŃSKI w roku 2001 ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. W 2016 r. uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk rolniczych w zakresie zootechniki. Jest adiunktem w Katedrze Higieny Środowiska i Dobrostanu Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Specjalność – chemia środowiska i ekotoksykologia.

\* Autor do korespondencji:

Katedra Higieny Środowiska i Dobrostanu Zwierząt, Wydział Biologii i Hodowli Zwierząt, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. Chelmońskiego 38C, 51-630 Wrocław, tel.: (71) 320-58-65, fax: (71) 320-58-66, e-mail: sebastian.opalinski@up.wroc.pl



Prof. dr hab. Roman KOŁACZ w roku 1973 ukończył studia na Wydziale Weterynaryjnym Akademii Rolniczej we Wrocławiu. Stopień doktora uzyskał w 1977 r., doktora habilitowanego w 1985 r., a tytuł profesora nauk rolniczych uzyskał w 1995 r. Jest profesorem zwyczajnym w Katedrze Higieny Środowiska i Dobrostanu Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Specjalność – ekotoksykologia i dobrostan zwierząt.



Table 2. Values of LD<sub>50</sub> for experimental animals and lethal doses (LC) for humans of chosen chemical substances, oral intake<sup>(1)</sup>, µmol/kg, authors' own modification

Tabela 2. Zakres LD<sub>50</sub> dla zwierząt doświadczalnych oraz średnia dawka śmiertelna (LC) dla człowieka wybranych substancji chemicznych, po-branie doustne<sup>(1)</sup>, µmol/kg (modyfikacja własna)

Substancja	LD <sub>50</sub> szczur,	LD <sub>50</sub> mysz,	LC człowiek,
Paracetamol	15 889	2 235	1 795
Siarczan żelaza	2 100	4 477	3 581
Glikol etylenowy	75 684	88 567	25 305
Etanol	153 145	74 837	102 262
Chlorek sodu	51 370	68 493	39 139
Ksylen	40 950	19 953	8 475
Cyjanek potasu	77	131	44
Siarczan miedzi	1880	2012	1164
Warfaryna	5	10	347
Chloroform	7605	302	8375
Azotan baru	1358	1016	142
5-Chlorofenol	101	105	107
Chloramfenikol	7 735	4 641	884
Siarczan amfetaminy	149	65	54
Siarczan atropiny	864	674	2,5

W Helsinkach na potrzeby krajów UE od 2007 r. działa Europejska Agencja Chemikaliów ECHA (European Chemicals Agency)<sup>(3)</sup>, która staje się czołowym organem regulacyjnym w Europie w zakresie bezpiecznego stosowania chemikaliów, a także środków biobójczych. ECHA zatrudnia ponad 600 pracowników z 28 państw europejskich i współpracuje z ponad 100 akredytowanymi organizacjami z całej UE. Ponadto Agencja wdraża najnowsze unijne dyrektywy dotyczące chemikaliów oraz pomaga przedsiębiorstwom w dostosowaniu się do szczegółowych przepisów UE dotyczących chemikaliów, w tym substancji toksycznych, mutagennych i rakotwórczych. Najważniejsze z nich to unijne rozporządzenia REACH<sup>(4)</sup> i CLP<sup>(5)</sup>. Rozporządzenie CLP dostosowuje wcześniejsze przepisy UE do Globalnie Zharmonizowanego Systemu Klasyfikacji i Oznakowania Chemikaliów GHS (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*), opracowanego przez ONZ i służącego do wykrywania niebezpiecznych substancji chemicznych i informowania

użytkowników o wiążących się z nimi zagrożeniach. GHS został przyjęty przez wiele państw z całego świata i jest obecnie wykorzystywany jako podstawa przy opracowywaniu międzynarodowych i krajowych regulacji w zakresie dystrybucji i transportu materiałów niebezpiecznych.

Zgodnie z przepisami zawartymi w CLP<sup>(5)</sup> substancje i mieszaniny, ze względu na zagrożenia wynikające z właściwości fizyczno-chemicznych, dzieli się na wiele kategorii, klas i podklas, ale dla człowieka najważniejsze są te, które stanowią zagrożenie dla jego zdrowia. Schematycznie ujęto to na rys. 2, ale właściwe jest skoncentrowanie się jedynie na substancjach o właściwościach *tox-muta-carc*.

**Toksyczność ostra** oznacza ogólnie niekorzystne skutki występujące po podaniu drogą pokarmową lub po naniesieniu na skórę jednej dawki substancji bądź mieszaniny lub też kilku dawek w czasie 24 h, ewentualnie po narażeniu inhalacyjnym trwającym 4 h. Korzystając z pojęcia toksyczności ostrej substancje chemiczne można przypisać bądź to do jednej z czterech kategorii toksyczności (kategorie 1–4) na podstawie wartości LD<sub>50</sub> (droga pokarmowa lub po naniesieniu na skórę) lub wartości LC<sub>50</sub> (drogi oddechowe), bądź też jako oszacowana toksyczność ostra ATE (*acute toxicity estimate*).

W Rozporządzeniu CLP<sup>(5)</sup> zdefiniowane jest też pojęcie „działanie toksyczne na narządy docelowe”. Narażenie jednorazowe określa się jako niepowodujące śmierci działanie toksyczne na narządy docelowe, wynikające z jednorazowego narażenia na działanie substancji lub mieszaniny. Ujęte są tu wszystkie istotne skutki zdrowotne, które mogą powodować upośledzenia czynności życiowych, zarówno odwracalne, jak i nieodwracalne, bezpośrednie lub opóźnione. Podobnie definiowane jest narażenie powtarzane.



Fig. 2. Classification of risks for human health

Rys. 2. Klasyfikacja zagrożeń dla zdrowia człowieka

Do niekorzystnych skutków zdrowotnych należą stałe i identyfikowalne skutki toksyczne u ludzi lub zwierząt doświadczalnych, zmiany istotne z toksykologicznego punktu widzenia, które wpłynęły na czynność lub morfologię tkanki lub narządu bądź spowodowały poważne zmiany w biochemii lub hematologii organizmu, a zmiany te są istotne dla zdrowia ludzi.

Klasyfikacja określa substancję lub mieszaninę jako działającą toksycznie na narządy docelowe i która jako taka może potencjalnie



Prof. dr inż. Jacek A. KOZIEL w roku 1989 ukończył studia na Wydziale Mechanicznym Energetyki i Lotnictwa Politechniki Warszawskiej. Pracuje w Laboratorium Jakości Powietrza w Iowa State University (Ames, USA). Specjalność – skażenia powietrza i ochrona przed nimi.

wywierać niekorzystny wpływ na zdrowie osób narażonych na jej działanie. Substancje takie dzieli na 3 kategorie (narażenie jednorazowe) lub 2 kategorie (powtarzane narażenie).

