

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK¹

prof. WIESŁAW SZYMCZAK²

¹Collegium Medicum

Uniwersytetu Jagiellońskiego

30-688 Kraków

ul. Medyczna 9

²Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

2-Chlorobuta-1,3-dien

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 2 mg/m³

NDSCh: 6 mg/m³

NDSP: -

DSB: -

Rakotw. Kat. 2.

I - substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.06.2006

Weryfikacja dokumentacji: czerwiec 2008

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 9.03.2009

Słowa kluczowe: chloropren, zmiany układowe, rakotwórczość, najwyższe dopuszczalne stężenie.

Keywords: chloroprene, systemic alterations, carcinogenesis, maximum admissible concentration.

2-Chlorobuta-1,3-dien (chloropren) jest lotną, wysoce łatwopalną cieczą stosowaną do produkcji neoprenowych elastomerów. Wartości normatywne tego związku nie przekraczają stężenia 30 mg/m³.

Chloropren o dużych stężeniach działa drażniąco na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych oraz depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Związek może wywoływać zmiany w wątrobie, układzie sercowo-naczyniowym, krwiotwórczym, rozrodczym oraz obwodowym układzie nerwowym. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych zwrócono uwagę na możliwość indukcji raka płuca, wątroby i chłoniaka złośliwego po narażeniu na działanie chloroprenu.

Z punktu widzenia ostrej toksyczności chloropren można zakwalifikować do substancji szkodliwych. Ostre i przewlekłe działanie chloroprenu manifestuje się hepatotoksycznością, pneumotoksycznością i nefrotoksycznością. Chloropren indukuje mutacje punktowe i działa rakotwórczo na gryzonie, indukując nowotwory płuc, naczyń krwionośnych, gruczołu Harderiana, nerek oraz wątroby. IARC zaliczył chloropren do czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi (grupa 2B), natomiast nie stwierdzono wpływu chloroprenu na ontogenetyczny rozwój organizmów.

* Wartości normatywne 2-chlorobuta-1,3-dieniu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 lipca 2010 r. DzU nr 141, poz. 950.

Metoda oznaczania stężenia 2-chlorobuta-1,3-dieniu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2004, nr 4(42).

Do obliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) chloroprenu przyjęto wyniki badań przewlekłych przeprowadzonych na myszach B6C3F1 i szczurach F344. Za skutek krytyczny przyjęto działanie rakotwórcze chloroprenu. Do oszacowania zależności dawka-odpowiedź dla ludzi wykorzystano następujące wyniki eksperymentu: rak płuca u samic myszy (mniejsze ryzyko tła niż u samców), naczyńmięsak krwionośny u samców myszy oraz rak wątrobowokomórkowy u samic myszy. Do wyników eksperymentu dopasowano model dwustopniowy. Wyliczone ryzyko wystąpienia dodatkowych nowotworów płuca wynosi 10^{-4} po 40-letnim okresie narażenia zawodowego na działanie chloroprenu o stężeniu $0,028 \text{ mg/m}^3$, a po narażeniu na związek o stężeniu $2,281 \text{ mg/m}^3 - 10^{-3}$, natomiast dla raka wątrobowokomórkowego odpowiednio o stężeniu $0,06$ i 6 mg/m^3 .

Za wartość NDS chloroprenu przyjęto stężenie 2 mg/m^3 , a za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) przyjęto stężenie 6 mg/m^3 . Zalecono oznakowanie związku literami „I” oraz Rakotw. Kat. 2. Obecnie brak jest merytorycznych podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) chloroprenu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-chlorobuta-1,3-dienu (chloroprenu), (IARC 1999; ACGIH 2008):

– wzór sumaryczny	$\text{C}_4\text{H}_5\text{Cl}$
– wzór strukturalny	$\text{H}_2\text{C} = \text{CCl} - \text{CH} = \text{CH}_2$
– nazwa chemiczna	2-chloro-1,3-butadien
– nazwa CAS	2-chlorobuta-1,3-dien
– numer CAS	126-99-8
– numer indeksowy	602-036-00-8
– synonimy:	chloropren, 2-chlorobutadien, chlorobutadien, β -chlorobutadien, neopren, 2-chloropren, 2-chlorobutadien-1,3, β -chloropren.

Chloropren, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.), został zaklasyfikowany jako produkt niebezpieczny:

- F; R11
- Rakotw. Kat. 2; R45
- Xn; R20/22-48/20
- Xi; R 36/37/38.

Oznakowania te oznaczają: F; R11 – produkt wysoce łatwopalny, Rakotw. Kat. 2 – substancje, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka, Xn – produkt szkodliwy, R20/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe i po połknięciu, R48/20 – działa szkodliwie przez drogi odde-

chowe; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia, Xi – produkt drażniący, R36/37/38 – działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12. 2008 r., 1–1355 ze zm.) – przedstawiono w tabeli 1. oraz na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie
(rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
602-036-00-8	chloroprene (stabilised); 2-chlorobuta-1,3-diene (stabilised)	204-818-0	126-99-8	Flam. Liq. 2 Carc. 1B Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*) STOT RE 2 (*) Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2	H225 H350 H332 H302 H373 (**) H319 H335 H315	GHS02 GHS08 GHS07 Dgr	H350 H332 H302 H373 (**) H319 H335 H315		D

Flam. Liq. 2 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria zagrożenia 2.

H225 – wysoce łatwopalna ciecz i pary.

Carc. 1B – rakotwórczość, kategoria zagrożeń 1B.

H350 – może powodować raka (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia).

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (przy wdychaniu), kategoria zagrożenia 4.

H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 4.

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

STOT RE 2 – działanie toksyczne na narządy docelowe, narażenie powtarzane, kategoria zagrożenia 2.

H373 – może spowodować uszkodzenie narządów (wymienić wszystkie narażone narządy, jeśli są znane) w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że żadne inne drogi narażenia nie powodują zagrożenia).

Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.

H319 – działa drażniąco na oczy.

STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3., działanie drażniące na drogi oddechowe.

H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.

H315 – działa drażniąco na skórę.

GHS02: symbol

GHS08: symbol

1 GHS07: symbol



Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne chloroprenu (IARC 1999; ACGIH 2008):

– postać	bezbarwna ciecz o ostrym, podobnym do eteru zapachu, działa łzawiąco
– próg zapachu	55 mg/m ³
– temperatura topnienia	-130 °C
– temperatura wrzenia	59,4 °C
– gęstość względna (woda = 1)	0,958 (w temp. 20 °C)
– gęstość par (powietrze = 1)	3,06
– prężność par	26,6 kPa (w temp. 20 °C)
– stężenie par nasyconych w powietrzu	90 500 mg/m ³ (w temp. 20 °C)
– temperatura zapłonu:	-4 °C (metoda tygła zamkniętego)
– granice stężeń wybuchowych:	
– dolna	4% obj. w powietrzu
– górna	20% obj. w powietrzu
– Log P	2,06
– rozpuszczalność:	dobrze rozpuszczalny w alkoholu, eterze dietylowym, acetonie i benzenie, nieznacznie rozpuszczalny w wodzie 0,212 g/100 ml (w temp. 20 °C)
– trwałość:	bardzo nietrwały, w powietrzu reaguje z tlenem i innymi związkami, tworząc epoksydy i inne produkty, spontanicznie polimeryzuje; jest przechowywany w obecności przeciwutleniaczy
– współczynniki przeliczeniowe	1 ppm \approx 3,64 mg/m ³ i 1 mg/m ³ \approx 0,275 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Chloropren nie jest związkiem naturalnym. Po raz pierwszy został otrzymany przez *Carothersa* i in. w 1930 r. (*Carothers* i in. 1931). Proces ten polegał na bimeryzacji acetyleny w wodnym roztworze chlorku miedzi(II) i chlorku amonu do winyloacetyleny. Otrzymany produkt był następnie chlorowany za pomocą kwasu chlorowodorowego do beta-chloropreny.

Inna metoda stosowana do otrzymywania chloroprenu polega na chlorowaniu butadienu w fazie gazowej do 1,4-dichloro-2-butenu i 3,4-dichloro-1-butenu. Pierwszy z wymienionych półproduktów jest poddawany izomeryzacji do 3,4-dichloro-1-butenu w obecności metalicznej miedzi i chorku miedzi(II). Następnie związek ten jest przeprowadzany do chloroprenu na drodze dehydrohalogenacji w wodnym rozworze wodorotlenku sodowego. Izolacja chloroprenu z mieszaniny reakcyjnej polega na destylacji próżniowej (NIOSH 1977; Lynch 2001).

Chloropren jest stosowany wyłącznie do produkcji neoprenowych elastomerów oraz do syntezy 2,3-dichloro-1,3-butadienu, który jest komonomerem dla chloroprenu w syntezie kopolimerów. Lateks neoprenowy powstaje podczas emulsyjnej polimeryzacji chloroprenu. Lateks ten składa się głównie z *trans*-chloroprenu. Służy on do produkcji gumy syntetycznej, przedmiotów gumowych, izolacji przewodów elektrycznych i materiałów klejących. Wolny chloropren może występować w polimerach i kopolimerach w ilościach < 0,7% (Lynch 2001).

Narażenie zawodowe na chloropren występuje podczas jego syntezy, polimeryzacji i wulkanizacji lateksu. W latach 70. ubiegłego stulecia stężenia chloroprenu w powietrzu amerykańskich zakładów produkujących neopren były znacznie zróżnicowane w zależności od miejsca pomiaru i wahały się w zakresie $10 \div 24\ 000\ \text{mg/m}^3$ (Lloyd i in. 1975; IARC 1979). W późniejszym okresie, w wyniku korzystnych rozwiązań technicznych, narażenie na ten związek mierzone w strefie oddychania pracowników było stosunkowo małe. Stężenia chloroprenu podczas produkcji monomeru w latach 1976-1991 mieściły się w zakresie $5 \div 8\ \text{mg/m}^3$, natomiast podczas jego polimeryzacji (1976-1996) wynosiły $0 \div 29\ \text{mg/m}^3$ (Lynch 2001).

W badaniach przeprowadzonych w Armenii wykazano czasowe i sezonowe zmiany stężeń chloroprenu w powietrzu środowiska pracy w zakładach produkujących ten związek. Przed 1980 r. stężenia te mieściły się w zakresie $0,31 \div 784\ \text{mg/m}^3$, natomiast po 1980 r. były wyraźnie mniejsze i wynosiły $0,1 \div 4,49\ \text{mg/m}^3$ (Bulbulyan i in. 1999).

