

Bromoeten

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

NDS: 0,4 mg /m³
NDSCh: -
NDSP: -
DSB: -
Rakotw. Kat. 2.

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6. 10.2009 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 14.10.2010 r.

Słowa kluczowe: bromoeten (bromek winylu), toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: bromoethene (vinyl bromide), toxicity, occupational exposure, MAC.

Streszczenie

Bromoeten (bromek winylu, BE) jest bezbarwnym, łatwopalnym gazem o ostrym zapachu. Stosowany jest jako związek przejściowy w syntezie organicznej i w produkcji polimerów, kopolimerów, środków zmniejszających palność (*flame retardant*), farmaceutyków oraz fumigantów.

Zawodowe narażenie na bromoeten może występować w procesie produkcji, przerobu i konfekcjonowania tego związku. Ze względu na niską temperaturę wrzenia (15,8 °C) bromoeten w środowisku pracy występuje w postaci gazowej, dlatego dominującą drogą narażenia jest droga inhalacyjna. W Polsce na bromoeten jest narażonych 100 osób pracujących przy syntezie organicznej, syntezie polimerów oraz przy produkcji farmaceutyków i fumigantów.

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących skutków toksycznego działania bromoetenu dla ludzi.

U zwierząt laboratoryjnych bromoeten o dużych stężeniach wykazuje ostre działanie hepatotoksyczne i działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Przewlekłe narażenie szczurów na związek o małym stężeniu 44 mg/m³ (10 ppm) wywoływało powstanie naczyniakomięsaka krwionośnego wątroby.

Bromoeten jest analogiem związku o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla człowieka – chlorku winylu. Działanie rakotwórcze bromoetenu jest spowodowane metabolizmem tego związku do tlenu 2-bromoetyleny, tworzącego etenoaddukty z DNA. Z danych toksykokinetycznych wynika, że potencjał

¹ Wartość NDS bromoetenu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16.12.2011 r. DzU nr 274, poz. 1621.

rakotwórczy bromoetenu w zakresie małych stężeń jest większy (około 3 razy) niż chlorku winylu.

Ponieważ brak jest danych dotyczących rakotwórczego działania bromoetenu u ludzi, związek ten jest w Polsce klasyfikowany jako rakotwórczy kategorii 2., a wg IARC w grupie 2.A.

Za podstawę do wyliczenia wartości NDS przyjęto ilościową ocenę rakotwórczego działania bromoetenu, opracowaną na podstawie danych dotyczących częstości powstawania naczyniakomięśaka krwionośnego u szczurów samców, narażanych na bromoeten o stężeniach $44 \div 1100 \text{ mg/m}^3$. Wykorzystując zależność między stężeniem bromoetenu w powietrzu środowiska pracy a prawdopodobieństwem powstania naczyniakomięśaka krwionośnego przy 40-letnim okresie narażenia zawodowego, obliczono

stężenia bromoetenu przy założonym poziomie ryzyka.

Proponuje się, aby za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) przyjąć stężenie wynoszące $0,4 \text{ mg/m}^3$, któremu odpowiada dodatkowe ryzyko powstania naczyniakomięśaka krwionośnego równe 0,001. W kategoriach populacyjnych oznacza to, że u jednej osoby spośród 1000 zatrudnionych przez 40 lat pracy w narażeniu na bromoeten o stężeniu $0,4 \text{ mg/m}^3$ może rozwinąć się nowotwór – naczyniakomięśak krwionośny wątroby.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) i wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) bromoetenu.

Summary

Bromoethene (vinyl bromide, VB) is a colorless, flammable gas with a characteristic pungent odor. It is used as a transient compound in organic synthesis, and also in the production of polymers, copolymers, flame retardants, pharmaceuticals and fumigants.

Occupational exposure to bromoethene may occur in production processes, processing and finishing. Because of its low boiling point (15.8°C), bromoethene has the form of a gas in the occupational environment, and thus inhalation is the major route of exposure. In Poland, 100 workers involved in organic and polymer syntheses, as well as in the manufacturing of pharmaceuticals and fumigants are exposed to this compound.

In the available literature, there are no data concerning toxic effects of bromoethene in humans.

In laboratory animals, high concentrations of bromoethene have an acute hepatotoxic effect and a depressant effect on the central nervous system. It has been reported that chronic exposure of rats to a low concentration of 44 mg/m^3 (10 ppm) induces hemangiosarcoma of the liver.

Bromoethene is an analog of vinyl chloride, a well documented human carcinogen. The carcinogenic effect of bromoethene is generated by its metabolism to 2-bromoethylene oxide that produces cyclic etheno adducts with DNA. Toxicokinetic data show that the carcinogenic potential of this compound

within the range of low concentrations is about threefold higher than that of vinyl chloride.

As there are no data with evidence that bromoethene is carcinogenic to humans, in Poland this compound is categorized into group 2, and according to the International Agency for Research on Cancer (IARC) into group 2A – probably carcinogenic to humans.

A quantitative assessment of the carcinogenic effect of bromoethene, based on data on the incidence of hemangiosarcoma of the liver in rats exposed to this compound in concentrations of $44\text{--}1100 \text{ mg/m}^3$, was adopted as the basis for calculating the MAC value. The concentration of bromoethene was calculated with the relationship between the concentration of bromoethene in the ambient air of the occupational environment and the probability of the development of hemangiosarcoma after 40-year occupational exposure.

A MAC value of 0.4 mg/m^3 is suggested; it corresponds to the additional risk of hemangiosarcoma of 0.001. In population terms, this means that hemangiosarcoma of the liver may develop in one person per 1000 people exposed to bromoethene of 0.4 mg/m^3 for 40 years.

There are no grounds for setting the value of short-term maximum admissible concentration or the value of maximum concentration in the biological material for bromoethene.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka bromoetenu (BE):

- wzór sumaryczny $\text{C}_2\text{H}_3\text{Br}$
- wzór strukturalny $\text{H}_2\text{C} = \text{CHBr}$
- numer CAS 593-60-2

- synonimy: bromoetylen; bromek winylu; bromoethene; bromoethylene, vinyl bromide; ehtene, bromo-; ethylene, bromo-; monobromoethylene; vinylbromid.