Rozporządzenie CLP<sup>15)</sup> definiuje też mutageność substancji chemicznych. Mutacja oznacza trwałą zmianę w ilości lub strukturze materiału genetycznego w komórce. Pojęcie „mutacja” odnosi się zarówno do dziedzicznych zmian genetycznych, które mogą się objawiać na poziomie fenotypu, jak i do podstawowych modyfikacji DNA, jeśli są znane (w tym specyficzne zmiany par zasad i translokacje chromosomowe). Pojęć „mutageny” i „mutagen” używa się w odniesieniu do czynników powodujących zwiększone występowanie mutacji w populacjach komórek lub organizmów. Wiadomo też, że istnieją czynniki fizyczne (promieniowanie jonizujące) oraz biologiczne (niektóre wirusy, bakterie i grzyby) wywołujące mutacje<sup>16, 17)</sup>.

Istnieją dwie kategorie substancji chemicznych wywołujących mutacje (wersja skrócona). Do kategorii 1 należą substancje, co do których wiadomo, że wywołują dziedziczne mutacje lub które uważa się za wywołujące dziedziczne mutacje w komórkach rozrodczych u ludzi. Kategoria 1A obejmuje substancje, dla których istnieją pozytywne dowody pochodzące z badań epidemiologicznych przeprowadzanych u ludzi. Do kategorii 1B należą substancje, dla których istnieją pozytywne wyniki badań dziedzicznej mutagenności komórek rozrodczych ssaków *in vivo* lub też pozytywne wyniki badań mutagenności komórek somatycznych ssaków *in vivo*, w połączeniu z pewnymi dowodami na to, iż substancja może potencjalnie powodować mutacje komórek rozrodczych. Dowody takie można uzyskać z badań mutagenności (genotoksyczności) komórek rozrodczych *in vivo* lub poprzez wykazanie zdolności substancji lub jej metabolitów do wchodzenia w interakcję z materiałem genetycznym komórek rozrodczych lub wreszcie pozytywne wyniki z badań wykazujące skutki mutagenne w komórkach rozrodczych u ludzi. Kategoria 2 obejmuje substancje dające powody do niepokoju z uwagi na możliwość wywołania dziedzicznych mutacji w komórkach rozrodczych u ludzi. Dla substancji tych istnieją pozytywne dowody uzyskane z doświadczeń na ssakach lub w niektórych przypadkach doświadczeń *in vitro* uzyskanych z badania mutagenności komórek somatycznych *in vivo* u ssaków albo z innych badań genotoksyczności komórek somatycznych *in vivo*, które potwierdzają pozytywne wyniki analiz mutagenności *in vitro*. Mieszaninę klasyfikuje się jako mutageną, gdy co najmniej jeden składnik zaklasyfikowany został jako mutagen kategorii 1A, kategorii 1B lub kategorii 2 i jest on obecny na poziomie równym lub wyższym od odpowiedniego ogólnego stężenia granicznego: 0,01% dla kategorii 1A i 1B oraz 1,0% dla kategorii 2.

Rozporządzenie CLP<sup>15)</sup> definiuje też substancję rakotwórczą (kancerogenną, karcynogenną). Terminem tym określa substancję lub mieszaninę substancji powodujących powstanie raka lub zwiększających częstotliwość jego występowania. Substancje, które spowodowały powstanie nowotworów łagodnych i złośliwych we właściwie przeprowadzonych badaniach doświadczalnych na zwierzętach uważa się również za substancje, co do których istnieje domniemanie lub podejrzewa się, że są rakotwórcze dla człowieka, o ile nie ma przekonujących dowodów na to, że mechanizm powstawania nowotworu nie ma znaczenia dla ludzi (rys. 3).

Rozszerzoną definicję nowotworu (i czynników rakotwórczych, w tym chemicznych) podaje Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem IARC (International Agency for Research on Cancer)<sup>18)</sup>. Dla celów klasyfikacji pod względem rakotwórczości substancje zalicza się do jednej z dwóch kategorii, zgodnie z rozporządzeniem<sup>15)</sup>. Do kategorii 1 zalicza się substancje, co do których wiadomo lub istnieje domniemanie, że są rakotwórcze dla człowieka. Substancję klasyfikuje się jako rakotwórczą kategorii 1 na podstawie danych epidemiologicznych lub wyników badań



Fig. 3. Classification of carcinogenic substances<sup>15)</sup>

Rys. 3. Podział substancji rakotwórczych<sup>15)</sup>

przeprowadzonych na zwierzętach. Substancję można dalej zaliczyć do kategorii 1A, jeżeli ma ona potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi, przy czym dowody przemawiające za daną klasyfikacją opierają się przede wszystkim na danych dotyczących ludzi. Do kategorii 1B zalicza się substancję, która ma potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi, przy czym klasyfikacja opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach. Klasyfikacja do kategorii 1A i 1B opiera się na sile dowodu, który można uzyskać z informacji dotyczących ludzi, ustanawiających związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy narażeniem człowieka na działanie substancji a rozwojem raka (znane substancje rakotwórcze dla człowieka), lub z doświadczeń na zwierzętach, w trakcie których uzyskano wystarczające dowody na to, by wykazać działanie rakotwórcze dla zwierząt (substancja, co do której istnieje domniemanie, że jest rakotwórcza dla człowieka). Do kategorii 2 zalicza się substancje, co do których istnieje podejrzenie, że są rakotwórcze dla człowieka. Przypisanie substancji do tej kategorii dokonuje się na podstawie dowodów uzyskanych z informacji dotyczących ludzi lub badań przeprowadzanych na zwierzętach, które jednak nie są wystarczająco przekonujące, by umieścić substancję w kategorii 1A lub 1B. Mieszaninę klasyfikuje się jako substancję rakotwórczą, gdy co najmniej jeden jej składnik zaklasyfikowany jako substancję rakotwórczą kategorii 1A, kategorii 1B lub kategorii 2 i jest on obecny na poziomie równym lub wyższym od odpowiedniego ogólnego stężenia granicznego, wynoszącego 0,1% dla kategorii 1A i 1B oraz 1,0% dla kategorii 2 (podobnie jak w przypadku mutagenności).

Wykaz zharmonizowanej klasyfikacji oraz oznakowania substancji stwarzających zagrożenie (w tym *muta-carc*), zawierający m.in. numer indeksowy, nazwę substancji wg IUPAC, numer WE i CAS, klasyfikację (kategorie, klasy), oznakowanie (piktogram) i stężenia graniczne jest zawarty w Rozporządzeniu CLP<sup>15)</sup>. Na bazie tego rozporządzenia w Polsce przyjęto ustawę<sup>19)</sup>, która określa, że substancjami niebezpiecznymi i mieszaninami niebezpiecznymi są substancje i mieszaniny zaklasyfikowane do co najmniej jednej z 15 kategorii podanych w tabeli 3. Są one odpowiednio

Table 3. Hazardous substances<sup>19)</sup>

Tabela 3. Substancje niebezpieczne<sup>19)</sup>

Kategoria	Substancje i mieszaniny
1	wybuchowe
2	utleniające
3	skrajnie łatwo palne
4	wysoce łatwo palne
5	łatwo palne
6	bardzo toksyczne
7	toksyczne
8	szkodliwe
9	żrące
10	drażniące
11	uczulające
12	rakotwórcze
13	mutagenne
14	działające szkodliwie na rozrodczość
15	niebezpieczne dla środowiska

znakowane na opakowaniach dla określenia stopnia zagrożenia (piktogramy), w ramach Globalnie Zharmonizowanego Systemu Klasyfikacji i Oznakowania Chemikaliów (GHS-CLP)<sup>14,20</sup>.