Według danych GIS (2007) stężenia chloroprenu w powietrzu środowiska pracy w Polsce nie przekraczały wartości NDS, tj. $2\ \text{mg/m}^3$.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Objawami ostrego zatrucia chloroprenem u ludzi są: podrażnienia błon śluzowych oczu i łzawienie, podrażnienia górnych dróg oddechowych, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wyrażone bólami i zawrotami głowy, drażliwością, bezsennością i uczuciem zmęczenia, a także zapalenie skóry, a niekiedy martwica rogówki i utrata włosów w wyniku bezpośredniego kontaktu ze skórą. Objawy te występowały podczas narażenia na chloropren o stężeniach w powietrzu powyżej $3500\ \text{mg/m}^3$ i pojawiały się w ciągu do 15 min trwania narażenia (EPA 1985). W ostrym zatruciu chloroprenem mogą również pojawiać się zmiany w: wątrobie, układzie sercowo-naczyniowym, układzie krwiotwórczym, ozębnej, obwodowym układzie nerwowym oraz w układzie rozrodczym (Harbison, Varney 1998; IARC 1979).

W dostępnym piśmiennictwie nie ma opisu ostrego zatrucia chloroprenem zakończonego zgonem.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Symptomatologia przewlekłego zatrucia chloroprenem u ludzi zasadniczo nie różni się od objawów zatrucia ostrego tym związkim. Podczas narażenia na chloropren o stężeniach $200 \div 1230 \text{ mg/m}^3$ obserwowano: bóle i zawroty głowy, drażliwość, zmęczenie oraz ucisk i bóle w klatce piersiowej, a w niektórych przypadkach także zapalenie skóry i utratę włosów. Objawy te występowały po około miesiącu od rozpoczęcia narażenia (EPA 1985).

W grupie 336 pracowników narażonych na chloropren podczas jego polimeryzacji (brak wyników pomiarów stężeń chloroprenu w powietrzu) u 227 pracowników narażonych na działanie tego związku w przeszłości oraz u 283 pracowników nigdy nienarażonych na działanie chloroprenu wykonano badania biochemiczne surowicy krwi (wapń, fosfor nieorganiczny, azot mocznikowy, kwas moczowy, cholesterol, białko całkowite, albuminy, bilirubinę całkowitą, zasadową fosfatazę, dehydrogenazę mleczanową i aminotranferazę asparaginową) oraz hematologiczne krwi (liczbę leukocytów i ich obraz odsetkowy, liczbę erytrocytów, stężenie hemoglobiny i hematokryt). Nie stwierdzono żadnych różnic w oznaczanych wskaźnikach u pracowników z różnych badanych grup (Gooch, Hawn 1981).

Należy podkreślić, że w dostępnym piśmiennictwie zwracano uwagę na rozbieżne dane na temat symptomatologii przewlekłego zatrucia chloroprenem u ludzi (Gooch, Hawn 1981; EPA 1985).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat badań epidemiologicznych dotyczących pozanowotworowych skutków narażenia na chloropren.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Ostra toksyczność chloroprenu u zwierząt laboratoryjnych jest stosunkowo słabo zaznaczona (tab. 2.). Zgodnie z kryteriami ostrej toksyczności (DzU 1997 nr 105, poz. 671) związek ten można zaklasyfikować do substancji szkodliwych, dla których wartość $LD_{50} \text{ per os}$ dla szczurów mieści się w zakresie $200 \div 2000 \text{ mg/kg m.c.}$

Ostre działanie toksyczne chloroprenu u zwierząt laboratoryjnych manifestuje się zmianami zapalnymi błon śluzowych oczu i nosa oraz depresją ośrodkowego układu nerwowego. Padnięcie zwierzęcia następuje w wyniku porażenia ośrodka oddechowego (IARC 1979).

U szczurów Sprague-Dawley (samców), narażanych przez 4 h na chloropren o stężeniach $360 \div 1100 \text{ mg/m}^3$, 24 h po zakończeniu narażenia obserwowano: podwyższoną aktywność dehydrogenazy sorbitolowej (SDH) i mleczanowej (LDH) w surowicy krwi, podwyższoną aktywność LDH w popłuczynach oskrzelowych, wzrost stężenia niebiałkowych grup tiolowych (NPSH) w wątrobie oraz ich zmniejszenie w płucach (Plugge, Jaeger 1979). W ostrym zatruciu chloropre-

nem opisano również: martwicę hepatocytów centralnej strefy zrazików wątrobowych, degenerację nabłonka kanalików nerkowych, bierne przekrwienie narządów oraz obrzęk płuc (EPA 1985).

Tabela 2.

Dawki lub stężenia śmiertelne chloroprenu działające na różne gatunki zwierząt (Clary i in. 1978; IARC 1979; RTECS 2008; Valentine, Himmelstein 2001)

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka/stężenie	Wartość
Mysz	dożołądkowa oddechowa	LD ₅₀	260 mg/kg
		LCL ₀	615 mg/m ³ (8 h)
Szczur	dożołądkowa oddechowa podskórna	LD ₅₀	251 mg/kg
		LC ₅₀	8330 mg/m ³ (4 h)
		LDL ₀	500 mg/kg
Królik	oddechowa	LCL ₁₀₀	7500 mg/m ³ (8 h)

LD₅₀ – medialna dawka śmiertelna związku.

LDL₀ – najmniejsza dawka śmiertelna związku.

LCL₀ – najmniejsze stężenie śmiertelne związku.

LCL₁₀₀ – najmniejsze stężenie związku, którego działanie powoduje padnięcie 100% zwierząt.

Toksyczność przewlekła

Biologiczne skutki powtarzanego narażenia zwierząt na działanie chloroprenu drogą oddechową przedstawiono w tabeli 3.

W ciągu 4 tygodni Clary i in. (1978) narażali szczury Wistar obojga płci (po 10 zwierząt w grupie) na działanie chloroprenu o stężeniach: 0; 180; 720 lub 2900 mg/m³ 6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu. U zwierząt obserwowano: zahamowanie przyrostu masy ciała, redukcję liczby leukocytów we krwi obwodowej po narażeniu na chloropren o stężeniach 720 i 2900 mg/m³. Po narażeniu na chloropren o stężeniu 720 mg/m³ stwierdzono zwyrodnienie lipidowe i martwicę hepatocytów w centralnej strefie zrazików wątrobowych, a po narażeniu na działanie związku o stężeniu 2900 mg/m³ obserwowano zarówno u samców, jak i samic: wzrost względnej masy nerek, wątroby, płuc, mózgu i nadnerczy. Obserwowano ponadto podrażnienie błon śluzowych nosa, a także padnięcia zwierząt – 3/10 i 5/10 samców w grupach narażonych odpowiednio na działanie chloroprenu o stężeniach 720 lub 2900 mg/m³ oraz 3/10 samic narażonych na związek o stężeniu 2900 mg/m³.

U złocistych chomików syryjskich obojga płci (po 10 zwierząt w grupie) narażanych 4 tygodnie na działanie chloroprenu o stężeniach: 0; 140; 590 lub 2280 mg/m³ przez 6 h dziennie, 6 dni w tygodniu Clary i in. (1978) obserwowali: zahamowanie przyrostu masy ciała, wzrost względnej masy serca, nerek, wątroby, mózgu i nadnerczy u samców oraz nerek i mózgu u samic, a ponadto padnięcia zwierząt – 1/10 samców i 3/10 samic po narażeniu na działanie chloroprenu o stężeniu 590 mg/m³ oraz wszystkich samców i samic narażonych na chloropren o stężeniu 2280 mg/m³.

Tabela 3.

Biologiczne skutki powtarzanego narażenia na działanie par chloroprenu

Gatunek, liczba, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury – 40 samców, 40 samic	0; 180; 720 lub 2900 mg/m ³ ; 6 h/dz., 5 dni/tydz., 4 tyg.	zahamowanie przyrostu masy ciała we wszystkich grupach; redukcja liczby leukocytów po narażeniu na związek o stężeniach 720 i 2900 mg/m ³ ; wzrost wzgl. masy nerek, wątroby, płuc, mózgu i nadnerczy (2900 mg/m ³); zwyrodnienie i martwica hepatocytów (720 mg/m ³); podrażnienie błon śluzowych nosa; padnięcia samców (3/10 i 5/10) po narażeniu na związek o stężeniach 720 i 2900 mg/m ³ oraz samic (3/10) po narażeniu na związek o stężeniu 2900 mg/m ³	<i>Clary</i> i in. 1978
Złociste chomiki syryjskie	0; 140; 590 lub 2280 mg/m ³ ; 6 h/dz., 5 dni/tydz., 4 tyg.;	związek o stężeniu 590 mg/m ³ : zahamowanie przyrostu masy ciała, wzrost względnej masy serca, nerek, wątroby, mózgu i nadnerczy u samców oraz nerek i mózgu u samic; padnięcie 1/10 samców i 3/10; po narażeniu na związek o stężeniu 2280 mg/m ³ padnięcie wszystkich zwierząt	<i>Clary</i> i in. 1978
Myszy B6C3F1 – 50 samców, 50 samic	0; 18; 43; 116 lub 290 mg/m ³ ; 6 h/dz., 5 dni/tydz., 13 tyg.	związek o stężeniu 290 mg/m ³ : zmniejszenie masy ciała samców, spadek stężenia NPSH w wątrobie i płucach oraz rozrost nabłonka przedłożądka u samców i samic; wartość LOAEL = 290 mg/m ³	<i>Melnick</i> i in. 1996
Szczury F344 – 50 samców, 50 samic	0; 18; 43; 116; 290 lub 724 mg/m ³ 6 h/dz., 5 dni/tydz., 13 tyg	związek o stężeniu 724 mg/m ³ : wzrost bezwzględnej masy nerek u samców i samic; redukcja liczby RBC, spadek stęż. HGB, HTC i MCV u samic; spadek stężenia NPSH w wątrobie i płucach samic oraz w wątrobie samców; wzrost aktywności SDH, AlAT i GDH u samców i samic w 3. tyg. narażenia; zmiany zapalne i martwica hepatocytów oraz degeneracja nabłonka węchowego i metaplazja nabłonka oddechowego nosa u samców i samic; wartość LOAEL = 724 mg/m ³ ; dla zmian w nabłonku nosowym wartość NOAEL = 116 mg/m ³	<i>Melnick</i> i in. 1996
Myszy B6C3F1 – 50 samców, 50 samic	0; 46; 116; 290 mg/m ³ , 6 h/dz., 5 dni/tydz., 104 tyg.	rozrost nabłonka oskrzelikowego i kanalików nerkowych we wszystkich grupach narażonych; po narażeniu na związek o stężeniu 290 mg/m ³ rozrost nabłonka przedłożądka oraz rozrost gruczolakowaty, metaplazja i zanik nabłonka węchowego; wartość LOAEL = 46 mg/m ³	<i>Melnick</i> i in. 1999

cd. tab. 3.