Bromoeten, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE nr L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1-1355 ze zm.), został oznakowany i zaklasyfikowany jako:

- F+ R12 (substancja skrajnie łatwopalna)
- Rakotw. Kat. 2; R45 (substancja, którą rozpatruje się jako rakotwórczą dla człowieka; może powodować raka).

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 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1-1355 ze zm.) zamieszczono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie bromoetenu (BE) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 (Dz. Urz. WE L 353)

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		
602-024-00-2	bromoethylene	209-800-6	593-60-2	Press. Gas Flam. Gas 1 Carc. 1B	H220 H350	GHS02 GHS08 Dgr	H220 H350		U

Objaśnienia:

- Press. Gas – gaz pod ciśnieniem
- Flam. Gas 1 – gaz łatwopalny
- H220 – skrajnie łatwopalny gaz
- Carc. 1 – rakotwórczość, kategoria zagrożeń 1.B
- H350 – może powodować raka < podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia >.

U w a g a U (tabela 3.1.):

Przy wprowadzaniu na rynek, gazy muszą zostać zaklasyfikowane jako „gazy pod ciśnieniem”, w jednej z grup gazów sprężonych, gazów skroplonych, schłodzonych gazów skroplonych lub gazów rozpuszczonych. Grupa zależy od stanu fizycznego, w jakim gaz występuje, a w związku z tym musi być określana osobno dla każdego z przypadków.



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

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne bromoetenu (ACGIH 2001; IARC 2008; SCOEL 2008):

- wygląd bezbarwny gaz (lub ciecz pod ciśnieniem)
- zapach charakterystyczny, ostry
- masa cząsteczkowa 106,96

- temperatura topnienia -139,5 °C
- temperatura wrzenia 15,8 °C
- gęstość względna 1,49 (ciecz; woda = 1)
- prężność par 119 kPa w temp. 20 °C
- względna gęstość par 3,7 (powietrze = 1)

- temperatura samozapłonu 530 °C
- log Pow 1,57
- rozpuszczalność:
 - w wodzie bardzo mała (praktycznie nierozpuszczalny)
 - w rozpuszczalnikach organicznych alkohol, aceton, eter, benzen, chloroform
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C, ciśn. 101,3 kPa): 1 ppm odpowiada 4,37 mg/m³; 1 mg/m³ odpowiada 0,229 ppm.

Zastosowanie, narażenie zawodowe

Bromoeten (BE) jest otrzymywany w reakcji bromowodoru z acetylenem w obecności halogenków rtęci i miedzi jako katalizatora lub przez częściową dehydrobrominację dibromoetyleny w alkoholowym roztworze wodorotlenku potasowego (IARC 2008).

Bromoeten jest stosowany jako związek przejściowy w syntezie organicznej i w produkcji polimerów, kopolimerów, środków zmniejszających palność (*flame retardant*), farmaceutyków oraz fumigantów. Bromoeten jest stosowany głównie jako środek uniepalniający w polimerach do produkcji włókien akrylowych używanych do wytwarzania wykładzin podłogowych. W mniejszych ilościach jest stosowany jako komonomer z akrylonitrylem do produkcji tkanin pościelowych

oraz materiałów obiciowych na meble. Bromoeten jest także kopolimeryzowany z octanem winylu i bezwodnikiem maleinowym do produkcji granulatów. Ponadto kopolimery bromku winylu z chlorkiem winylu są używane do wytwarzania folii, laminatów oraz jako zamienniki gumy. Bromoeten jest także stosowany w przemyśle farmaceutycznym do produkcji koenzymu Q10 i w syntezie innych bromopochodnych organicznych (IARC 2008; SCOEL 2008).

Zawodowe narażenie na bromoeten może występować w: procesie produkcji, przerobu i konfekcjonowania tego związku. Ze względu na niską temperaturę wrzenia (15,8 °C) bromoeten w środowisku pracy występuje w postaci gazowej, dlatego dominującą drogą narażenia jest droga inhalacyjna (SCOEL 2008).

Według Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, prowadzonego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi w Polsce na bromoeten jest narażonych 100 osób pracujących przy: syntezie organicznej, syntezie polimerów oraz produkcji farmaceutyków i fumigantów.

W latach 70. XX w. w zakładach produkujących bromoeten stwierdzano stężenia tego związku w zakresie od 0,4 do 27,5 mg/m³. Próby powietrza pobierane w strefie oddechowej różnych pracowników wynosiły: 0,4 ÷ 1,7 mg/m³ u operatorów, 1,3 ÷ 2,2 mg/m³ u pracowników laboratorium i 5,2 ÷ 27,5 mg/m³ (próby 1-godzinne) u dwóch ładowaczy (Bales 1978; Oser 1980).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Bromoeten (BE) o dużych stężeniach (nie podano jakich) wywołuje: zawroty głowy, zaburzenia orientacji, senność i utratę przytomności (ACGIH 2001; SCOEL 2008).

Kontakt skóry i oczu z ciekłym bromoetenem powoduje podrażnienia i odmrożenia (SCOEL 2008).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono opisu objawów klinicznych przewlekłego zatrucia ludzi bromoetenem.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących badań epidemiologicznych ludzi narażonych na bromoeten w warunkach przemysłowych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Medialna dawka śmiertelna (DL_{50}) bromoetenu (BE) podanego szczurom drogą dożołądkową jako 50-procentowy roztwór w oleju kukurydzianym wynosi około 500 mg/kg m.c. (Leong, Torkelson 1970; RTECS 2008).

Ciekły bromek winylu wykazywał działanie drażniące na oczy od niewielkiego do umiarkowanego, natomiast nie powodował podrażnienia skóry (niezmienionej i uszkodzonej) królików (Leong, Torkelson 1970; ACGIH 2001).