W miejsce dotychczasowych 7 piktogramów (górna część rys. 4) wprowadzono 9 graficznie nowych (dolna część), które obowiązują od 1 czerwca 2015 r. Oprócz samych piktogramów zmieniają się ich znaczenia i opisy, a także treść samych etykiet (na opakowaniach), gdyż dodatkowo podaje się klasyfikację CLP (kategorie), hasło ostrzegawcze (Niebezpieczeństwo lub Uwaga), zwrot (H) wskazujący rodzaj zagrożenia: H 200–H 413 oraz zwrot (P) wskazujący środki ostrożności (zapobieganie, reagowanie, przechowywanie, usuwanie): P 201–P 501 (w zależności od kategorii i klasy).



Fig. 4. Pictograms: former (top of the figure) and the new ones

Rys. 4. Piktogramy: dotychczasowe (górna część rysunku) i nowe

Realizacja tych wszystkich wytycznych i rozporządzeń unijnych nie byłaby możliwa, gdyby nie prowadzono systematycznego monitoringu i rejestracji zmian w ekosystemie i organizmach żywych. Zastosowanie zasobów i potencjału chemii analitycznej stanowi doskonałe narzędzie, dzięki któremu na poziomie śladów (ppm, liczba części na milion) i sub-ultraśladów (ppb i ppt, liczba części na odpowiednio miliard i bilion) można rejestrować wszelkie przekroczenia norm i regulacji prawnych. Pozwala to określić tzw. oddziaływanie i wpływ tych przekroczeń na ekosystem i organizmy żywe. Na rys. 5 wskazano na możliwości wykorzystania analityki (kompleksowa analiza chemiczna) w monitoringu zmian, jakie zachodzą w badanych matrycach (objektach) pod wpływem emisji, emisji, procesów i przemian zachodzących w elementach ekosystemu (powietrze, woda, gleba z uwzględnieniem produktów żywnościowych). Nie wolno tu zapomnieć o aspektach toksykologicznych. Wszystko to odnosi się do jakościowego i ilościowego oznaczania z wykorzystaniem metodyk, procedur i certyfikowanych materiałów odniesienia CRM (*certified reference materials*), objętych normami i rozporządzeniami na poziomie globalnym i narodowym<sup>1, 12, 21, 22</sup>.

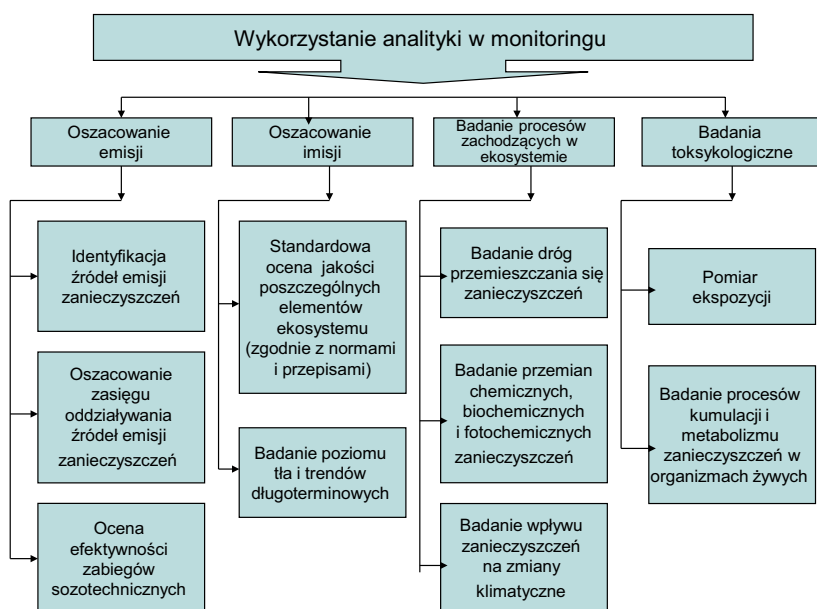


Fig. 5. Application of analytical methods for chemical monitoring

Rys. 5. Wykorzystanie metod analitycznych w monitoringu chemicznym

W Polsce działa kilka instytucji zajmujących się tą problematyką i są one partnerami ściśle współpracującymi w zakresie przestrzegania prawa i jego stanowienia. Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi (IMP) prowadzi Centralny Rejestr Danych (CRD) o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym lub mutagennym<sup>23</sup>. Jego celem jest uzyskanie jak najpełniejszej informacji o występowaniu czynników rakotwórczych w środowisku pracy i o poziomie narażenia na te czynniki pracowników. Informacje te są podstawą do objęcia właściwą opieką zdrowotną pracowników zawodowo narażonych na kancerogeny i podjęcia szeroko rozumianych działań profilaktycznych. Podstawą prawną nakładającą na IMP obowiązek prowadzenia CRD (dawniej zwanego Centralnym Rejestrem Czynników Rakotwórczych) jest rozporządzenie<sup>24</sup>, będące jednocześnie wypełnieniem delegacji zawartej w *Kodeksie Pracy*. Rozporządzenie to, podobnie jak i wcześniej obowiązujące w tym zakresie akty prawne, nakłada na pracodawców m.in. obowiązek prowadzenia rejestru prac w kontakcie z określonymi w rozporządzeniu substancjami, mieszaninami, czynnikami i procesami technologicznymi. Rozporządzenie<sup>24</sup> określa uaktualnione i dostosowane do prawa unijnego wykazy substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników i procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. Znacznemu rozszerzeniu uległ przede wszystkim wykaz substancji uznanych za rakotwórcze lub mutagenne w środowisku pracy, zdefiniowano pojęcie mieszaniny o działaniu rakotwórczym lub mutagennym, a ponadto w wykazach figuruje 5 procesów technologicznych oraz 1 czynnik fizyczny. Za czynnik fizyczny uznano promieniowanie jonizujące, np. alfa, beta, gamma, neutronowe i rentgenowskie. Za procesy technologiczne stwarzające takie zagrożenie uznano produkcję auraminy, procesy technologiczne związane z narażeniem na działanie WWA obecnych w sadzy węglowej, smołach węglowych i pakach węglowych oraz te związane z narażeniem na działanie pyłów, dymów i aerozoli tworzących się podczas rafinacji niklu i jego związków, produkcję alkoholu izopropylowego metodą mocnych kwasów, a także prace związane z narażeniem na pył drewna twardego.