Gatunek, liczba, płeć zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury F344/N – 50 samców, 50 samic	0; 46; 116 lub 290 mg/m ³ , 6 h/dz., 5 dni/tydz., 104 tyg.	rozrost nabłonka pęcherzyków płucnych oraz zanik nabłonka węchowego, przewlekłe, aktywne zapalenie i martwica komórek tego nabłonka we wszystkich grupach narażonych; rozrost nabłonka kanalików nerkowych oraz zwłóknienie, rozrost gruczolakowaty, rozrost komórek podstawnych i metaplasja nabłonka węchowego po narażeniu na związek o stężeniach 116 i 290 mg/m ³ lub tylko 290 mg/m ³ ; wartość LOAEL = 46 mg/m ³	<i>Melnick i in.</i> 1999

NPSH – niebiałkowe grupy tiulowe.

RBC – erytrocyty.

HTC – hematokryt.

HGB – hemoglobina.

MCV – średnia objętość krwinek.

SDH – dehydrogenaza sorbitolowa.

ALAT – aminotransferaza alaninowa.

GDH – dehydrogenaza glutaminianowa.

Melnick i in. (1996) narażali przez 13 tygodni myszy B6C3F1 i szczury F344 na chloropren o stężeniach: 0; 18; 43; 116 lub 290 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Jedną grupę szczurów narażano ponadto na działanie chloroprenu o stężeniu 724 mg/m³. Każda narażana grupa liczyła po 10 zwierząt. U samców myszy stwierdzono: zmniejszenie masy ciała i stężenia NPSH w wątrobie i płucach po narażeniu na działanie związku o stężeniu 290 mg/m³. U samców i samic po narażeniu na związek o tym samym stężeniu obserwowano rozrost nabłonka przedłożądka. Autorzy pracy zaproponowali przyjęcie stężenia 290 mg/m³ chloroprenu za wartość LOAEL związku.

Po narażeniu szczurów na działanie chloroprenu o największym (724 mg/m³) stężeniu obserwowano: wzrost bezwzględnej masy nerek u samców i samic, redukcję liczby RBC, spadek HTC, MCV i stężenia HGB u samic, spadek stężenia NPSH w wątrobie i płucach u samic oraz w wątrobie u samców, a ponadto wzrost aktywności SDH, ALAT i GDH w surowicy u samców i samic w trzecim tygodniu narażenia. W badaniu histopatologicznym obserwowano zmiany zapalne i martwicę hepatocytów u tych zwierząt oraz degenerację nabłonka węchowego i metaplasję nabłonka oddechowego nosa u samców i samic już po narażeniu na działanie związku o stężeniu 290 mg/m³. Narażenie na działanie chloroprenu o tym samym stężeniu spowodowało również wzrost masy nerek i spadek MCV u samic. Na podstawie przedstawionych wyników badań proponowano przyjęcie stężenia 724 mg/m³ chloroprenu za wartość LOAEL związku (niedokrwistość, martwica hepatocytów) oraz stężenia 290 mg/m³ (dla zmian w nabłonku węchowym i oddechowym nosa), (*Melnick i in.* 1996).

Myszy B6C3F1 i szczury F344/N obojga płci, po 50 zwierząt w grupie, narażano w ciągu 104 tygodni na działanie par chloroprenu o stężeniach: 0; 46; 116 lub 290 mg/m³ 6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu. Czas przeżycia myszy i szczurów samców narażonych na działanie chloroprenu o stężeniach 116 lub 290 mg/m³ oraz we wszystkich grupach samic był istotnie krótszy w porównaniu z czasem przeżycia zwierząt w grupie kontrolnej. We wszystkich grupach myszy narażonych na chloropren obserwowano rozrost nabłonka oskrzelikowego i kanalików nerko-

wych. U samców i samic narażonych na działanie chloroprenu o największym stężeniu (290 mg/m³) obserwowano: rozrost nabłonka przedzołądka oraz gruczolakowaty rozrost, metaplazję i zanik nabłonka węchowego nosa. We wszystkich grupach szczurów narażonych na działanie chloroprenu wystąpił rozrost nabłonka pęcherzyków płucnych oraz zmiany w nabłonku węchowym nosa typu zanikowego, przewlekłego aktywnego zapalenia i martwicy. U szczurów narażonych na chloropren o stężeniach: 116 i 290 mg/m³ lub tylko 290 mg/m³ wykazano rozrost nabłonka kanalików nerkowych oraz rozrost komórek warstwy podstawnej nabłonka węchowego i metaplazję komórek tego nabłonka (*Melnick* i in. 1999). Przyjmując za podstawę wieloukładowe, nienowotworowe zmiany morfologiczne obejmujące układ oddechowy, nerki i układ trawienny, można zaproponować, na podstawie wyników omówionych badań, przyjęcie stężenia 46 mg/m³ chloroprenu za wartość LOAEL związku, zarówno po narażeniu myszy, jak i szczurów.

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

Wyniki badań nad mutagennym działaniem chloroprenu przedstawiono w tabeli 4. Zamieszczone w tabeli dane są jednak rozbieżne. Na podstawie wcześniejszych badań wykazano mutagenne działanie chloroprenu wyrażone wzrostem częstości występowania mutacji punktowych u *Salmonella* Typhimurium TA100 (*Bartsch* in. 1979) oraz dominujących mutacji letalnych związanych z płcią u *Drosophila melanogaster* (*Vogel* 1979). W nowszych badaniach przeprowadzonych w warunkach in vitro i in vivo nie wykazano mutagennego działania chloroprenu. Nie stwierdzono mutacji punktowych u kilku szczepów *Salmonella* Typhimurium (*Zieger* i in. 1987; *Westphal* i in. 1994) oraz dominujących mutacji letalnych związanych z płcią u *Drosophila* (*Fouremant* i in. 1994). Chloropren nie indukował mutacji w komórkach jajnika chomika chińskiego V79 prowadzących do oporności na 8-azaguaninę i strofantynę G (*Drevon*, *Kuroki* 1979).

W badaniach przeprowadzonych w warunkach in vivo na samcach myszy szczepu B6C3F1 narażonych 12 dni na chloropren o stężeniach: 43; 116; 290 lub 720 mg/m³ 6 h dziennie nie stwierdzono klastogennego działania chloroprenu wyrażonego wzrostem częstości występowania: aberracji chromosomowych, wymian chromatyd siostrzanych lub mikrojąder w erytrocytach. Obserwowano jedynie wzrost indeksu mitotycznego komórek szpikowych (*Tice* i in. 1988).

Tabela 4.

Mutagenne działanie chloroprenu

Układ biologiczny	Warunki narażenia	Wyniki badań	Piśmiennictwo
<i>S. Typhimurium</i> TA100	1 ÷ 8% v/v , 4 h	wynik dodatni w obecności i bez frakcji S9	<i>Bartsch</i> i in. 1979
<i>S. Typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA1535		wynik ujemny w obecności i bez frakcji S9	<i>Zieger</i> i in. 1987
<i>S. Typhimurium</i> TA100	0 ÷ 5 µM/płytkę	wynik ujemny w obecności i bez frakcji S9	<i>Westphal</i> i in. 1994

cd. tab. 4.

Układ biologiczny	Warunki narażenia	Wyniki badań	Piśmiennictwo
<i>Drosophila melanogaster</i>	5,7 ÷ 34,3 mM; 48 ÷ 72 h	wzrost częstości dominujących mutacji letalnych związanych z płcią	Vogel 1979
<i>Drosophila melanogaster</i>	1,8 mg/g; 72 h karmienie lub iniekcja	brak dominujących mutacji letalnych związanych z płcią	Fouremen i in. 1994
Komórki jajnika chomika chińskiego V79	10% v/v, 4 h	brak indukcji oporności komórek na 8-azaguaninę i strofantynę G	Drevon, Kuroki 1979
Myszy B6C3F1, samce	43, 116, 290 lub 720 mg/m ³ ; 6 h/dz., 12 dni	brak aberracji chromosomowych, wymiany chromatyd siostrzanych lub mikrojąder; wzrost indeksu mitotycznego w szpiku	Tice i in. 1988

Działanie mutagenne wykazują takie produkty dimeryzacji chloroprenu powstające podczas jego przechowywania, jak: 1-chloro-5-(1-chloroetylo)-cykloheksen, 1,6-dichloro-1,5-cyklo-oktadien (Westphal i in. 1994) lub jego metabolit – 1-chloroetyloooksiran, który również działa klastogennie (Himmelstein i in. 2001b).

Na podstawie wyników nowszych badań wykazano, że chloropren indukuje mutacje punktowe w protoonkogenach K-ras i H-ras wyizolowanych z nowotworów płuc i gruczołu Harderiana myszy B6C3F1 wywołanych przez ten związek. Mutacje protoonkogeny K-ras wykryto w 80% nowotworów płuc indukowanych chloroprenem i w 30% nowotworów spontanicznych o tej samej lokalizacji. W przypadku nowotworów gruczołu Harderiana mutacje protoonkogenów K-ras i H-ras stwierdzono u 100% myszy narażonych na chloropren i u 56% myszy z grup kontrolnych. Cechą tych mutacji była transwersja A → T na kodonie 61. Transwersji tej nie obserwowano w ogóle w spontanicznych nowotworach płuc u myszy, natomiast stwierdzono jej występowanie tylko u 7% spontanicznych nowotworów gruczołu Harderiana (Sills i in. 1999). Ponadto cytowani autorzy wykazali zwiększoną częstość występowania mutacji punktowych w protoonkogenach K- i H-ras wyizolowanych z nowotworów przedłożądka myszy B6C3F1 narażonych na działanie chloroprenu przez 2 lata. Istotą tych mutacji była również transwersja A → T na kodonie 61 protoonkogeny H-ras (Sills i in. 2001).

Działanie rakotwórcze

Jakościowa ocena działania rakotwórczego

W kilku badaniach epidemiologicznych oceniono ryzyko chorób nowotworowych u pracowników narażonych na 2-chlorobuta-1,3-dien (chloropren), (tab. 5.).

W badaniach prospektywnych przeprowadzonych na dwóch grupach mężczyzn liczących odpowiednio 270 i 1576 osób, którzy po raz pierwszy byli narażeni na chloropren w latach 1931-1948 lub 1942-1957, stwierdzono odpowiednio 3 i 16 zgonów na raka płuca. Umieralność ta nie różniła się od umieralności oczekiwanej (Pell 1978).

Tabela 5.