Na podstawie wyników badań ostrej toksyczności inhalacyjnej wykazano, że narażenie szczurów na bromoeten o stężeniu około 440 000 mg/m³ (100000 ppm) powodowało głęboką narkozę i padnięcie zwierząt w ciągu 15 min, a jeżeli narażenie zostało przerwane przed padnięciem zwierząt, to zwierzęta przeżywały i powracały do normy. Bromoeten o stężeniu około 219 000 mg/m³ (50 000 ppm) powodował działanie narkotyczne w ciągu 25 min narażenia; wszystkie zwierzęta przeżywały 1,5-godzinne narażenie, natomiast nie przeżywały narażenia 7-godzinnego. Podczas narażenia na związek o stężeniu około 110 000 mg/m³ (25 000 ppm) bromoeten wykazywał działanie narkotyczne, jednak szczury szybko wracały do normy, nawet po 7-godzinnym narażeniu. Sekcja zwierząt, które przeżyły narażenie na związek o stężeniu 219 000 mg/m³, wykonana po 2 tygodniach po narażeniu wykazała lekkie do umiarkowanego uszkodzenie wątroby i nerek; nie stwierdzono natomiast żadnych zmian u zwierząt, które przeżyły narażenie na bromoeten o stężeniu 110 000 mg/m³ (Leong, Torkelson 1970; ACGIH 2001).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W badaniach podprzewlekłych szczury samce Wistar (po pięć zwierząt w grupie) narażano inhalacyjnie, 7 h/dzień, 5 dni w tygodniu na bromoeten o stężeniu 44 000 mg/m³ (10 000 ppm) przez: 3, 7, 14 i 28 dni. W trakcie narażenia zwierzęta miały zmniejszoną aktywność ruchową i eksploracyjną, która powracała do normy po przerwaniu narażenia. Ponadto, od 15. dnia narażenia zwierzęta wykazywały istotnie zmniejszoną masę ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Wy-

niki badań histopatologicznych zwierząt nie wykazały żadnych zmian związanych z narażeniem na bromoeten (Leong, Torkelson 1970).

Nie stwierdzono także żadnych, związanych z narażeniem na bromoeten zmian w: spożyciu paszy, masie ciała i narządów, zachowaniu, parametrach hematologicznych, obrazie histopatologicznym narządów oraz liczbie zwierząt, które padły (szczury Charles River, króliki New Zeland, małpy cynomolgus), po narażeniu przez 6 miesięcy (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) na związek o stężeniach 1100 lub 2200 mg/m³ (250 lub 500 ppm). U narażanych zwierząt stwierdzono jedynie niewielkie, choć istotne statystycznie, podwyższenie stężenia jonu bromkowego we krwi (Leong, Torkelson 1970).

Wyniki uzyskane z przewlekłego badania szczurów narażanych drogą inhalacyjną na bromoeten były publikowane w kilku raportach (Busey 1978; 1979; Huntington... 1977a; 1977b) oraz w recenzowanej publikacji (Benya i in. 1982). W badaniu tym grupy po 120 samców i 120 samic szczurów Sprague-Dawley w wieku 9 ÷ 10 tygodni były narażane drogą inhalacyjną (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu) na bromoeten o stężeniach około: 44; 220; 1100 lub 5500 mg/m³ (10; 50; 250 lub 1250 ppm) przez 6, 12, 18 miesięcy lub przez 24 miesiące. Jednocześnie były badane grupy kontrolne (nienarażane) liczące po 144 zwierząt obu płci. Pięć szczurów z każdej grupy sekcjonowano po sześciu miesiącach oraz dziesięć szczurów z każdej grupy po 12 i 18 miesiącach. Wszystkie szczury, które przeżyły 24 miesiące narażenia, były uśmiercane, natomiast narażenie szczurów z grupy narażanej na związek o największym stężeniu (5500 mg/m³) przerwano po 18 miesiącach, z powodu dużej liczby padnięć (przekraczającej 50%) zwierząt. Badane parametry obejmowały: objawy kliniczne, masę ciała, badania krwi (hematologia i biochemia), analizę moczu, masę i wygląd narządów oraz badania histopatologiczne narządów.

W omawianym doświadczeniu w grupach narażanych na bromoeten o największych stężeniach 1100 lub 5500 mg/m³ (250 lub 1250 ppm) po 18 miesiącach narażenia stwierdzano u obu płci: anemię mikrocytarną, obniżenie poziomu BUN (azotu mocznikowego we krwi), wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz krwimocz. Ponadto, w

całym doświadczeniu obserwowano zależne od wielkości dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz wzrost liczby padnięć u samic i samców (Benya i in. 1982). Obserwowano także wzrost względnej masy wątroby (Huntington... 1977a).

U szczurów narażanych przez 6 miesięcy nie stwierdzono zależnych od narażenia, jednoznacznych zmian makro- i mikroskopowych w badanych narządach. Po dłuższych czasach narażenia (12, 18 i 24 miesiące) obserwowano zależny od wielkości dawki wzrost zmian nowotworowych (opisanych w rozdziale „Działanie rakotwórcze”) i nienowotworowych w wątrobie po narażeniu na bromoeten o wszystkich stężeniach. Histopatologicznie wykrywane uszkodzenia wątroby minimalnie wzrastały po 12 miesiącach narażenia, natomiast po 18 miesiącach stwierdzono znaczny wzrost częstości występowania ognisk kwaso- i zasadochłonnych w wątrobach szczurów narażanych na bromoeten o stężeniach: 220; 1100 lub 5500 mg/m³ (50; 250 lub 1250 ppm). Ogniska rozrostu miększu i znacznego stopnia poszerzenia zatok naczyniowych (pelioza) występowały we wszystkich grupach narażanych na bromoeten; w grupach tych stwierdzono także niewielki wzrost proliferacji przewodów żółciowych. Badaniem histopatologicznym nie stwierdzono związanych z narażeniem nienowotworowych zmian w innych niż wątroba narządach (Huntington... 1977b; Busey 1978; 1979; Benya i in. 1982).