Za substancje rakotwórcze lub mutagenne w środowisku pracy uważa się obecnie nie tylko substancje ze zharmonizowaną klasyfikacją, ale również substancje chemiczne i ich mieszaniny spełniające kryteria klasyfikacji jako rakotwórcze lub mutagenne kategorii 1A lub 1B (zgodnie z rozporządzeniem w brzmieniu zmienionym rozporządzeniem<sup>24</sup>). Rejestracji podlegają stanowiska pracy, na których występuje praca w kontakcie z substancjami chemicznymi, ich mieszaninami, czynnikami oraz procesami technologicznymi o działaniu rakotwórczym lub mutagennym, a także dane dotyczące pracowników narażonych na te czynniki<sup>23-25</sup>.

Przykładowy wykaz (wraz z obowiązującą numeracją WE i CAS) niektórych substancji o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy podano w tabeli 4. Łącznie tych substancji jest aż 914.

Podobną problematyką zajmuje się także Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie (CIOP)<sup>26</sup>. W ostatnich latach CIOP, przy współpracy z Międzyresortową Komisją ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy, opracował wykazy wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia (w tym chemicznych substancji), wartości dopuszczalne narażenia zawodowego określane w odpowiednich przepisach bezpieczeństwa i higieny pracy oraz obowiązujących normach higienicznych.

Na podstawie ustawy<sup>19</sup> powołano Biuro ds. Substancji Chemicznych (z siedzibą w Łodzi), będące centralnym organem administracji rządowej właściwym w sprawach



Table 4. Selected carcinogenic and mutagenic substances at the work (activity) place<sup>24)</sup>, abbreviated version

Tabela 4. Wybrane substancje o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy człowieka<sup>24)</sup>, wersja skrócona

Nazwa substancji	Numer WE	Numer CAS	Klasa: rakotwórczość/ działanie mutagenne na komórki rozrodcze	Stężenia graniczne w mieszaninie, %
Beryl	231-150-7	7440-41-7	Carc. 1B	0,1
Hydrazyna, diamina	206-114-9	302-01-2	Carc. 1B	0,1
Siaraczan(VI) dimetylu	201-058-1	77-78-1	Carc. 1B	0,01
Dichromian(VI) potasu	231-143-1	7789-09-5	Carc. 1B, Muta 1B	0,1
Tlenek niklu(IV), ditlenek niklu	234-823-3	12035-36-8	Carc. 1A	0,1
Siaraczan(VI) niklu	232-104-9	7786-81-4	Carc. 1A	0,1
Selenian(VI) niklu	239-125-2	15060-62-5	Carc. 1A	0,1
Chromian(VI) niklu	238-766-5	14721-18-7	Carc. 1A	0,1
Tlenek kobaltu, litu i niklu	442-750-5	-	Carc 1A	0,1
Chlorek kadmu(I)	233-296-7	10108-64-2	Carc 1B/Muta 1B	0,01/0,01
Benzen	200-753-7	71-43-2	Carc. 1A, Muta 1B	0,1
Destylaty (smoła węglowa), frakcja benzolowa; olej lekki	283-482-7	84650-02-2	Carc. 1B	0,1
Smoly zasadowe, frakcja kolidynowa; destylaty zasadowe	295-543-5	92062-28-7	Carc. 1B, Muta. 1B	0,1
Fenole surowe, pozostałości po destylacji; destylaty fenolowe	306-251-5	96690-55-0	Carc. 1B, Muta. 1B	0,1
Ropa naftowa; olej skalny	232-298-5	8002-05-9	Carc. 1B	0,1
Gazy opałowe; gaz z ropy naftowej	270-667-2	68476-26-6	Carc. 1A, Muta. 1B	0,1
Benzyna; surowa benzyna ciężka (ropa naftowa); niskowrząca frakcja benzynowa	265-041-0	64741-41-9	Carc. 1B, Muta. 1B	0,1
Szlam olejowy (ropa naftowa)	265-171-8	64742-67-2	Carc. 1B	0,1
Azbest	brak	12001-28-4	Carc. 1A	0,1

substancji i ich mieszanin, bezpośrednio nadzorowanym przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Do zadań inspektora ds. substancji chemicznych należy m.in. gromadzenie danych dotyczących mieszanin niebezpiecznych lub mieszanin stwarzających zagrożenie oraz dostarczanych przez Europejską Agencję Chemikaliów informacji dotyczących substancji oraz udostępnianie służbom medycznym i ratowniczym danych dotyczących substancji niebezpiecznych i mieszanin niebezpiecznych lub substancji stwarzających zagrożenie i mieszanin stwarzających zagrożenie. W biurze funkcjonuje Departament ds. Substancji i Mieszanin Niebezpiecznych, zajmujący się m.in. oceną jakości i zgodności z ustawodawstwem unijnym np. nanomateriałów, nawozów, detergentów, prekursorów narkotyków, substancji zaburzających gospodarkę hormonalną, mieszanin niebezpiecznych lub stwarzających zagrożenie<sup>27)</sup>.

Osobnym zagadnieniem są substancje toksyczne, rakotwórcze (i mutagenne) w paszach i w żywności. Mogą się one w nich znajdować, ale generalnie nie są to poziomy zagrażające zdrowiu zwierząt i człowieka, ponadto podlegają ścisłemu monitoringowi. Według rozporządzenia<sup>28)</sup> ustalono maksymalne zawartości substancji niepożądanych (w tym są substancje *tox-muta-carc*) w materiałach i dodatkach paszowych (o zawartości wody do 12%). Substancje te zestawiono w tabeli 5. Omówienie toksycznych i kancerogennych właściwości tych substancji może być przedmiotem osobnego artykułu. Problematyka jest skomplikowana, np. tolerancja zwierząt jest bardzo zróżnicowana (w zależności od gatunku i wieku zwierząt), ponadto zachodzą różne interakcje (synergizm, antagonizm) na poziomie metabolicznym,

w związku z czym różna jest biokumulacja tych związków w produktach pochodzenia zwierzęcego (mleko, mięso, jaja, wena, miód)<sup>2, 29-33)</sup>.

Jakość pasz i surowców paszowych (także importowanych) pod kątem zawartości substancji *tox-muta-carc* podlega urzędowej kontroli, prowadzonej przez Zakłady Higieny Weterynaryjnej (urzędowe laboratoria weterynaryjne działające w strukturze Wojewódzkich Inspektoratów Weterynarii), Państwowy Instytut Weterynarii – Państwowy Instytut Badawczy w Puławach (Zakład Higieny Pasz) oraz Krajowe Laboratorium Pasz w Lublinie, podległe Instytutowi Zootechniki – Państwowy Instytut Badawczy w Krakowie<sup>34)</sup>. Podobnie wygląda sytuacja w przypadku żywności (środków spożywczych). W Polsce obowiązuje rozporządzenie<sup>35)</sup> ustalające najwyższe dopuszczalne poziomy niektórych zanieczyszczeń (w tym substancji o właściwościach *tox-muta-carc*) w środkach spożywczych. Zanieczyszczenia te są substancjami chemicznymi, które nie są umyślnie dodawane do żywności, ale mogą być w niej obecne w wyniku różnych procesów produkcji, przetwarzania, przechowywania lub transportu. Mogą też być wynikiem zanieczyszczenia środowiska. Należy do nich zaliczyć<sup>36-38)</sup> substancje zestawione w tabeli 6.