Ryzyko chorób nowotworowych u osób narażonych zawodowo na działanie chloroprenu

Rodzaj badania	Liczebność kohorty; okres narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Prospektywne	270 mężczyzn narażonych w latach 1931 ÷ 1948 1576 mężczyzn narażonych w latach 1942 ÷ 1957	3 zgony na raka płuca (1957-1974); 16 zgonów na raka płuca (1957-1974)	<i>Pell</i> 1978
Kohortowe retrospektywne	5185 osób, w tym 616 mężczyzn; narażenie w latach 1940 ÷ 1976 i 1979 ÷ 1993	rak wątroby – SMR = 2,4; 95%CI: 1,1 ÷ 4,3; białaczki – SMR = 1,9; 95%CI: 1 ÷ 3,3	<i>Bulbulyan</i> i in. 1998
Kohortowe prospektywne	2314 osób, w tym 417 kobiet; narażenie w latach 1940 ÷ 1988; częstość występowania raka (1979 ÷ 1990); umieralność (1979 ÷ 1988)	rak wątroby: SIR = 3,27; 95% CI: 1,47 ÷ 7,27; SMR = 3,39, 95% CI: 1,09 ÷ 10,5	<i>Bulbulyan</i> i in. 1999
Kohortowe	533 mężczyzn; narażenie na chloropren (1966 ÷ 1997); ryzyko raka w okresie 1979 ÷ 1997	nowotwory ogółem SIR = 1,26; CI: 0,88 ÷ 1,77; nowotwory płuca: SIR = 1,84; CI: 0,84 ÷ 3,49; nowotwory głowy i szyi: SIR = 1,89; CI: 0,87 ÷ 3,59	<i>Colonna, Laydevant</i> 2001

SMR – standaryzowany wskaźnik umieralności.

SIR – standaryzowany wskaźnik częstości występowania.

95% CI – 95-procentowy przedział ufności.

W badaniu retrospektywnym umieralności na nowotwory złośliwe w kohorcie 5185 pracowników moskiewskiej fabryki obuwia, w tym 616 mężczyzn narażonych na chloropren w latach 1940-1976 lub 1979-1993 stwierdzono podwyższone ryzyko raka wątroby (SMR = 2,4; 95% CI: 1,1 ÷ 4,3) oraz białaczki (SMR = 1,9; 95% CI: 1 ÷ 3,3). Należy podkreślić, że narażenie miało charakter złożony, ponieważ oprócz chloroprenu w środowisku pracy wykryto również: benzen (5,3 ÷ 17,6 mg/m³), octan etylu, formaldehyd, octan butylu, glikol etylenowy, aceton i chlorotrifluorometan (*Bulbulyan* i in. 1998).

W innym badaniu cytowani autorzy (*Bulbulyan* i in. 1999; *Zaridze* i in. 2001) ocenili częstość występowania i umieralność na nowotwory złośliwe w kohorcie 1897 mężczyzn i 417 kobiet zatrudnionych w fabryce produkującej chloropren przez co najmniej 2 miesiące w latach 1940-1988 i żyjących jeszcze w 1979 r. Narażenie na chloropren wyrażone stężeniem tego związku w powietrzu było zróżnicowane. Przed 1980 r. wynosiło 0,99 ÷ 269,1 mg/m³ (latem) i 0,31 ÷ 784 mg/m³ (zimą). Po 1980 r. stężenie chloroprenu uległo wyraźnemu zmniejszeniu i wynosiło 0,1 ÷ 23,2 mg/m³ (latem) i 0,16 ÷ 4,49 mg/m³ (zimą). W badaniu tym wykazano zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych wątroby (SIR = 3,27; 95% CI: 1,47 ÷ 7,27) oraz zwiększoną umieralność na raka wątroby (SMR = 3,39; 95% CI: 1,09 ÷ 10,5).

W badaniu kohortowym, przeprowadzonym we Francji (departament Isère) w grupie 533 mężczyzn narażonych na chloropren w latach 1966-1997, oceniano ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych w latach 1979-1997. Wartości SIR obliczono, uwzględniając całą populację departamentu.

tamentu Isère jako grupę odniesienia. Wykazano podwyższone ryzyko występowania nowotworów złośliwych ogółem (SIR = 1,26; CI: 0,88 ÷ 1,77), nowotworów płuca (SIR = 1,84; CI: 0,84 ÷ 3,49) oraz nowotworów głowy i szyi (SIR = 1,89; CI: 0,87÷3,59), (Colona, Laydevant 2001).

Według *Acquavella* i *Leonarda* (2001) przytoczone badania mają dużą liczbę ograniczeń, które zmniejszają ich wiarygodność. Są to m.in.: małe liczby zgonów, brak zaufania do klasyfikacji narażenia niemającej charakteru ilościowego, niekompletne wykazy badanej populacji, a w przypadku nowotworów wątroby zbyt duża częstość występowania marskości wątroby predysponującej do wystąpienia tego nowotworu oraz brak dokumentacji histologicznej, niezbędnej do różnicowania nowotworów złośliwych wątroby.

W kilku badaniach doświadczalnych oceniono rakotwórcze działanie chloroprenu, który uznano za związek strukturalnie podobny do chlorku winylu, związku o udowodnionym działaniu kancerogennym.

Ciężarnym samicom szczurów BDIV podano chloropren w dawce 100 mg/kg m.c. w 17. dniu ciąży, a następnie potomstwu tych samic taką samą drogą podawano raz w tygodniu przez całe życie ten sam związek w dawce 50 mg/kg m.c. W 120. tygodniu doświadczenia częstość występowania nowotworów u szczurów otrzymujących chloropren była podobna jak w grupie kontrolnej zarówno u samców, jak i samic (*Ponomarkov, Tomatis* 1980).

Białe dwutygodniowe myszy 7 miesięcy narażano na pary chloroprenu o stężeniach: 0; 2,9; 19,2 lub 189 mg/m³ 4 h dziennie, przez 6 dni w tygodniu. W ósmym miesiącu zwierzęta zabijano, poddawano autopsji, a ich płuca oceniano makroskopowo i histopatologicznie. Najczęstszym obserwowanym nowotworem płuc był gruczolak brodawkowaty (50/57), a następnie gruczolak (7/57). Odsetek myszy z nowotworami stopniowo wzrastał wraz z częstością narażenia. W kolejnych grupach procent ten osiągnął następujące wartości: 1,3; 8,1; 9,4 i 19,7%. Wartości te w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (1,3%) były statystycznie znamienne (*Dong* i in. 1989).

Myszy B6C3F1 i szczury F344/N obojga płci (po 50 zwierząt w grupie) narażano 104 tygodnie na pary chloroprenu o stężeniach: 0; 46; 115 lub 290 mg/m³ 6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu. U samców myszy wykazano statystycznie znamiennej większą częstość występowania pierwotnych nowotworów płuc (gruczolak lub rak), układu krążenia (naczyniak krwionośny, naczyniomięsak krwionośny, ang. *hemangiosarcoma*), gruczołu Harderiana (gruczolak lub rak), nerek (gruczolak kanalików nerkowych) i wątroby (naczyniomięsak krwionośny) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej, prawie po wszystkich wielkościach narażenia. Również u samic wykazano zwiększoną częstość występowania nowotworów o tej samej lokalizacji co w przypadku samców oraz raków wątrobowokomórkowych (ang. *hepatocellular carcinoma*), raków lub gruczolakokolcowiaków sutka, mięsaków skóry i mięsaków krezki.

Zarówno u samców szczurów, jak i samic obserwowano znamiennej podwyższoną częstość występowania gruczolaków lub raków: jamy ustnej, tarczycy, nerek i gruczołu mlecznego (samice). Nowotwory te występowały w grupach zwierząt narażonych na chloropren o stężeniach 115 lub 290 mg/m³, a w przypadku nowotworów nerek również po najmniejszym stężeniu (46 mg/m³) tego związku (*Melnick* i in. 1999).

W opinii Grupy Ekspertów Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC 1999) nie istnieje wystarczający dowód na rakotwórcze działanie chloroprenu na ludzi, ale istnieje wystar-

czający dowód na takie działanie związku na zwierzęta. Chloropren uznano za czynnik przypuszczalnie rakotwórczy dla ludzi (Grupa 2B), (Rice, Boffetta 2001).

Ilościowa ocena działania rakotwórczego

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych umożliwiających oszacowanie zależności dawka-odpowieź. Istnieją natomiast wyniki badań epidemiologicznych (tab. 5.) wskazujących na istotnie zwiększone ryzyko raka wątroby w wyniku zawodowego narażenia na chloropren (Bulbulyan i in. 1998; 1999) oraz nieistotne w sensie statystycznym wzrosty ryzyka raka płuca (Colona, Laydevant 2001), (tab. 5.).

W opracowaniach dotyczących oceny kancerogenności substancji chemicznych realizowanych przez US EPA nie znaleziono żadnych informacji odnośnie do kancerogenności chloroprenu. Natomiast Melnick i in. w 1999 r. opublikowali wyniki dwuletniego eksperymentu, w którym narażano inhalacyjnie myszy i szczury. Dla wielu umiejscowień nowotworów badacze ci zaobserwowali istotny wzrost liczby nowotworów i to wzrost zależny od wielkości stężenia chloroprenu. Ponieważ u narażonych ludzi obserwowano głównie nowotwory wątroby i płuca, niniejszą analizę ograniczono do tych dwóch umiejscowień. Wybrane dane przedstawiono w tabelach 6. i 7.

Tabela 6.

Raki płuca i wątroby u myszy po dwuletnim narażeniu na działanie chloroprenu

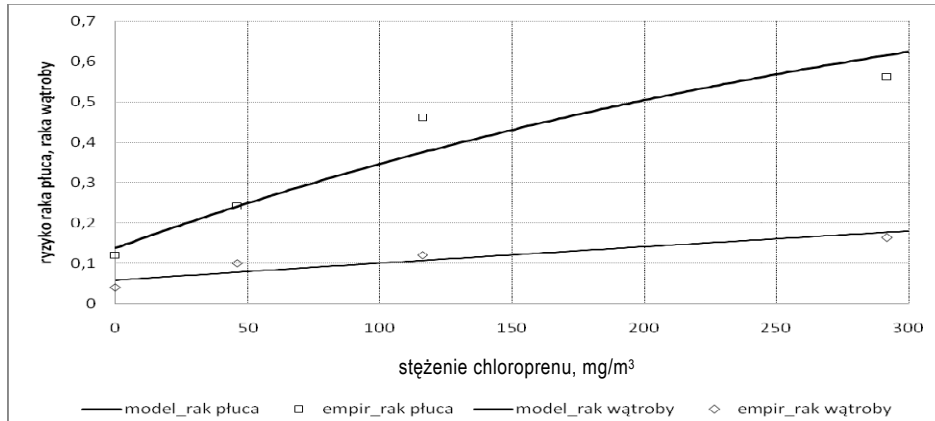
Stężenie chloroprenu, mg/m ³	Samce		Samice	
	rak płuca (liczba zwierząt w grupie)	naczyniakomięsak krwionośny (liczba zwierząt w grupie)	rak płuca (liczba zwierząt w grupie)	rak wątrobowo-komórkowy (liczba zwierząt w grupie)
0	6(50)	2(50)	2(50)	4(50)
46,59	12(50)	5,5	14(49)	11(49)
116,48	23(50)	6(50)	16(50)	14(50)
291,20	28,5	8(50)	28(50)	19(50)

Tabela 7.