Ogniska uszkodzenia miększu wątroby, jakie obserwowano w omawianym badaniu, są czasem uważane za wczesne stadia rozwoju nowotworu. Jednocześnie uważa się także, że jedynie niewielka liczba takich ognisk może przekształcić się w nowotwór, a ponadto po przerwaniu narażenia ogniska te mogą zanikać. W omawianym badaniu przypadki zmian nienowotworowych w hepatocytach były częstsze niż przypadki raka z komórek wątroby, co wskazuje, że zmiany takie niekoniecznie muszą przekształcić się w nowotwór w okresie całego życia. Biorąc powyższe pod uwa-

gę, można założyć, że odpowiedź nienowotworowa jest niezależna od odpowiedzi nowotworowej w wątrobie. Z badania tego wynika, że wartość LOAEL dla nienowotworowych skutków w wątrobie szczurów narażanych na bromoeten wynosi 44 mg/m³ (10 ppm), (IRIS 2003).

W omawianym doświadczeniu poziomy jonu bromkowego w surowicy były mierzone jedynie w grupach narażanych na związek o dwóch największych stężeniach 1100 lub 5500 mg/m³ (250 lub 1250 ppm) i były większe niż u szczurów z grup kontrolnych (Benya i in. 1982). Niewielkie różnice obserwowane w poziomach jonu bromkowego w surowicy między grupami narażanymi na bromek winylu o stężeniu 1100 lub 5500 mg/m³ (250 lub 1250 ppm) są zgodne z innymi danymi wskazującymi na wysycenie metabolizmu u szczurów, gdy stężenie bromoetenu wynosiło około 220 mg/m³ (50 ppm), (Filser, Bolt 1979).

Noworodki szczurów Wistar razem z matkami były narażane inhalacyjnie na bromek winylu o stężeniu 8800 mg/m³ (2000 ppm) od pierwszego dnia życia do 15 tygodni, 8 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Szczury zabijano po: 8, 10, 12 i 15 tygodniach narażenia, a wątroby noworodków analizowano na obecność w hepatocytach ognisk przedrakowych z deficytem nukleozydo-5`-trifosfatazy (ATPazy). Stwierdzono, że liczba takich ognisk wzrasta wraz z długością narażenia, jednak była ona około 10-krotnie mniejsza niż obserwowana po analogicznym narażeniu na chlorek winylu (Bolt i in. 1979).

Na podstawie przedstawionych wyników można stwierdzić, że potencjał rakotwórczy bromku winylu w wątrobie szczura jest mniejszy niż chlorku winylu. Jednak taka konkluzja nie odnosi się do naczyniakomięsaka krwionośnego (charakterystycznego zarówno dla chlorku, jak i bromku winylu), ponieważ ten typ nowotworu tworzy się raczej w komórkach sinusoidalnych wątroby, a nie w hepatocytach, gdzie występują ogniska z deficytem ATPazy (ACGIH 2001).

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

Bromek winylu (BE) o stężeniach 0,2- ÷ 20-procentowych (w powietrzu) wykazywał działanie mutagenne dla *Salmonella Typhimurium* TA

1530 i TA 100 bez aktywacji oraz w obecności frakcji S9 wątroby szczura zaindukowanej Aroclorem, wątroby myszy zaindukowanej fenobarbitaliem oraz frakcji S9 wątroby ludzkiej (Bartsch i in. 1976; 1979; Lijinsky, Andrews 1980).

Bromoeten powodował mutacje w komórkach somatycznych *Drosophila melanogaster* (Vogel, Nirvad 1993; Rodriguez-Arnaiz i in. 1993) oraz w teście recesywnych mutacji letalnych w męskich komórkach rozrodczych *Drosophila* (Ballering i in. 1996).

Bromoeten podany myszom CD-1 dootrzewnowo w dawce 2000 mg/kg indukował istotne statystycznie uszkodzenie DNA (oceniane testem kometowym) w: żołądku, wątrobie, nerkach, pęcherzu moczowym, płucach i mózgu. Uszkodzenia DNA nie stwierdzono jedynie w szpiku kostnym (Sasaki i in. 1998).

Addukty z DNA

Metabolity bromku winylu wiążą się kowalencyjnie z DNA i białkami. Tlenek 2-bromoetylu jest głównym czynnikiem wiążącym się z DNA, a aldehyd 2-bromoocetowy jest głównym metabolitem wiążącym się z białkami (Guengerich i in. 1981). Głównym adduktem powstającym w wyniku narażenia na bromoeten jest *N*-7-(2-okso-etylo)guanina (Bolt i in. 1981). Aldehyd bromoocetowy i tlenek bromoetylu mogą reagować z zasadą adeninową lub cytozynową, tworząc cykliczne etenoaddukty – 1,*N*⁶-etenoadenozynę i 3,*N*⁴-etenocytozynę, których powstanie może powodować błędne kodowanie przez modyfikację par zasad (Bolt 1988). Cykliczne etenoaddukty mają dłuższy półokres trwania niż *N*-7-(2-okso-etylo)guanina i dlatego mogą wyka-

zywać większą zdolność do kumulowania wraz z czasem narażenia (Swenberg i in. 1992).

Działanie rakotwórcze

Narażenie inhalacyjne

Benya i in. (1982) przeprowadzili badania działania rakotwórczego bromoetenu (BE). Grupy po 120 samców i 120 samic szczurów Sprague-Dawley w wieku 9 ÷ 10 tygodni były narażane drogą inhalacyjną (6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 104 tygodnie) na bromoeten o stężeniach około: 44; 220; 1100 lub 5500 mg/m³ (10; 50; 250 lub 1250 ppm). Były także badane grupy kontrolne (nienarażane) liczące po 144 zwierząt obu płci. Narażenie szczurów z grup narażanych na związek o największym stężeniu (5500 mg/m³) przerwano w 72. tygodniu, z powodu dużej liczby padnięć zwierząt, przekraczającej 50%. Wszystkie zwierzęta padłe w trakcie narażenia i uśmiercone po zakończeniu narażenia poddawano badaniom histopatologicznym.