Kontrola i przestrzeganie norm jakościowych żywności (nieprzetworzonej, przetworzonej, w tym m.in. surowców, dodatków syntetycznych) jest trudnym problemem organizacyjnym. W Polsce zajmują się tym

liczne instytucje w ramach urzędowej kontroli żywności (UKŻ): Państwowa Inspekcja Sanitarna (PIS), Inspekcja Weterynaryjna (IW), Inspekcja Jakości Handlowej Artykułów Rolno-Spożywczych,

Table 5. Undesirable substances in animal feed according to<sup>28)</sup>

Tabela 5. Substancje niepożądane w materiałach i dodatkach paszowych wg<sup>28)</sup>

Sekcja	Nazwa zanieczyszczenia	Liczba kategorii
I	zanieczyszczenia nieorganiczne, metale toksyczne i związki azotu (As, Cd, F, Pb, Hg, azotany, melamina)	7
II	mykotoksyny (aflatoksyna B <sub>1</sub> i sporysz)	2
III	toksyny właściwe dla roślin	5
IV	węglowodory chlorowane (z wyjątkiem dioksan i PCBs)	10
V	dioksyny i PCB	2 (w tym 17 kongenerów PCDD/PCDF oraz 12 kongenerów PCB)
VI	szkodliwe zanieczyszczenia biologiczne	(11 rodzajów nasion)
VII	kokcydiostatyki (np. diklazuril, narazyina, nikarbazyna)	(11 grup związków,



Table 6. Food contaminants

Tabela 6. Zanieczyszczenia żywności

Nazwa	Specyfikacja
Dioksyny	ok. 200 różnych substancji, najbardziej znana to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioksyna, TCDD
Polichlorowane bifenyle (PCB)	pochodne bifenylu, możliwych jest 209 kongenerów
Akrylamid	2-propenamid, amid kwasu akrylowego
Metale ciężkie	m.in. ołów, kadm, rtęć, nikiel
Pierwiastki radioaktywne	izotopy promieniotwórcze, np. I-131, Cs-137
Mykotoksyny	np. aflatoksyny, sterigmatocystyna i ochratoksyna A
Nitrozoaminy	głównie <i>N</i> -nitrozodimetyloamina
Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA)	benzo(a)piren, benzo(a)antracen, benzo(b)fluoranten, chryzen
Heterocykliczne aminy aromatyczne (HCA)	efekt obróbki termicznej żywności o dużej zawartości białka (reakcja Maillarda)

Inspekcja Handlowa oraz Państwowa Inspekcja Ochrony Roślin i Nasiennictwa. Ponadto z PIS i IW wyodrębniono trzy inspekcje (osobne struktury) podległe obecnie Ministerstwu Obrony Narodowej oraz Ministerstwu Spraw Wewnętrznych i Administracji<sup>39</sup>). Nie do końca jasny jest podział kompetencji, niejednolita jest terminologia, co utrudnia funkcjonowanie UKŻ w Polsce. Wydaje się, że zasadne byłoby scalenie struktur sprawujących kontrole żywności i powołanie jednego centralnego organu UKŻ.

W USA problematyką substancji toksycznych (i szkodliwych ekspozycji) zajmuje się Agencja ds. Substancji Toksycznych i Rejestracji Chorób ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) z siedzibą w Atlancie (Georgia). Agencja ta podlega Amerykańskiemu Departamentowi Zdrowia i Opieki Społecznej. ATSDR podejmuje działania administracyjne i prawne dla ograniczania wpływu substancji toksycznych na zdrowie publiczne, a więc zapobiegania występowania chorób związanych z ekspozycją na substancje toksyczne. ATSDR opracowała wykaz zawierający 785 substancji niebezpiecznych (*hazardous substances*) wraz z ich charakterystyką (16 cech). Przykładowe zestawienie wybranych substancji wraz z opisem ich podstawowych właściwości fizyczno-chemicznych i klasyfikacją podano w tabeli 7 (dane za 2015 r.). Interesujące są kryteria dotyczące względnej toksyczności tych substancji oraz maksymalne ich poziomy w wodzie, glebie i powietrzu<sup>40</sup>.

W Stanach Zjednoczonych zasadnicze znaczenie dla środowiska pracy mają zalecenia Amerykańskiej Konferencji Państwowych Higienistów Przemysłowych ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists), Narodowego Instytutu Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) oraz akty prawne rządowej agencji OSHA (Occupational Safety and Health Administration)<sup>41</sup>). Ta ostatnia organi-

zacja, podległa Departamentowi Pracy z siedzibą w Waszyngtonie, definiuje substancje zagrażające zdrowiu człowieka (narażonych pracowników), a klasyfikacji dokonuje na podstawie statystycznych potwierdzonych dowodów naukowych, w wyniku przeprowadzonych badań, zgodnie z obowiązującymi zasadami i procedurami naukowymi. Chemikalia objęte tą definicją obejmują substancje rakotwórcze, toksyczne lub wysoce toksyczne, czynniki zaburzające rozrodczość, substancje drażniące, żrące, uczulające, substancje hepatotoksyczne, nefrotoksyczne, neurotoksyczne oraz czynniki, które negatywnie działają na układ krwiotwórczy, oddechowy (płuca), skórę, oczy i błony śluzowe<sup>42</sup>). Oprócz ATSDR i OSHA także pozostałe organizacje i instytucje publikują uznane przez siebie wykazy czynników rakotwórczych w środowisku pracy. Dane można znaleźć na ich stronach internetowych.

Koordynacją międzynarodowych badań nad czynnikami wywołującymi nowotwory u ludzi zajmuje się od 1965 r. IARC, agenda WHO mieszcząca się w Lyonie (Francja). Opracowała ona klasyfikację czynników i substancji rakotwórczych dla człowieka, które są opublikowane w wydawnictwach tej organizacji (monografie). Wydano już 115 woluminów (do 2016 r.), w których zawarto obszerny charakterystyki danej substancji, jej wzór sumaryczny i strukturalny oraz oddziaływanie na organizm. Dotychczas opisano i sklasyfikowano 989 substancji, związków i pierwiastków chemicznych, występujących w środowisku, surowcach, materiałach przemysłowych, wyrobach farmaceutycznych, paszy i żywności<sup>18</sup>). Według klasyfikacji IARC podzielono je na 4 grupy (tabela 8). Szczegółowe kryteria podziału przedstawiono na rys. 6.