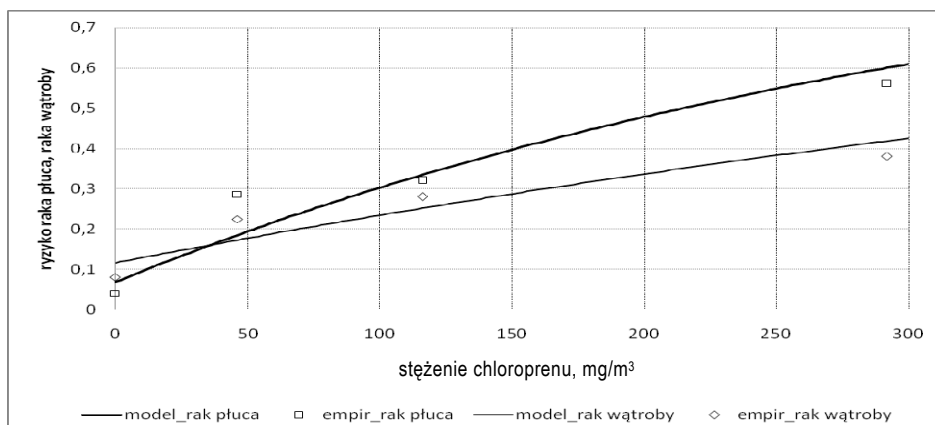
Raki płuca u szczurów po dwuletnim narażeniu na działanie chloroprenu

Stężenie chloroprenu, mg/m ³	Rak płuca u szczurów	
	samce (liczba zwierząt w grupie)	samice (liczba zwierząt w grupie)
0	2(50)	1(50)
46,59	2(50)	0(50)
116,48	4(50)	0(50)
291,20	6(50)	3(50)

Zależności dawka-odpowieź dla danych z tabeli 6. i 7. przedstawiono graficznie na rysunkach 2. i 3.

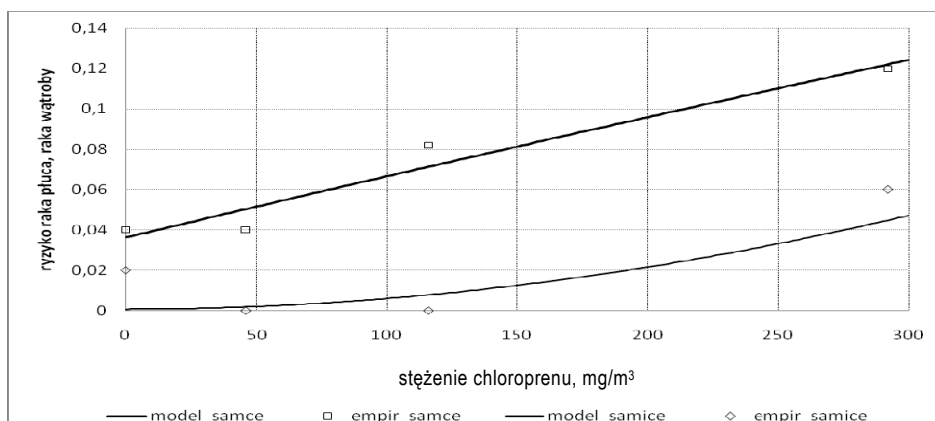


Rys. 2. Krzywe dawka-odpowieź (model dwustopniowy) oraz punkty empiryczne, do których dopasowano te modele, przedstawiając graficznie wyniki badań na samcach myszy narażanych na działanie chloroprenu



Rys. 3. Krzywe dawka-odpowieź (model dwustopniowy) oraz punkty empiryczne, do których dopasowano te modele, przedstawiając graficznie wyniki badań na samicach myszy narażanych na działanie chloroprenu

Zależność dawka-odpowieź dla raka płuca u szczurów samców i samic przedstawiono na rysunku 4.



Rys. 4. Krzywe dawka-odpowieź (model dwustopniowy) dla raka płuca oraz punkty empiryczne, do których dopasowano te modele, przedstawiając graficznie wyniki eksperymentu na szczurach narażanych na działanie chloroprenu

Do oszacowania zależności dawka-odpowiedź w wyniku narażenia ludzi na działanie chloroprenu zostaną wykorzystane następujące wyniki eksperymentu: rak płuca u samic myszy (mniejsze ryzyko tła niż u samców), naczyńniomięsak krwionośny (*hemangiosarcoma*) u samców myszy oraz rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma*) u samic myszy. Do wyników eksperymentu dopasowano model dwustopniowy:

$$P(d) = 1 - \exp(-q_0 - q_1 \cdot d - q_2 \cdot d^2),$$

gdzie:

– d – średnia dla całego życia dawka chloroprenu.

Podczas budowy modelu dawka-odpowiedź przyjęto następujące założenia: masa samca myszy: 0,03 kg, masa samicy myszy: 0,025 kg, ilość wdychanego powietrza przez mysz: 0,04 m³/dzień, masa ciała człowieka: 70 kg, ilość wdychanego powietrza przez człowieka podczas zmiany roboczej: 10 m³, ilość wdychanego powietrza przez człowieka w ciągu doby: 20 m³, średni czas trwania życia człowieka: 70 lat, maksymalny czas pracy człowieka: 40 lat oraz liczba dni pracy w ciągu roku: 240.

Wyniki analizy ryzyka nowotworów na podstawie wyników badań doświadczalnych przedstawiono w tabeli 8.

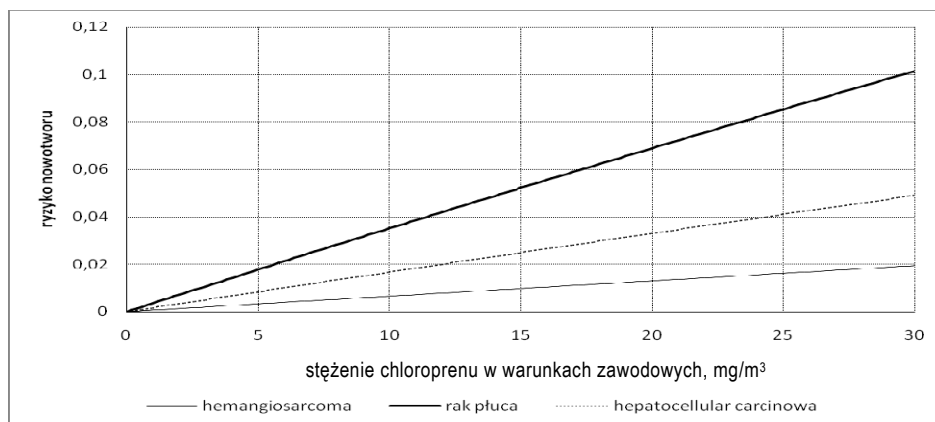
Tabela 8.

Wyniki analizy ryzyka nowotworów na podstawie wyników badań doświadczalnych na zwierzętach

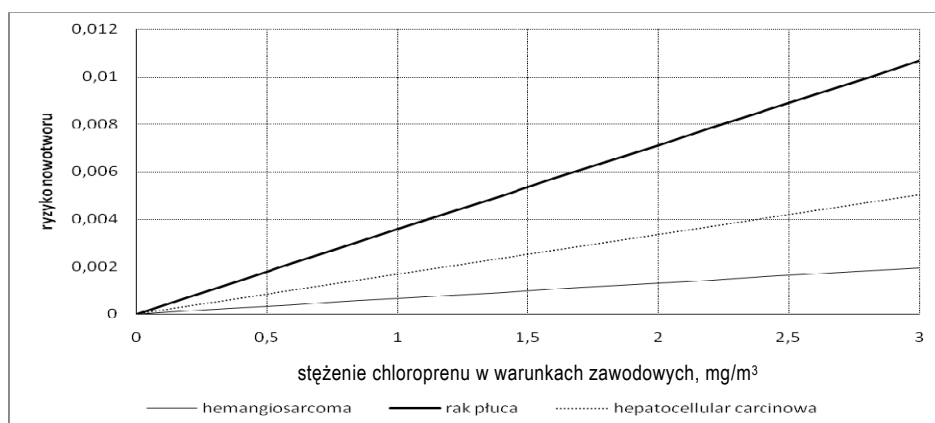
Samce myszy		Samice myszy		
średnia dawka dla całego życia, mg/(kg · dzień)	naczyńniakiomięsak krwionośny (liczba zwierząt w grupie)	średnia dawka dla całego życia, mg/(kg · dzień)	rak płuca	rak wątrobowokomórkowy
0	2(50)	0	2(50)	4(50)
11,09	5(50)	13,31	14(49)	11(49)
27,73	6(50)	33,28	16(50)	14(50)
69,33	8(50)	83,20	28(50)	19(50)
Modele dwustopniowe				
	$q_0 = 0,05965$ $q_1 = 0,001939$ $q_2 = 0$ $\chi^2 = 0,810$ $df = 2$ $p = 0,667$ ryzyko tła = 0,057906		$q_0 = 0,07071$ $q_1 = 0,010147$ $q_2 = 0$ $\chi^2 = 4,224$ $df = 2$ $p = 0,121$ ryzyko tła = 0,068268	$q_0 = 0,1233$ $q_1 = 0,005022$ $q_2 = 0$ $\chi^2 = 2,036$ $df = 2$ $p = 0,361$ ryzyko tła = 0,116002

Zależność dawka-odpowiedź między stężeniem chloroprenu w powietrzu środowiska pracy i ryzykiem raka wątroby (*hemangiosarcoma*, *hepatocellular carcinoma*) oraz raka płuca u pracowników narażonych na ten związek przez 40 lat przedstawiono na rysunku 5.

Taką samą zależność między narażeniem na chloropren w zakresie stężeń $0 \div 3 \text{ mg/m}^3$ (stężenia obserwowane w ostatnich latach w Polsce) a ryzykiem raka wątroby i raka płuca u pracowników narażonych przez 40 lat przedstawiono na rysunku 6.



Rys. 5. Krzywe dawka-odpowiedź opisujące zależność między stężeniem chloroprenu w powietrzu środowiska pracy i ryzykiem raka wątroby i raka płuca u ludzi narażonych na działanie chloroprenu (ryzyko to jest związane z czterdziestoletnim okresem narażenia)



Rys. 6. Krzywe dawka-odpowiedź opisujące zależność między narażeniem na działanie chloroprenu w powietrzu środowiska pracy i ryzykiem raka wątroby i raka płuca u narażonych ludzi w zakresie stężeń $0 \div 3 \text{ mg/m}^3$, czyli stężeń obserwowanych w ostatnich latach w Polsce (ryzyko to jest związane z czterdziestoletnim okresem narażenia)

W tabeli 9. przedstawiono wartości stężeń chloroprenu dla różnych skutków końcowych narażenia na działanie tej substancji w zależności od założonego dodatkowego ryzyka.