U szczurów narażanych na bromoeten dominującym typem nowotworu, wykrywanym badaniami histopatologicznymi, był naczyniakomięsak krwionośny wątroby. Ponadto stwierdzono występowanie gruczolaka i raka z komórek wątroby oraz nowotwory gruczołu przewodu słuchowego zewnętrznego (gruczoł Zymbala). Częstość występowania tych nowotworów przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Obserwowana częstość występowania nowotworów u szczurów, narażanych inhalacyjnie przez dwa lata na bromoeten (BE)

Rodzaj nowotworu	Stężenie, mg/m ³				
	0	44	220	1100	5500
Samce					
Wątroba:					
– naczyniakomięsak krwionośny	0/144	7/120 ^a	36/120 ^a	61/120 ^a	43/120 ^a
– gruczolak i rak z komórek wątroby	4/143	5/103	10/119	13/120 ^a	5/119
– rak z komórek wątroby	3/143	1/103	7/119	9/120	3/119
Gruczoł Zymbala					
– rak kolczystokomórkowy (<i>squamous cell carcinoma</i>)	2/142	1/99	1/112	13/114 ^a	35/116 ^a
Samice					
Wątroba:					
– naczyniakomięsak krwionośny	1/144	10/120 ^a	50/120 ^a	61/120 ^a	41/120 ^a
– gruczolak i rak z komórek wątroby	7/142	18/101 ^a	12/113	21/118 ^a	9/112
– rak z komórek wątroby	4/142	6/101	3/113	11/118 ^a	4/112

cd. tab. 2.

Rodzaj nowotworu	Stężenie, mg/m ³				
	0	44	220	1100	5500
Gruzoł Zymbala – rak kolczystokomórkowy (<i>squamous cell carcinoma</i>)	0/139	0/99	3/113	2/119	11/114 ^a

Objaśnienia:

^a – zmiany istotnie różne w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

Narażenie dermalne

Grupie 30 samic myszy ICR/Ha Swiss nanoszono na skórę po 15 mg bromoetenu w 0,1 ml acetonu trzy razy w tygodniu przez 60 tygodni. W badaniu tym nie stwierdzono powstawania nowotworów skóry (*van Duuren 1977*).

W dwustopniowym badaniu działania rakotwórczego bromoetenu na skórę, grupy po 30 samic myszy ICR/Ha Swiss otrzymywały (na skórę) pojedynczą dawkę 15 mg związku w 0,1 ml acetonu, a następnie trzy razy w tygodniu aplikowano im po 2,5 µg octanu tetradekanoiloforbolu (TPA) w 0,1 ml acetonu przez 60 tygodni. Dodatkowe grupy myszy otrzymywały sam TPA lub nie nanoszono im na skórę żadnej substancji. U jednej z trzydziestu myszy otrzymujących bromoeten, a następnie TPA, wystąpił brodawczak skóry (*papilloma*) po 412 dniach. Także u jednej z trzydziestu myszy otrzymujących sam TPA wystąpił rak skóry po 44 dniach. Żadnych nowotworów skóry nie stwierdzono u 160 myszy z grup kontrolnych. Badań rakotwórczości układowej nie przeprowadzono (*van Duuren 1977*).

Podanie podskórne

Grupy po trzydzieści samic myszy ICR/Ha Swiss otrzymywały raz w tygodniu podskórnie 0 lub 25 mg bromku winylu w 0,05 ml trioktanoiny przez 48 tygodni, a następnie obserwowano je przez 420 dni. Nie stwierdzono powstawania nowotworów w miejscu podania (*local tumors*) u myszy otrzymujących: bromoeten, trioktanoinę lub nieotrzymujących żadnej substancji. Rakotwórcze działanie układowe nie było badane (*van Duuren 1977*).

Bromoeten został zaklasyfikowany przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC) do czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (grupa 2.A). W przeprowadzonej ocenie rakotwórczego działania bromoetenu wzięto pod uwagę podobieństwo odpowiedzi biologicznej do znanego kancerogenu – chlorku

winylu. Zarówno chlorek, jak i bromek winylu są metabolizowane przez ludzki cytochrom P450 2E1 do odpowiednich epoksydów, które z kolei wiążą się kowalencyjnie z DNA, tworząc promutagenne addukty etenowe. Jakkolwiek badań działania genotoksycznego bromoetenu jest dużo mniej niż chlorku winylu, jednak można przyjąć, że bromoeten będzie wykazywał działanie analogiczne do związku rakotwórczego dla ludzi – chlorku winylu (IARC 2008).

W związku z powyższym, Grupa Robocza IARC uznała, że istnieje wystarczający dowód rakotwórczego działania bromoetenu na zwierzęta i przy braku dowodu takiego działania na ludzi zaliczyła ten związek do czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (IARC 2008).

W Polsce bromoeten został zaliczony do kategorii rakotwórczej 2., czyli substancji, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka.