Problematyką jakości i bezpieczeństwa żywności w UE zajmuje się EFSA (European Food Safety Authority), czyli Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności w Parmie (Włochy)<sup>43</sup>), obejmujący trzy zespoły (panele) tematyczne: Zespół ds. środków toksycznych w łańcuchu żywnościowym CONTAM (Panel on Contaminants in the Food Chain), Zespół ds. kontaktu żywności z materiałami, enzymami,

Table 7. Specification of selected hazardous substances for humans acc. ATSDR<sup>37</sup>, abbreviated versionTabela 7. Wykaz niektórych substancji niebezpiecznych dla ludzi wg ATSDR<sup>37</sup>, wersja skrócona

Nazwa	Nr CAS	T Pts	Tox	GMMC Woda	GMMC Gleba	GMMC Powietrze	TDD
Arsen	007440-38-2	1672	1	6E-02	5E+01	8E-05	7E-02
Ołów	007439-92-1	1529	10	1E-01	9E+02	3E-03	3E-01
Rtęć	007439-97-6	1459	1	3E-03	3E+00	3E-03	5E-02
Kadm	007440-43-9	1319	10	4E-02	2E+01	1E-04	5E-02
Chlorek winylu	000075-01-4	1359	1	6E-02	1E+00	9E-03	2E-01
PCB	001336-36-3	1345	1	1E-02	9E+01	1E-03	5E-02
Benzo(a)piren	000050-32-8	1304	1	3E-02	7E+00	3E-04	3E-02
Deldrina	000060-57-1	1143	1	1E-04	9E-01	1E-04	2E-03
Tetrachloroetylen	000127-18-4	1077	100	5E-02	9E+00	3E-02	4E-01
Cyjanki	000057-12-5	1070	10	2E-01	3E+01	3E-02	1E-01
Tribromometan	000075-25-2	634	100	1E-02	1E-01	2E-02	3E-01
Azotany	014797-55-8	605	1000	2E+01	1E+02	3E-02	2E+01
Srebro	007440-22-4	605	1000	3E-02	8E+00	3E-05	3E-02
Antymon	007440-36-0	601	5000	9E-02	8E+01	1E-04	1E-01
Bifenyle	000092-52-4	273	100	3E-06	2E+00	-	5E-04
1, 2, 4-Trimetylobenzen	000095-63-6	-1	0	2E-02	2E+02	1E-02	2E-01

T Pts, Total Points – ogólna punktacja od -1 do 1672; Tox, Reportable Quantity or Toxicity/Environmental Score – raportowana wartość toksyczna/skala środowiskowa; GMMC, Geometric Mean Maximum Concentration for water (mg/L), soil (mg/kg) and air (mg/m<sup>3</sup>) – średnia geometryczna wartości maksymalnej dla wody, gleby i powietrza; TDD, Theoretical Daily Dose – teoretyczna dzienna dawka

Table 8. Classification of carcinogenic factors and substances<sup>18)</sup>

Tabela 8. Klasyfikacja czynników i substancji rakotwórczych<sup>18)</sup>

Grupa	Nazwa	Liczba pozycji
1	czynniki rakotwórcze dla człowieka	118
2A	czynniki prawdopodobnie rakotwórcze dla człowieka ( <i>probably</i> )	79
2B	czynniki możliwie rakotwórcze ( <i>possibly</i> )	290
3	substancje niemożliwe do zaklasyfikowania (na obecnym etapie badań i wiedzy), jako rakotwórcze dla człowieka	501
4	substancje prawdopodobnie nierakotwórcze dla człowieka	1 (kaprolaktam)

aromatami i substancjami pomocniczymi w przetwórstwie CEF (Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavorings and Processing Aids) oraz Zespół ds. dodatków do żywności i składników pokarmowych dodawanych do żywności ANS (Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food). Członkami tych zespołów są naukowcy, specjaliści europejscy w dziedzinie chemii i biochemii, toksykologii, technologii żywności, medycyny i farmakologii. Opracowują oni m.in. raporty naukowe dotyczące poszczególnych substancji chemicznych (w tym dodatków do żywności), które mogą być zarejestrowane i stosowane w produkcji żywności i żywieniu człowieka na terenie UE.

W USA problematyką jakości żywności, pasz i leków zajmuje się Agencja Żywności i Leków FDA (Food and Drug Administration), amerykańska instytucja rządowa utworzona już w 1906 r. FDA jest częścią Departamentu Zdrowia i Usług Społecznych i zajmuje się kontrolą żywności (dla ludzi i zwierząt), suplementów diety, leków (dla ludzi i zwierząt), kosmetyków, urządzeń medycznych oraz materiałów biologicznych na terenie całych Stanów Zjednoczonych<sup>44)</sup>.

Osobnym zagadnieniem jest kontrola (monitoring) wszystkich elementów środowiska (powietrze, woda, gleba, odpady komunalne i przemysłowe). W Polsce obowiązuje Państwowy Monitoring Środowiska (PMS) utworzony ustawą<sup>45)</sup>. Koordynatorem PMS jest Główny Inspektor Ochrony Środowiska<sup>46)</sup>. Kompetencje Inspekcji Ochrony Środowiska na poziomie ustawowym zostały określone w licznych aktach prawnych, m.in. w ustawach<sup>47-50)</sup>.

W USA od 1970 r. funkcjonuje Agencja Ochrony Środowiska EPA lub USEPA (The Environmental Protection Agency), działająca w celu ochrony zdrowia ludzkiego oraz środowiska naturalnego. Kierowana jest przez administratora w randze ministra, zatrudnia ok. 18 tys. pracowników i dysponuje budżetem ponad 7 mld USD/r. Siedziba główna EPA znajduje się w Waszyngtonie, poza nią działa 10 biur regionalnych oraz 27 specjalistycznych laboratoriów. Ponad połowa zatrudnionych to inżynierowie, naukowcy i specjaliści od ochrony środowiska<sup>51)</sup>.

Europejski Instytut Bioinformatyki (European Bioinformatics Institute), działający w ramach Europejskiego Instytutu Biologii Molekularnej EMBL (European Molecular Biology Laboratory) w Heidelbergu (Niemcy), prowadzi bazę danych substancji chemicznych o znaczeniu biologicznym ChEBI (*Chemical Entities of Biological Interest*). Dostępna jest ona bezpłatnie, poprzez stronę internetową, w języku angielskim, francuskim, hiszpańskim, niemieckim i rosyjskim. Pozwala wyszukiwać pierwiastki, związki chemiczne, jony, pary jonowe, rodniki, związki kompleksowe i konformery wg różnych kryteriów, takich jak nazwa, wzór sumaryczny lub strukturalny, numer CAS czy SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*)<sup>52)</sup>.