Tabela 9.

Zależność stężenia chloroprenu w środowisku pracy od przyjętego ryzyka

Ryzyko dodatkowe	Stężenie chloroprenu, mg/m^3		
	naczyniomięsak krwionośny (<i>hemangiosarcoma</i>)	rak płuca	rak wątrobowokomórkowy (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
0,01 (10^{-2})	15,47	2,82	6,0
0,001 (10^{-3})	1,53	2,281	0,6
0,0001 (10^{-4})	0,153	0,028	0,06

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Ciężarne szczury ChR-CD narażano na chloropren o stężeniach: 0; 3,6; 36 lub 90 mg/m³ przez 4 h dziennie. W jednym badaniu samice (50 zwierząt w grupie) narażano między 1. ÷ 12. dniem ciąży i zabijano w 17. dniu celem oceny embriotoksycznego działania chloroprenu. W celu oceny teratogennego działania chloroprenu samice (25 zwierząt w grupie) narażano między 3. ÷ 20. dniem ciąży i zabijano w 21. dniu. W badaniach tych nie obserwowano toksyczności matczynej, embriotoksyczności i fetotoksyczności oraz teratogennego działania chloroprenu. Ponadto oceniono wpływ chloroprenu na rozrodczość szczurów. Samce szczurów narażano przez 22 dni na działanie chloropren o stężeniach 45 lub 90 mg/m³ 4 h dziennie, a następnie kojarzono je z dziewiczymi samicami. Liczebność potomstwa samców narażonych na chloropren nie różniła się od liczebności potomstwa w grupie kontrolnej (*Culik i in.* 1978).

W innym badaniu oceniano gonadotoksyczne działanie chloroprenu. Szczury F344/N i myszy B6C3F1 obojga płci narażano przez 13 tygodni na działanie chloropren o stężeniach: 0; 18; 43; 116; 240 lub 720 mg/m³ 6 h dziennie, przez 5 dni/tygodniu. U szczurów samców narażonych na działanie chloroprenu o stężeniu 720 mg/m³ wykazano znamienne spadki ruchliwości plemników. U samic nie obserwowano zaburzeń cyklu estralnego (*Melnick i in.* 1996).

Przedstawione dane wskazują, że chloropren nie działa toksycznie na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat wchłaniania chloroprenu do organizmu.

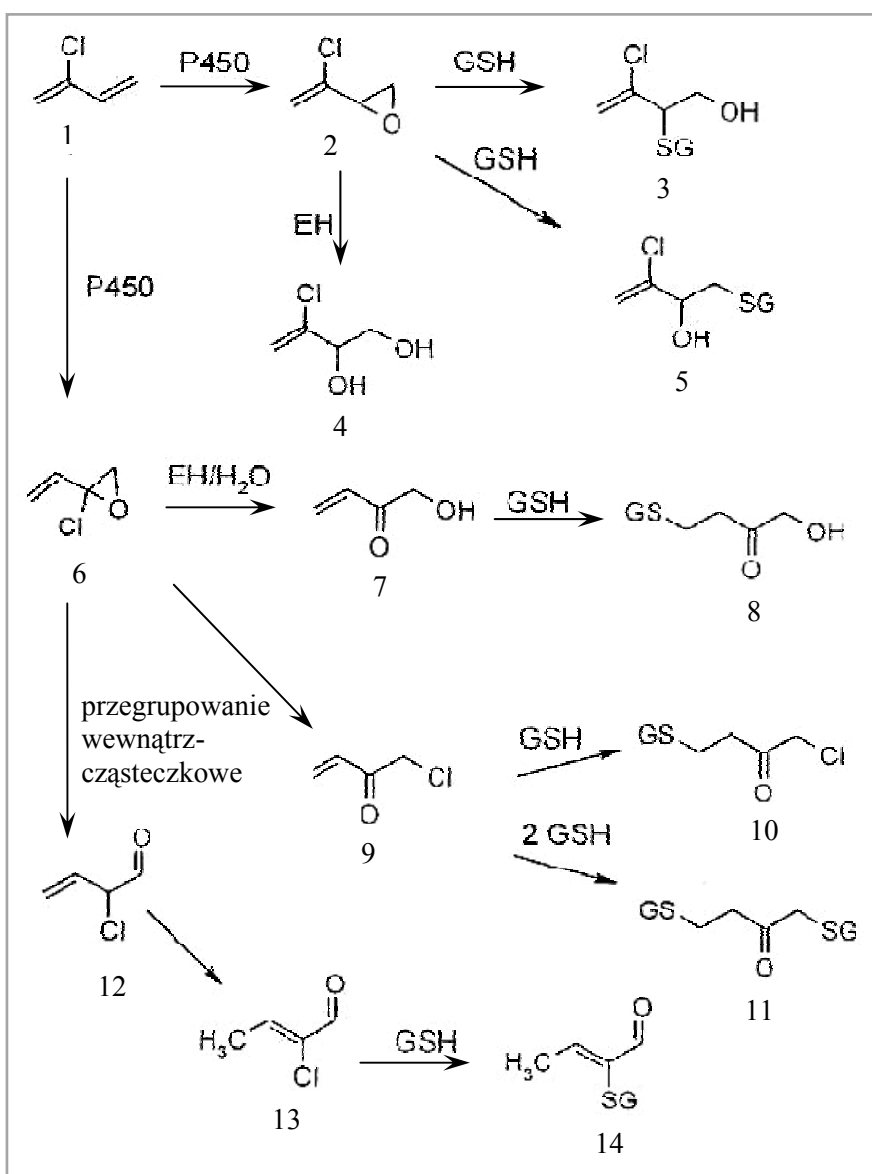
Rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji dotyczących rozmieszczenia chloroprenu w organizmie.

Metabolizm

Przemiany metaboliczne chloroprenu w warunkach *in vitro* przebiegają w kilku etapach. W pierwszym etapie związek ulega utlenieniu do 2-chloro-2-etenyllooksiranu lub 1-chloroetenyllooksiranu przy udziale mikrosomalnej monoooksygenazy zależnej od CYP2E1. Pierwszy z epoksydów jest nietrwały, szybko hydrolizuje do hydroksyketonu, chloroketonu i chloroaldehydu, które są skutecznie sprzęgane z GSH, zarówno nieenzymatycznie, jak i w obecności S-transferazy

glutationowej. Drugi z epoksydów jest trwały. Jest on substratem dla hydrolazy epoksydowej, która jest enzymem stereoselektywnym, preferującym *S*-(1-chloroetenyl)oksiran jako substrat. W reakcji sprzęgania z GSH przy udziale *S*-transferazy glutationowej powstają takie koniugaty, jak: 1-hydroksy-4-(*S*-glutationylo)butan-2-on, 1,4-bis-(*S*-glutationylo)butan-2-on i (*Z*)-2-(*S*-glutatio-nylo)but-2-en-1-al, 2-chloro-3-hydroksy-4-(*S*-glutationylo)buten lub 1-chloro-4-(*S*-glu-tationylo)-butan-2-on (Munter i in. 2003). Postulowano również powstawanie aldehydu chlorokrotonowego bezpośrednio z 2-chloroetenylooksiranu (Himmelstein i in. 2001a). Szlaki metaboliczne chloro-prenu przedstawiono na rysunku 7.



Rys. 7. Schemat przemian metabolicznych 2-chlorobuta-1,3-dienu (chloroprenu), (Munter i in. 2003): 1) β-chloropren; 2) (1-chloroetenyl)oksiran; 3) 2-chloro-4-hydroksy-3-(*S*-glu-tationy-lo)buten; 4) 2-chloro-3,4-di-hydroksybuten; 5) 2-chloro-3-hydroksy-4-(*S*-glu-tationylo)buten; 6) 2-chloro-2-etenyl)oksiran; 7) 1-hydroksybut-3-en-2-on; 8) 1-hydroksy-4-(*S*-glutatio-nylo)-butan-2-on; 9) 1-chloro-but-3-en-2-on; 10) 1-chloro-4-(*S*-glutatio-nylo)-butan-2-on; 11) 1,4-bis-(*S*-glutatio-nylo)butan-2-on; 12) 2-chlorobut-3-en-1-al; 13) 2-chlorobut-2-en-1-al; 14) (*Z*)-2-(*S*-glutatio-nylo)but-2-en-1-al; EH – hydrolaza epoksydowa

Metabolizm chloroprenu obserwowano w obecności mikrosomów wątrobowych i płucnych różnych gatunków (myszy, szczurów, chomików i ludzi), (*Himmelstein* i in. 2001a; 2004a). Szybkość utleniania tego związku do 1-chloroetenyllooksiranu, wyrażona stosunkiem $V_{\max}/K \cdot m$, malała odpowiednio w kolejności u: myszy, chomików, szczurów i ludzi. Natomiast szybkość hydrolizy epoksydu w obecności hydrolazy epoksydowej rosła w kolejności u: myszy, szczurów, chomików i ludzi. Aktywności hydrolazy epoksydowej i *S*-transferazy glutationowej w wątrobie były wielokrotnie większe niż w płucach (*Himmelstein* i in. 2001a; 2004a). Stwierdzono, że szybkość metabolizmu chloroprenu wyrażona stosunkiem szybkości maksymalnej do stałej substratowej ($V_{\max}/K \cdot m$) w wątrobie myszy, szczurów F344, chomików i człowieka wynosiła odpowiednio: 431; 244; 363 i 152 1/h/kg m.c., podczas gdy w płucach osiągała wartości: 7,67; 0,14; 0,14 i 0,14 1/h/kg m.c. Stałe substratowe dla mikrosomalnej monoooksygenazy wynosiły: w wątrobie $0,047 \div 0,118$ mg/l, natomiast w płucach 0,13 mg/l (*Himmelstein* i in. 2004b).

Wydalenie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat wydalania chloroprenu i jego poszczególnych metabolitów z organizmu z wyjątkiem tioeterów, których stężenie w moczu zwiększa się liniowo wraz z wielkością narażenia na chloropren, co obserwowano u szczurów (*Summer, Greim* 1980).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Wielonarządowe zmiany toksyczne, w tym także zmiany genotoksyczne i kancerogenne u gryzoni, można wiązać z aktywacją metaboliczną chloroprenu do odpowiednich epoksydów (*Munter* i in. 2003) oraz ze spadkiem poziomów glutationu (GSH) i peroksydacją lipidów (*Summer, Greim* 1980; *Zhang* i in. 1996).