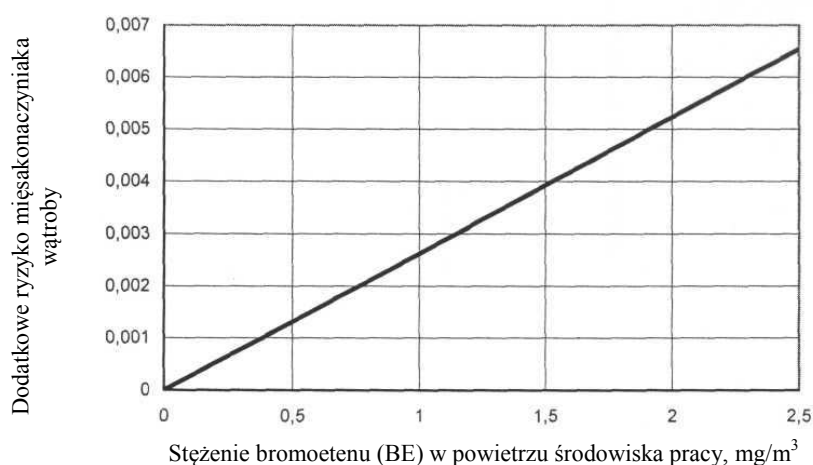
Komitet Naukowy ds. Limitów Narażenia Zawodowego (SCOEL) Unii Europejskiej w propozycji oszacowania ryzyka zawodowego dla bromoetenu zaklasyfikował ten związek do grupy A związków rakotwórczych, czyli kancerogenów o działaniu bezprogowym. Na podstawie analogii z chlorkiem winylu i zakładając trzykrotnie większy potencjał działania bromoetenu niż chlorku winylu (co wynika z faktu, że rakotwórcze działanie aktywnych metabolitów bromoetenu jest około 1,8 razy silniejsze niż metabolitów chlorku winylu oraz, że w zakresie małych stężeń, poniżej 220 mg/m³ (50 ppm), bromoeten jest około 1,7 razy szybciej metabolizowany niż chlorek winylu), oszacowano ryzyko wystąpienia naczyńkomięsaka krwionośnego w warunkach narażenia przez cały okres aktywności zawodowej na związek o stężeniu 1 ppm (około 4,4 mg/m³). Ryzyko to wg SCOEL wynosi $9 \cdot 10^{-4}$ (SCOEL 2008).

Szymczyk i Szymczak (2002) przeprowadzili ilościową ocenę rakotwórczości bromoetenu na podstawie częstości występowania mięsakonaczyniaka krwionośnego wątroby u szczurów samców, narażanych inhalacyjnie na ten związek, na podstawie danych *Benya i in. (1982)*. Do takiego

nowotworu dopasowano model dwustopniowy, w którym nie uwzględniono danych z narażenia na związek o największym stężeniu (5500 mg/m^3), ponieważ obserwowano przy nim zmniejszenie częstości nowotworów (prawdopodobnie spowodowane wcześniejszymi padnięciami zwierząt), co prowadziło do błędnego dopasowania modelu dawka-odpowieź. Dopasowanie przeprowadzono dla modelu: $P = 1 - \exp(-q_0 - q_1 \cdot d - q_2 \cdot d^2)$, gdzie: d – średnia dawka dla okresu całego życia zwierzęcia; $q_0 = 0$, $q_1 = 0.008352$ i $q_2 = 0$ – współczynniki modelu oszacowane metodą największej wiarygodności.

Podczas ekstrapolacji wyników uzyskanych na zwierzętach do rezultatów dla narażonych ludzi przyjęto, że: w czasie zmiany roboczej człowiek zużywa 10 m^3 powietrza, pracuje 240 dni w roku przez maksymalnie 40 lat, średnia masa ciała człowieka wynosi 70 kg, a współczynnik konwersji międzygatunkowej dla szczura o masie 0,35 kg wynosi 5,85.

Uzyskaną zależność między stężeniem bromoetenu w powietrzu środowiska pracy a dodatkowym ryzykiem powstania mięsakonacyniaka krwionośnego przedstawiono na rysunku 2.



Rys. 2. Zależność między stężeniem bromoetenu (BE) w powietrzu środowiska pracy a prawdopodobieństwem powstania mięsakonacyniaka wątroby przy 40-letnim okresie narażenia (Szymczyk, Szymczak 2002)

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących wpływu bromoetenu na rozrodczość i toksyczność rozwojową.

W badaniach podprzewlekłych Leong i Tor-kelson (1977) nie stwierdzili zależności od narażenia zmian w gonadach narażonych zwierząt (szczurach, królikach i małpach), jednak nie ma danych dotyczących szczegółowych obserwacji histopatologicznych.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Ze względu na niską temperaturę wrzenia ($15,8 \text{ }^\circ\text{C}$) bromoeten (BE) w środowisku pracy występuje w postaci gazowej. Wchłanianie go przez skórę można pominąć, ponieważ główną drogą narażenia jest układ oddechowy, natomiast brak jest danych o wydajności wchłaniania bromoetenu w drogach oddechowych ludzi.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma szczegółowych danych na temat rozmieszczenia bromoetenu w organizmie. Istniejące wartości współczynników podziału dla bromoetenu wynoszą odpowiednio: krew: powietrze – 4,05; wątroba: powietrze – 3,33; mięśnie: powietrze – 2,26; tkanka tłuszczowa: powietrze – 49,2 (Cantoreggi, Keller 1997), co wskazuje na duże powinowactwo bromoetenu do tkanki tłuszczowej.

Metabolizm

Metabolizm bromoetenu ulega wysyceniu przy stężeniu powyżej 250 mg/m³ (55 ppm), (Filser, Bolt 1979) i jest związany z uwalnianiem jonu bromkowego do osocza (Gargas, Andersen 1982). Stwierdzono, że poziomy nietłotnego bromku we krwi: szczurów, królików i małp, wzrastały z czasem trwania narażenia (Leong, Torkelson 1970) oraz tworzyły się szybciej u szczurów z zaindukowanym cytochromem P-450 (Drew i in. 1976; Van Stee i in. 1977).

Bromoeten jest metabolizowany, podobnie jak chlorek i fluorek winylu, oraz jest substratem dla ludzkiego cytochromu P-450 2E1. Guengerich i in. (1991) podają, że szybkość metabolizmu bromoetenu przez ludzki CYP 2E1 jest identyczna jak chlorku winylu i wynosi 0,027 nmol/min nmol CYP. Inkubacja bromoetenu z frakcją mikrosomalną wątroby szczurów, którym podano fenobarbital, wykazała, że badany związek powodował alkilację hemu cytochromu P-450. Ten zalkilowany związek zidentyfikowano jako ester dimetylowy *N*-(2-oksoetylo)protoporfiryny IX (Ortiz de Montellano i in. 1982). Potwierdziły to wyniki badań, w których narażenie szczurów na bromoeten o dużych stężeniach powodowało zmniejszenie poziomu wątrobowego CYP (Drew i in. 1976).