## Podsumowanie

Na podstawie dostępnych aktów prawnych krajowych i unijnych można stwierdzić, że przedstawione zagadnienia dotyczące ksenobiotyków, substancji *tox-muta-carc*, zostały legislacyjnie uporządkowane. Obecnie w UE obowiązuje ogólna klasyfikacja chemikaliów wg wytycznych ECHA, przy czym w Polsce w formie różnych rozporządzeń ministerialnych przyjęto transpozycję prawa unijnego, polegającą na osobnej klasyfikacji substancji toksycznych występujących w glebie, wodzie, powietrzu, nawozach mineralnych, materiałach paszowych, środkach spożywczych oraz w środowisku pracy. Trudnym problemem w Polsce jest kontrola norm jakościowych żywności (w tym zawartości substancji *tox-muta-carc*). Zajmują się tym różne instytucje w ramach tzw. urzędowej kontroli żywności. Szczegółowe kryteria kancerogenności i mutagenności substancji chemicznych są ogólnie przyjęte przez IARC, z tym że inną klasyfikację przyjęła UE, powołując organ, jakim jest ECHA. Dużo bardziej skomplikowaną klasyfikację związków toksycznych i rakotwórczych przyjęto w USA, ogólnie nazywając je substancjami niebezpiecznymi. Zajmuje się tym kilka instytucji i agencji (ACGIH, OSHA, NIOSH), ale wydaje się, że najważniejszą z nich jest ATSDR. Funkcje kontrolne dotyczące żywności (dla ludzi i zwierząt), suplementów diety, leków (dla ludzi i zwierząt), kosmetyków, urządzeń medycznych i materiałów biologicznych powierzono jednej organizacji federalnej (FDA), zaś problematyką ochrony środowiska zajmuje się EPA.

Różnice terminologiczne, klasyfikacyjne i legislacyjne między USA a UE będą z pewnością jednymi z trudniejszych obszarów bilateralnych negocjacji w sprawie porozumienia handlowego TTIP (*Transatlantic Trade and Investment Partnership*), szczególnie w odniesieniu do surowców, żywności i chemikaliów.

Przedstawiona tematyka, niewątpliwie zawsze aktualna, jest jednocześnie bardzo złożona, zważywszy na ogromną liczbę zbadanych substancji, powstających wciąż nowych, w tym syntetycznych, zachodzące zjawiska interakcji w organizmach, pewne trudności metodyczne w analizowaniu

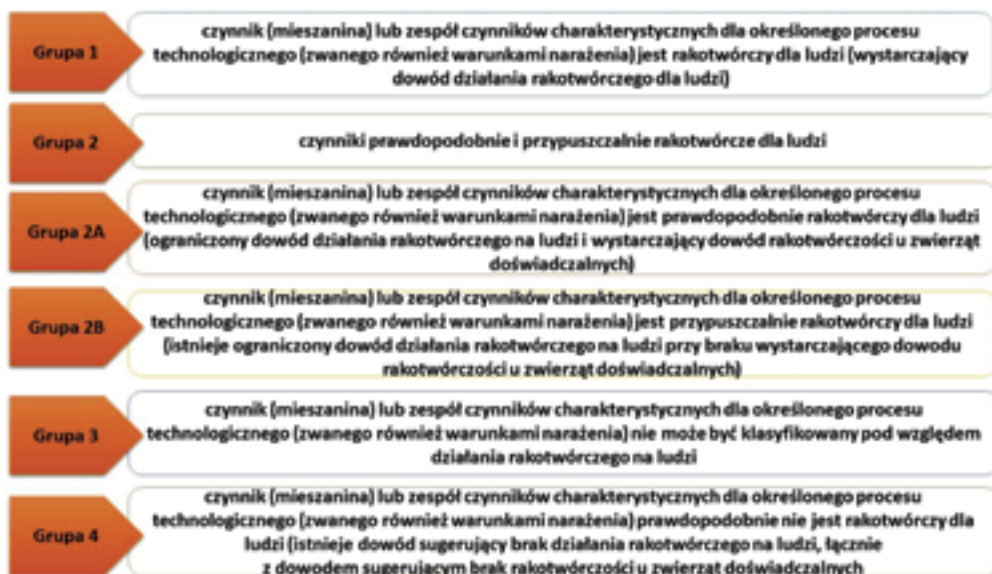


Fig. 6. Classification criteria of carcinogenic substances<sup>18)</sup>

Rys. 6. Kryteria klasyfikacji substancji rakotwórczych<sup>18)</sup>

toksyczności związków w środowisku, dla roślin, zwierząt, a przede wszystkim dla człowieka. Obecnie w świecie angażuje się coraz więcej naukowców, nie tylko chemików, ale także biologów, w celu określenia ekologicznych skutków intensywnej urbanizacji i oddziaływania na środowisko nowych technologii przemysłowych oraz biochemików i specjalistów z różnych dziedzin medycyny, których praca będzie pomocna w wyjaśnianiu przyczyn rozwoju tzw. chorób cywilizacyjnych, w tym głównie nowotworowych.

Największa na świecie chemiczna naukowa baza danych CAS (*Chemical Abstracts Service*), będąca własnością American Chemical Society (ACS), rejestruje codziennie ok. 15 tys. nowych substancji organicznych i nieorganicznych. W maju 2011 r. w CAS było zarejestrowanych ponad 59 mln tych substancji i 62 mln tzw. sekwencji chemicznych. Na początku września 2016 r. było ich już odpowiednio ponad 121 mln i 66 mln<sup>53</sup>). Ile spośród tych substancji jest niebezpiecznych czy toksycznych dla zwierząt i człowieka nie wiadomo dokładnie, jednak z dokonanego przeglądu literatury i aktów prawnych wynika, że stanowią one procentowo bardzo niewielki ułamek zarejestrowanych w CAS substancji, ale ich znaczenie dla ludzkości jest znamienne.

Biorąc pod uwagę powszechnie znaną koncepcję Paracelsusa można konkludować, że w świetle przytoczonych faktów „chemii” nie unikniemy, a wprowadzane nowej generacji substancje i ich pochodne winne nam służyć przy przestrzeganiu zmodyfikowanej definicji uwzględniającej aspekty toksykologiczne: „chemia żywi, czasem tylko truje, kto właściwie dawkuje nigdy nie choruje i dobrze się czuje”<sup>54</sup>).

*Publikacja współfinansowana ze środków Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego (KNOW) na lata 2014–2018 dla Wydziału Biologii i Hodowli Zwierząt UP we Wrocławiu w ramach Wrocławskiego Centrum Biotechnologii.*

*Autorzy składają serdeczne podziękowanie pani dr Małgorzacie Szewczyńskiej z Centralnego Instytutu Ochrony Pracy-PIB w Warszawie za dyskusję, przeczytanie manuskryptu tej pracy i krytyczne uwagi.*