U szczurów, którym przez 21 dni podawano dootrzewnowo chloropren w dawkach: 8; 40 lub 200 mg/kg m.c., obserwowano po dwóch największych dawkach tego związku: zwyrodnienie wodniczkowe wątroby, wzrost stężenia cholililoglicyny w surowicy, wzrost stężenia dialdehydu malonowego w wątrobie, spadek aktywności peroksydazy glutationowej we krwi i dysmutazy ponadtlenkowej w erytrocytach oraz sekwestrację mitochondrialnych jonów wapnia w wątrobie. Łączne podawanie witaminy E jako przeciwutleniacza z chloroprenem przeciwdziało występowaniu tego rodzaju zmian (*Zhang* i in. 1996).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na ten temat łącznego działania chloroprenu z innymi związkami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W kilku badaniach doświadczalnych wykazano zależność toksycznego działania chloroprenu od wielkości narażenia.

U szczurów obojga płci narażanych przez 4 tygodnie na chloropren o stężeniach: 0; 180; 720 lub 2900 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu obserwowano wielonarządowe zmiany patologiczne. Zahamowanie przyrostu masy ciała zanotowano po wszystkich wielkościach narażenia. Natomiast po narażeniu na związek o największych stężeniach chloroprenu (720 lub 2900 mg/m³) wystąpiło: zmniejszenie liczby leukocytów we krwi obwodowej, wzrost względnej masy nerek, wątroby, płuc, mózgu i nadnerczy oraz zwyrodnienie i martwica hepatocytów, a także podrażnienie śluzówki nosa. Chloropren o tych stężeniach spowodował padnięcie 30 ÷ 50% badanych zwierząt (*Clary i in.* 1978).

Podobne skutki narażenia na działanie chloroprenu o stężeniach: 0; 140; 590 lub 2280 mg/m³ obserwowano u złocistych chomików syryjskich narażanych przez taki sam okres jak myszy. Po narażeniu na chloropren o stężeniach 140 mg/m³ nie obserwowano żadnych zmian, natomiast po narażeniu na związek o większych stężeniach wykazano: zahamowanie przyrostu masy ciała, wzrost względnej masy narządów (serca, nerek, wątroby, mózgu i nadnerczy) oraz padnięcie zwierząt (padło 100% zwierząt narażonych na chloropren o stężeniu 2280 mg/m³), (*Clary i in.* 1978).

Myszy B6C3F1 obojga płci narażano przez 13 tygodni na działanie chloroprenu o stężeniach: 0; 18; 43; 116 lub 290 mg/m³ 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. U myszy narażanych na chloropren o największym stężeniu obserwowano: spadek poziomu NPSH w wątrobie i płucach oraz rozrost nabłonka przedłożądka zarówno u samców, jak i samic. Stężenie 290 mg/m³ chloroprenu przyjęto za wartość LOAEL związku (*Melnick i in.* 1996).

U szczurów F344 narażonych na działanie chloroprenu w takich samych warunkach jak myszy oraz poddanych działaniu tego związku o stężeniu 724 mg/m³ w grupie dodatkowej obserwowano ponadto patologiczne zmiany zależne od wielkości narażenia. Chloropren o trzech najmniejszych stężeniach (18; 43 lub 116 mg/m³) nie działał toksycznie, natomiast o stężeniu 290 mg/m³ spowodował degenerację nabłonka węchowego, podczas gdy o stężeniu 724 mg/m³ był przyczyną: niedokrwistości, spadku stężenia NPSH w wątrobie i płucach, wzrostu aktywności enzymów wskaźnikowych w surowicy, wzrostu bezwzględnej masy nerek, zmian zapalnych i martwicy hepatocytów oraz degeneracji nabłonka węchowego i metaplazji nabłonka oddechowego błony śluzowej nosa. Zaproponowano przyjęcie stężenia 290 mg/m³ chloroprenu za wartość LOAEL dla zmian degeneracyjnych nabłonka węchowego, a stężenia 724 mg/m³ dla pozostałych zmian układowych (*Melnick i in.* 1996).

Zarówno u myszy B6C3F1, jak i u szczurów F344 narażonych przez 104 tygodnie na działanie chloroprenu o stężeniach: 0; 46; 116 lub 290 mg/m³ 6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu obserwowano: zmiany przerostowe w płucach (nabłonek pęcherzykowy), zanik nabłonka węchowego, przewlekłe stany zapalne i martwicę tegoż nabłonka, głównie u szczurów samców oraz rozrost nabłonka oskrzelikowego i nabłonka kanalików nerkowych, głównie u myszy samców. Zmiany te występowały już po narażeniu na działanie chloroprenu o stężeniu 46 mg/m³ i nasilały się wraz ze wzrostem stężenia związku (*Melnick i in.* 1999). Autorzy dokumentacji proponują przyjęcie stężenie 46 mg/m³ chloroprenu za wartość LOAEL dla wymienionych zmian patologicznych.

U samców myszy, w porównaniu z grupą kontrolną, wykazano prawie po wszystkich wielkościach narażenia statystycznie znamiennej większą częstość występowania pierwotnych nowotworów: płuc (gruczolaka lub raka), układu krążenia (naczyniaka krwionośnego, naczyniomięsaka krwionośnego), gruczołu Harderiana (gruczolaka lub raka), nerek (gruczolaka kanalików nerkowych) oraz wątroby (raka wątrobowokomórkowego). Również u samic wykazano zwiększoną częstość występowania nowotworów o tej samej lokalizacji (Melnick i in. 1999). Wyliczone ryzyko wystąpienia dodatkowych nowotworów płuca wynosi 10^{-4} po 40-letnim okresie narażenia zawodowego na działanie chloroprenu o stężeniu $0,028 \text{ mg/m}^3$, natomiast 10^{-3} po narażeniu na chloropren o stężeniu $2,281 \text{ mg/m}^3$. W przypadku zachorowania na raka wątrobowokomórkowego stężenie chloroprenu wynosi odpowiednio $0,06$ i 6 mg/m^3 .

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

Istniejące wartości NDS

Istniejące wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na 2-chlorobuta-1,3-dien (chloropren) w niektórych państwach przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10.

Wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na działanie 2-chlorobuta-1,3-dien (chloroprenu) w niektórych państwach (IARC 1999; ACGIH 2008; DFG 2008)

Państwo/institucja/organizacja	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSh, mg/m^3	Wartość NDSP, mg/m^3
Polska (2002)	2,0	16,0	–
Austria (2006)	18,0 (sk)	72,0	–
Belgia (2002)	36,0 (sk)	–	–
Dania (2002)	3,6 (sk)	–	–
Finlandia (2005)	3,7 (sk)	18 (15 min)	–
Francja (2006)	36,0 rakotw.	–	–
Niemcy (2008)	Grupa 2 rakotw. (sk)	–	–
Irlandia (2002)	36,0 (sk)	–	–
Nowa Zelandia (2001)	36,0 (sk)	–	–
Szwecja (2005)	3,6 (sk)	18	–
USA:			
– ACGIH (1980)	36,0 (sk)	–	–
– NIOSH	Ca	–	3,6 (15 min)
– OSHA	90,0 (sk)	–	–

Ca – kancerogen zawodowy.

Grupa 2. – substancje, które są rozważane jako rakotwórcze dla ludzi, ponieważ wystarczające dane z długoterminowych badań na zwierzętach uzasadnione dowodami pochodzącymi z badań epidemiologicznych wskazują na ich znaczny wpływ na ryzyko wystąpienia raka.

sk – substancja wchłania się przez skórę.

Celem normatywu amerykańskiego (TLV) było zminimalizowanie ryzyka zmian układowych dotyczących wątroby, nerek, krwi oraz ośrodkowego układu nerwowego u pracowników narażonych na działanie chloroprenu. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono podstaw do ustalania wartości tego normatywu (ACGIH 2008).

Podstawy proponowanej wartości NDS

W warunkach podprzewlekłego lub przewlekłego narażenia na działanie chloroprenu drogą oddechową dochodzi do wieloukładowych zmian patologicznych. Narządami krytycznymi narażenia są: układ oddechowy, wątroba, nerki, krew obwodowa i przedźołądek. Zmiany w błonie śluzowej nosa obejmujące nabłonek węchowy i nabłonek oddechowy są wynikiem drażniącego działania chloroprenu i jego aktywacji metabolicznej. Tego rodzaju zmiany są szczególnie zaznaczone u gryzoni, które oddychają przez nos i mają dużą aktywność enzymów metabolizujących ksenobiotyki w błonie śluzowej tego odcinka dróg oddechowych.

Do obliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) chloroprenu można wykorzystać wyniki badań przewlekłych *Melnicka* i in. (1999) przeprowadzonych na myszach B6C3F1 i szczurach F344. Przyjęto działanie rakotwórcze chloroprenu za skutek krytyczny związku. W przypadku wielu umiejscowień nowotworów badacze ci zaobserwowali istotny wzrost liczby nowotworów, zależny od wielkości stężenia chloroprenu. Ponieważ u narażonych ludzi obserwowano głównie nowotwory wątroby i płuca, niniejszą analizę ograniczono do tych dwóch umiejscowień. Do oszacowania zależności dawka-odpowiedź u ludzi wykorzystano wyniki następującego eksperymentu: rak płuca u samic myszy (mniejsze ryzyko tła niż u samców), naczyńniomęsak krwionośny (*hemangiosarcoma*) u samców myszy oraz rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma*) u samic myszy. Do wyników eksperymentu dopasowano model dwustopniowy.

W tabeli 11. przedstawiono wartości stężeń chloroprenu dla różnych skutków końcowych narażenia w zależności od założonego dodatkowego ryzyka wystąpienia nowotworu.

Tabela 11.

Wartości stężeń chloroprenu dla różnych skutków końcowych narażenia w zależności od założonego dodatkowego ryzyka wystąpienia nowotworu

Ryzyko dodatkowe	Stężenie chloroprenu, mg/m ³		
	naczyńniomęsak krwionośny	rak płuca	rak wątrobowokomórkowy
0,01 (10 ⁻²)	15,47	2,82	6
0,001 (10 ⁻³)	1,53	2,281	0,6
0,0001 (10 ⁻⁴)	0,153	0,028	0,06

Wyliczone ryzyko wystąpienia dodatkowych nowotworów płuca wynosi $\approx 7 \cdot 10^{-3}$ po 40-letnim okresie narażenia zawodowego na działanie chloroprenu o stężeniu 2 mg/m³ i taką wartość stężenia proponuje się przyjąć za wartość NDS chloroprenu.