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że bromoeten jest aktywowany przez enzymy mikrosomalne do metabolitów alkilujących DNA i białka (Bolt i in. 1978; Guengerich i in. 1981; Ottenwalder i in. 1979; Ottenwalder, Bolt 1980; Barbin i in. 1975). W badaniach przeprowadzonych na izolowanych hepatocytach szczura i wątrobowych komórkach sinusoidalnych wykazano, że metabolizm bromoetenu do reaktywnych metabolitów zachodzi głównie w hepatocytach (Ottenwalder, Bolt 1980). W obecności frakcji mikrosomalnej wątroby myszy bromoeten był metabolizowany do związku, który po reakcji z 4- (4-nitrobenzylo)pirydyną dawał takie samo widmo jak tlenek 2-chloroetyleny, reaktywny epoksyd tworzący się w wyniku metabolizmu chlorku winylu (Barbin i in. 1975; Bartsch i in. 1976; 1979). W warunkach *in vitro* wykazano, że w obecności enzymów mikrosomalnych bromoeten jest przekształcany głównie do tlenku 2-bromoetyleny (Bartsch i in. 1979), który może być

usuwany przez hydrolazę epoksydową i transferazę glutationową lub może ulec przegrupowaniu do aldehydu 2-bromoocetowego (NTP 1999). Ponadto wykazano, że w obecności preparatów mikrosomalnych tlenek 2-bromoetyleny i produkt jego przegrupowania – aldehyd 2-bromoocetowy wiążą się odpowiednio z DNA i białkami (Guengerich i in. 1981). Aldehyd 2-bromoocetowy może być głównym czynnikiem alkilującym i wiążącym się z białkami (Guengerich i in. 1981). Nieodwracalne wiązanie się metabolitów [1,2-¹⁴C]-bromoetenu z białkami wykazano zarówno w mikrosomach wątroby szczura w warunkach *in vitro* (Bolt i in. 1978), jak i w warunkach *in vivo* (Bolt i in. 1980).

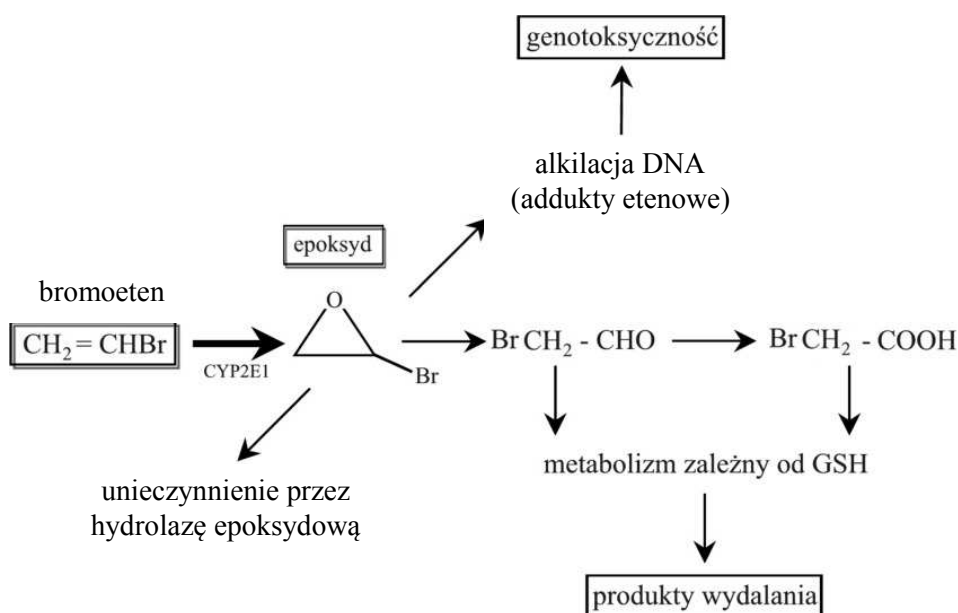
Inkubacja bromoetenu znakowanego węglem ¹⁴C z mikrosomami wątroby szczura i RNA spowodowała alkilację RNA i utworzenie 1,*N*⁶-etenoadenozyny i 3,*N*⁴-etenocytydyny. Takie same produkty alkilacji RNA stwierdzono w wątrobie szczurów narażanych na znakowany bromoeten (Ottenwalder i in. 1979). Wykazano także tworzenie w warunkach *in vitro* 1,*N*⁶-etenoadenozyny w reakcji z tlenkiem bromoetyleny (Guengerich i in. 1991).

Podobnie jak inne halogenowane związki jedno- i dwuwęglowe, bromoeten zakłóca wewnętrzny metabolizm organizmu, prowadząc do acetonemii (Filser i in. 1982).

Uproszczony schemat metabolizmu bromku winylu przedstawiono na rysunku 3. (wg SCOEL 2008).

Niektórzy autorzy sugerują, że istnieją znaczące różnice we właściwościach alkilujących chlorku i bromku winylu (Ottenwalder i in. 1979). Przy nasyconym stężeniu substratu we frakcji mikrosomalnej wątroby bromoeten był metabolizowany około 50% szybciej niż chlorek winylu.

Stosunek adduktów z DNA do innych produktów metabolizmu był podobny dla chlorku i bromku winylu, podczas gdy stosunek adduktów z białkami do innych metabolitów był około 5 razy większy dla bromku niż dla chlorku winylu (Guengerich i in. 1981).



Rys. 3. Schemat metabolizmu bromoetenu (BE), (SCOEL 2008)

Wykazano, że tlenek 2-bromoetylu (główny aktywny metabolit bromku winylu) ma krótszy czas $t_{1/2}$ niż tlenek 2-chloroetylu (aktywny metabolit chlorku winylu), a także, że aldehyd 2-bromoacetylowy szybciej reaguje z adeniną, tworząc 1, N^6 -etenoadenozynę niż analog chlorowy (Bolt i in. 1978). Sugeruje to, że bromoeten może wykazywać silniejsze działanie toksyczne i rakotwórcze niż chlorek winylu (ACGIH 2001).