*Otrzymano: 21-10-2016*

#### LITERATURA

- [1] P. de Voogt, *Reviews of environmental contamination and toxicology*, Springer Int. Publ., Switzerland 2016.
- [2] A. Kabata-Pendias, H. Pendias, *Biogeochemia pierwiastków śladowych*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1999.
- [3] G.W. van Loon, S.J. Duffy, *Environmental chemistry*, Oxford University Press, 2010.
- [4] W. Seńczuk, *Toksykologia współczesna*, Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2012.
- [5] D. Liska, M. Lyon, D.S. Jones, *Detoxification Biotransformational Imbalances*, EXPLORE-NY 2006, 2, nr 2, 122.
- [6] A.F. Nassar, *Biotransformation and metabolite elucidation of xenobiotics*, John Wiley and Sons, 2011.
- [7] K. Liman, M. Morawska, *Ksenobiotyki w środowisku naturalnym*, <https://prezi.com/9qbxrt-1klw4/ksenobiotyki-w-srodowisku-naturalnym/>
- [8] M.K. Błaszczak, *Mikroorganizmy w ochronie środowiska*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007.
- [9] F. Kozisek, [www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/nutrientschap12](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/nutrientschap12)
- [10] H.C. Hodge, J.H. Sterner, *Am. Ind. Hyg. Assoc.* 1943, 10, 93.
- [11] E. Walum, *Environ. Health Perspect.* 1998, 106, 497.
- [12] Rozporządzenie Komisji (WE) NR 440/2008 z dnia 30 maja 2008 r. ustalające metody badań zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH), *Dz.Urz. UE L* 142/1 z dnia 31 maja 2008 r.
- [13] European Chemicals Agency (ECHA) Helsinki, [https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/echa\\_pl](https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/echa_pl)
- [14] Rozporządzenie (WE) Nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów z dnia 18 grudnia 2006 r., *Dz. Urz. UE L* 396 z 30 grudnia 2006 r. (REACH).
- [15] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin ..., *Dz. Urz. UE L* 353 z dnia 31 grudnia 2008 r. (CLP).
- [16] Praca zbiorowa, *Tablice biologiczne* (red. W. Mizerski), Wyd. Adamantan, 2013.
- [17] Centralny Instytut Ochrony Pracy – PIB, [https://www.ciop.pl/CIOPPortalWAR/appmanager/ciop/pl?\\_nfpb=true&\\_pageLabel=P30001831335539182278](https://www.ciop.pl/CIOPPortalWAR/appmanager/ciop/pl?_nfpb=true&_pageLabel=P30001831335539182278)
- [18] IARC Monographs, t. 1–115, Lyon (France) 2016, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification>
- [19] Ustawa z dnia 25 lutego 2011 r. o substancjach chemicznych i ich mieszaninach, *Dz. U.* 2011 nr 63, poz. 322, z późn. zm.
- [20] Oznakowanie opakowań chemikaliów (CLP), <http://ekopix.pl/oznakowanie-opakowan-chemikaliow/>
- [21] A. Grochowalski, C. Lasen, M. Holzer, M. Sadowski, T. Hudyma, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2007, 14, 326.
- [22] A. Kielbasa, R.M. Gadzała-Kopciuch, B. Buszewski, *CRC Crit. Rev. Anal. Chem.* 2016, 46, 224.
- [23] K. Konieczko, [http://www.imp.lodz.pl/home\\_pl/o\\_instytucie/reg\\_and\\_databases/prof](http://www.imp.lodz.pl/home_pl/o_instytucie/reg_and_databases/prof).
- [24] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy z dnia 24 lipca 2012 r., *Dz. U.* 2012 poz. 890 ze zm. z dnia 3 sierpnia 2015 r.
- [25] *Czynniki szkodliwe w środowisku pracy. Wartości dopuszczalne* (red. D. Augustyńska, M. Pośniak), CIOP-PIB, Warszawa 2014.
- [26] Centralny Instytut Ochrony Pracy – PIB, <https://www.ciop.pl/>
- [27] Biuro do spraw Substancji Chemicznych, [https://www.chemikalia.gov.pl/informacje\\_ogolne.html](https://www.chemikalia.gov.pl/informacje_ogolne.html)
- [28] Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 6 lutego 2012 r. w sprawie zawartości substancji niepożądanych w paszach, *Dz. U.* 2012 r. poz. 203 z późn. zm.
- [29] R. Kołacz, E. Bodak, Z. Dobrzański, B. Patkowska-Sokola, *Czech J. Anim. Sci.* 1999, 44, 509.
- [30] R. Barej, Z. Dobrzański, E. Popiela-Pleban, F. Bubel, L. Polak-Juszczak, *Braz. J. Poult. Sci.* 2015, 17, nr 4, 531.
- [31] P.J. Bykowski, Z. Dobrzański, *Przem. Chem.* 2014, 93, 1763.
- [32] Z. Dobrzański, H. Górecka, S. Opaliński, K. Chojnacka, R. Kołacz, *Med. Weter.* 2005, 61, 301.
- [33] Y. Zonova, A. Roman, M. Kowalska-Górska, S. Opaliński, *Przem. Chem.* 2016, 95, 1243.
- [34] Plan Urzędowej Kontroli Pasz. MRiRW-GIWet, Warszawa 2016.
- [35] Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1881/2006 z dnia 19 grudnia 2006 r. ustalające najwyższe dopuszczalne poziomy niektórych zanieczyszczeń w środkach spożywczych, *Dz.U. UE L* 364/5 ze zm. z dnia 29 kwietnia 2011 r.
- [36] *Chemia żywności* (red. Z. Sikorski), WNT, Warszawa 2004.
- [37] A. Nowak, Z. Libudzisz, *Żywność, Nauka, Technologia, Jakość* 2008, 59, 9.
- [38] P.L. Knechtges, *Food safety. Theory and practice*, Jones & Bartlett Publishers, Canada 2011.
- [39] P. Wojciechowski, *Kontrola Państwowa* 2014, 1, 49, <https://www.nik.gov.pl/plik/id.6713.pdf>
- [40] Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), <http://www.atsdr.cdc.gov/index.html>
- [41] S. Czerczak, *Bezp. Pracy* 2004, nr 1, 9.
- [42] Occupational Safety and Health Administration (OSHA), Washington.
- [43] Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA). [http://europa.eu/about\\_eu/agencies/regulatory\\_agencies\\_bodies/policy\\_agencies/efsa/index\\_pl.htm](http://europa.eu/about_eu/agencies/regulatory_agencies_bodies/policy_agencies/efsa/index_pl.htm).
- [44] U.S. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/>
- [45] Ustawa z dnia 20 lipca 1991 r. o Państwowej Inspekcji Ochrony Środowiska, *Dz.U.* 1991 nr 77, poz. 335 z późn. zm.
- [46] Główny Inspektor Ochrony Środowiska, Program PMŚ na lata 2012–2015, Warszawa 2012.
- [47] Ustawa z dnia 27 kwietnia 2001 r. Prawo ochrony środowiska, *Dz.U.* 2001 nr 62, poz. 627 z późn. zm.
- [48] Ustawa z dnia 18 lipca 2001 r. Prawo wodne, *Dz.U.* 2001 nr 115, poz. 1229 z późn. zm.
- [49] Ustawa z dnia 27 kwietnia 2001 r. o odpadach, *Dz.U.* 2001 nr 62, poz. 628.
- [50] Ustawa z dnia 10 lipca 2008 r. o odpadach wydobywczych, *Dz.U.* 2008 nr 138, poz. 865 z późn. zm.
- [51] U.S. Environmental Protection Agency, <https://www3.epa.gov/>
- [52] Europejski Instytut Bioinformatyki, <https://www.ebi.ac.uk/chebi/>
- [53] CAB Registry, USA 2016, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>
- [54] Z. Dobrzański, Wykład inauguracyjny, Wydział Bioinżynierii Zwierząt, UWM Olsztyn, 30 września 2016 r.