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) chloroprenu obliczono na podstawie równania:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log Sg$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot Sg^{u(P)},$$

gdzie:

$u(P) = 1,86$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53

Sg – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach od 1,5 do 2)

$\log Sg$ – w granicach od 0,18 do 0,3

uFs – współczynnik niepewności,

podstawiając wartości do wzoru, otrzymujemy wartość NDSCh:

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS}$$

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot 2,0 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 2,0 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDSCh} = 3,7 \div 5,776 \text{ mg/m}^3.$$

Autorzy dokumentacji proponują przyjęcie stężenia 2 mg/m^3 chloroprenu za wartość NDS związku oraz stężenia 6 mg/m^3 chloroprenu za jego wartość NDSCh. Zaleca się także oznakowanie normatywu literą „I” oraz „Rakotw. Kat. 2”. Obecnie brak jest merytorycznych podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) chloroprenu.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, a także na: skórę, wątrobę, nerki i układ nerwowy.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT, AspAT i GGTP), badanie ogólne moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, a także na: skórę, wątrobę, nerki i układ nerwowy.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT, AspAT i GGTP), badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, a w zależności od wskazań zdjęcie rtg. płuc, USG i wątroby.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, a także na: skórę, wątrobę, nerki i układ nerwowy.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT, AspAT i GGTP), badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, a w zależności od wskazań zdjęcie rtg. płuc, USG i wątroby.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, skóra, wątroba, nerki, układ nerwowy i układ krwiotwórczy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek, choroby układu nerwowego, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu oraz przewlekłe stany zapalne skóry.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

W narażeniu na działanie chloroprenu nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych i kobiet w ciąży, ponieważ związek ten jest sklasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii 2. (związki rozpatrywane jako rakotwórcze dla człowieka). Istnieje możliwość indukcji raka płuc, wątroby i chłoniaka złośliwego po narażeniu na działanie tego związku.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2008) TLVs and BEIs Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. Cincinnati, ACGIH, OH.

Acquavella J.F., Leonard R.C. (2001) A review of the epidemiology of 1,3-butadiene and chloroprene. *Chem. Biol. Interact.* 135–136, 43–52.

- Bartsch H.* i in. (1979) Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal monooxygenases. *Arch. Toxicol.* 41, 249–277.
- Bulbulyan M.A.* i in. (1998) Cancer mortality among Moscow shoe workers exposed to chloroprene (Russia). *Cancer Causes Control* 9, 381–387.
- Bulbulyan M.A.* i in. (1999) Cancer incidence and mortality in a cohort of chloroprene workers from Armenia. *Int. J. Cancer* 81, 31–33.
- Carothers W.H.* i in. (1931) Acetylene polymers and their derivatives. II. A new synthetic rubber. Chloroprene and its polymers. *J. Am. Chem. Soc.* 53, 4203–4225 [cyt. za: NIOSH 1977].
- Clary J.J., Feron V.J., Reuzel P.G.J.* (1978) Toxicity of β -chloroprene (2-chlorobutadiene-1,3): acute and subacute toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46, 375–384.
- Colonna M., Laydevant G.* (2001) A cohort study of workers exposed to chloroprene in the department of Isère. France. *Chem.-Biol. Interact.* 135–136, 505–514.
- Culik R., Kelly D.P., Clary J.J.* (1978) Inhalation studies to evaluate the teratogenic and embryotoxic potential of β -chloroprene (2-chlorobutadiene-1,3). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44, 81–88.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008) List of MAK and BAT Values 2005. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KgaA.
- Dong Q.* i in. (1989) Short-term test for the induction of lung tumor in mouse by chloroprene. *Biomed. Environ. Sci.* 2, 150–153.
- Drevon C., Kuroki T.* (1979) Mutagenicity of vinyl chloride, vinylidene chloride and chloroprene in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.* 67, 173–182.
- EPA (August 1985) Summary Overview of Health Effects Associated with chloroprene. Health Issue Assessment. Washington DC 20460, Office of Health and Environmental Assessment.
- Foureman P.* i in. (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 23, 208–227.
- Gooch J.J., Hawn W.F.* (1981) Biochemical and hematological evaluation of chloroprene workers. *J. Occup. Med.* 23, 268–272.
- Harbison R.D., Varney T.C.* (1998) Elastomers [W:] R.D. Harbison: Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology. 5th ed. Mosby St. Louis Baltimore 402–404.
- Himmelstein R.D.* (2004a) Kinetic modeling of β -chloroprene metabolism: II. The application of physiologically based modeling for cancer dose response analysis. *Toxicol. Sci.* 79, 28–37.
- Himmelstein M.W.* (2004b) Kinetic modeling of β -chloroprene metabolism: I. In vitro rates in liver and lung tissue fractions from mice, rats, hamsters, and humans. *Toxicol. Sci.* 79, 18–27.
- Himmelstein M.W.* (2001a) The metabolism of β -chloroprene: preliminary in-vitro studies using liver microsomes. *Chem.-Biol. Interact.* 135–136, 267–284.
- Himmelstein M.W.* (2001b) In vitro genotoxicity testing of (1-chloroethenyl)oxirane, a metabolite of β -chloroprene. *Chem. Biol. Interact.* 135–136, 703–713.
- IARC (1979) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Chloroprene and polychloroprene. IARC 19, 131–155.
- IARC (1999) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 71. Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part one). Chloroprene. Lyon, IARC 227–250.
- Lloyd J.W., Decoufle P., Moore R.M., Jr.* (1975) Background information on chloroprene. *J. Occup. Med.* 17, 263–265.
- Li S.* i in. (1989) Epidemiologic study of cancer mortality among chloroprene workers. *Biomed. Environ. Sci.* 2, 141–149.
- Lynch M.* (2001) Manufacture and use of chloroprene monomer. *Chem.-Biol. Interact.* 135–136, 155–167.
- Lynch M.* (2001) Occupational; exposure to butadiene, isoprene and chloroprene. *Chem.-Biol. Interact.* 135–136, 207–214.
- Melnick R.L.* (1996) Toxicity of inhaled chloroprene (2-chloro-1,3-butadiene) in F344 rats and B6C3F₁ mice. *Toxicology* 108, 79–91.
- Melnick R.L.* (1999) Multiple organ carcinogenicity of inhaled chloroprene (2-chloro-1,3-butadiene) in F344/N rats and B6C3F₁ mice and comparison of dose-response with 1,3-butadiene in mice. *Carcinogenesis* 20, 867–878.

- Munter T. i in. (2003) Detoxication pathways involving glutathione and epoxide hydrolase in the in vitro metabolism of chloroprene. *Chem. Res. Toxicol.* 16, 1287–1297.
- NIOSH (August 1977) Criteria for a recommended standard... occupational exposure to chloroprene. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service. Center for Occupational Safety and Health. Cincinnati, National Institute for Occupational Safety and Health.
- Pell S. (1978) Mortality of workers exposed to chloroprene. *J. Occup. Med.* 20, 21–29.
- Plugge H., Jaeger R.J. (1979) Acute inhalation toxicity of 2-chloro-butadiene (chloroprene): effects on liver and lung. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50, 565–572.
- Ponomarev V., Tomatis L. (1980) Long-term testing of vinylidene chloride and chloroprene for carcinogenicity in rats. *Oncology* 37, 136–141.
- Rice J.M., Boffetta P. (2001) 1,3-Butadiene, isoprene and chloroprene: reviews by the IARC monographs programme, outstanding issues, and research priorities in epidemiology. *Chem-Biol. Interact.* 135-136, 11–26.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. *DzUrz. UE L 353* z dnia 31.12.2008 r. ze zm.; Rozporządzenie Komisji (WE) nr 790/2009 *DzUrz. UE L 235* z dnia 5.09.2009 r.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2008) Cincinnati, NIOSH, U.S. Department of Health and Human Services.
- Sills R.C. i in. (1999) High frequency of codon 61 K-ras A→T transversions in lung and Harderian gland neoplasms of B6C3F1 mice exposed to chloroprene (2-chloro-1,3-butadiene) for 2 years, and comparisons with the structurally related chemicals isoprene and 1,3-butadiene. *Carcinogenesis* 20, 657–662.
- Sills R.C. i in. (2001) Point mutations of K-ras and H-ras genes in forestomach neoplasms from control B6C3F1 mice and following exposure to 1,3-butadiene, isoprene or chloroprene for up to 2-years. *Chem.-Biol. Interact.* 135–136, 373–386.
- Summer K.H., Greim H. (1980) Detoxification of chloroprene (2-chloro-1,3-butadiene) with glutathione in the rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 96, 566–573.
- Tice R.R. i in. (1988) Chloroprene and isoprene: cytogenetic studies in mice. *Mutagenesis* 3, 141–146.
- Valentine R., Himmelstein M.W. (2001) Overview of the acute, subchronic, reproductive, developmental and genetic toxicology of β-chloroprene. *Chem.-Biol. Interact.* 135 Cincinnati 136, 81–100.
- Vogel E. (1979) Mutagenicity of chloroprene, 1-chloro-1,3-trans-butadiene, 1,4-di-chloro-butene-2 and 1,4-dichloro-2,3-epoksybutane in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 67, 377–381.
- Westphal G.A. i in. (1994) Bacterial mutagenicity of 2-chloro-1,3-butadiene (chloroprene) caused by decomposition products. *Arch. Toxicol.* 68, 79–84.
- Zaridze D. i in. (2001) Cohort studies of chloroprene-exposed workers in Russia. *Chem. Biol. Interact.*, 135–136, 487–503.
- Zhang R., Zhong L.F., Xia Y.X. (1996) Protective effect of vitamin E on liver damage induced by 2-chloro-1,3-butadiene. *Biomed. Environ. Sci.* 9, 71–80.
- Zieger E. i in. (1987) *Salmonella mutagenicity* tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ. Mutagen* 9, 1–109.

ANDRZEJ STAREK, WIESŁAW SZYMCZAK

2-Chlorobuta-1,3-dien

Abstract

2-Chlorobuta-1,3-dien (chloroprene) is volatile and inflammable liquid with a characteristic, pungent odour. It is mainly used as a monomer in the production of neoprene elastomers.

Chloroprene is a harmful compound. High vapour exposure may cause irritation of the eyes and respiratory tract, as well as depression of the central nervous system. Chloroprene exerts embryotoxic, teratogenic, mutagenic, and multiorgan toxic effects (hepatotoxicity, nephrotoxicity, pneumotoxicity). Chloroprene is carcinogenic in mice and rats. Limited data on the carcinogenicity of chloroprene in humans are available. An increased risk of liver, lung or digestive tract cancers has been reported in some studies. The International Agency for Research on Cancer has classified chloroprene as a possible human carcinogen (group 2B) on the basis of positive studies in experimental animals.

The MAC (TWA) value for chloroprene was calculated on the basis of Melnick et al.'s (1999) chronic study conducted on mice and rats. As a critical effects taken into account tumor induction in lung (cancer) and liver (hemangiosarcoma and hepatocellular carcinoma). The dependence of the risk of lung cancer (female mice) and hemangiosarcoma (male mice), as well as hepatocellular carcinoma (female mice) on the concentration of chloroprene in workplace air was established on the basis of a two-stage dose-response model. The risk of subjects exposed to chloroprene in the concentration of 2 mg/m³ developing lung cancer within 40 years was calculated as $\approx 7 \cdot 10^{-3}$.

The MAC (TWA) value of 2 mg/m³ and STEL value of 6 mg/m³ are recommended. Moreover, "I" (irritant) and a possible human carcinogen (Cat. 2) notation are also recommended.