Wydalenie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących badań nad wydalaniem bromoetenu i jego metabolitów z organizmu.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie toksyczne bromoetenu (BE) wynika z jego metabolizmu. Ogólnie przyjmuje się, że za działanie rakotwórcze odpowiadają produkty alkilacji kwasów nukleinowych, natomiast skutki niekancerogenne wynikają z alkilacji białek (Guengerich i in. 1981). Bromoeten i jego metabolity są związkami genotoksycznymi. Metabolizm tego związku zachodzi przy udziale cytochromu CYP 2E1 do tlenku bromoetylu, który z kolei ulega przegrupowaniu do aldehydu 2-bromoacetylowego. Metabolity bromoetenu wiążą się kowalencyjnie z DNA i białkami, przy czym tlenek 2-bromoetylu wiąże się głównie z DNA, tworząc 7-(2-okso-

etylo)guaninę oraz w mniejszej ilości 3, N^2 -eteno-oguaninę. Aldehyd 2-bromoacetylowy jest głównym czynnikiem alkilującym białka, może jednak reagować także z zasadą adeninową lub cytozynową w DNA lub RNA, tworząc cykliczne etenoaddukty – 1, N^6 -etenoadenozynę oraz 3, N^4 -etenocytozynę. Cykliczne etenoaddukty z DNA przez modyfikację par zasad mogą prowadzić do błędnego kodowania DNA, a ponadto, mając dłuższy półokres biologiczny niż 7-(2-oksoetylo)guanina, mogą wykazywać tendencję do nagromadzania się w dłuższych okresach narażenia (NTP 2005).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Ostre działanie hepatotoksyczne bromoetenu u szczurów samców Holtzman wzmagało się po uprzednim podaniu polichlorobifenyli (PCB). U szczurów, którym podano Aroclor-1254 (300 μ moli PCB/kg dożyłkowo, przez trzy kolejne dni), a następnie narażano inhalacyjnie na bromek winylu o stężeniu 44 000 mg/m^3 (10 000 ppm) lub 145 000 mg/m^3 (33 000 ppm) przez 4 h, stwierdzono wzrost aktywności enzymów wskaźnikowych (ALT, SDH) w surowicy oraz histologiczne objawy uszkodzenia wątroby (poważnego stopnia zmiany degeneracyjne i martwicze). Obserwowane skutki były bardziej nasilone u szczurów głodzonych niż karmionych ad libitum (Conolly, Jaeger 1977; Conolly i in. 1978).

Szczury narażano inhalacyjnie 4 h dziennie przez 10 kolejnych dni na bromoeten o stężeniu około 88 000 mg/m^3 (20 000 ppm). Jedna grupa szczurów otrzymywała fenobarbital (PB) w wodzie do picia (1 mg/ml), zaczynając od trzech dni przed rozpoczęciem narażenia inhalacyjnego. Inna grupa otrzymywała dawkę 400 mg/kg dietylomaleinianu (DEM) bezpośrednio przed codziennym narażeniem inhalacyjnym. Szczury zabijano po 5 i 10 narażeniach oraz 5 dni po zakończeniu 10-dniowego nara-

żenia. Narażenie na sam bromoeten spowodowało niewielki spadek masy ciała. Większe zmniejszenie masy ciała obserwowano w grupie narażanej łącznie na bromoeten i dietylomaleinian. Narażenie łącznie na bromoeten i fenobarbital wywołało znaczący spadek masy ciała, który wracał do normy w okresie po narażeniu. Bromoeten powodował 25-procentowe zmniejszenie poziomu cytochromu P-450, podczas gdy fenobarbital wywoływał 2-krotny wzrost tego poziomu. Po 10 dniach narażenia na bromoeten i fenobarbital poziom cytochromu P-450 wynosił około połowy wartości kontrolnej. W badanych tkankach obserwowano jedynie niewielkie zmiany, przy czym bromoeten pozornie zmniejszał stopień obrzęku (*swelling*) hepatocytów, wywołany przez fenobarbital. Stężenie jonu bromkowego w surowicy wzrastało do około 10 $\mu\text{mol}/\text{ml}$ w czasie trwania narażenia na bromoeten, a następnie zmniejszało się do połowy tej wartości po 5 dniach po przerwaniu narażenia. Dietylomaleinian wywoływał niewielkie zmniejszenie stężenia jonu bromkowego, podczas gdy fenobarbital powodował trzykrotny wzrost stężenia tego jonu w porównaniu do narażenia tylko na bromoeten (Drew i in. 1976).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W warunkach ostrego narażenia inhalacyjnego szczurów bromoeten (BE) o dużym stężeniu działał narkotycznie. Narażenie szczurów na bromoeten o stężeniu około 440 000 mg/m^3 (100 000 ppm) powodowało głęboką narkozę i padnięcie zwierząt w ciągu 15 min. Bromoeten o stężeniu około 219 000 mg/m^3 (50 000 ppm) powodował działanie narkotyczne w ciągu 25 min narażenia. Wszystkie zwierzęta przeżywały 1,5-godzinne narażenie, natomiast nie przeżywały narażenia 7-godzinnego. Narażenie zwierząt na związek o stężeniu około 110 000 mg/m^3 (25 000 ppm) także powodowało działanie narkotyczne, jednak szczury szybko wracały do normy, nawet po 7-godzinnym narażeniu. U zwierząt, które przeżyły narażenie na związek o stężeniu 219 000 mg/m^3 , wykazano uszkodzenie wątroby i nerek – od lekkiego uszkodzenia do umiarkowanego. Natomiast nie stwierdzono żadnych zmian u zwierząt, które przeżyły narażenie na bromoeten o stężeniu

110 000 mg/m^3 (Leong, Torkelson 1970; ACGIH 2001).

Skutki obserwowane po podprzewlekłym i przewlekłym narażeniu zwierząt doświadczalnych zależały zarówno od wielkości stężenia bromoetenu, jak i czasu narażenia. Narażenie szczurów na bromoeten o stężeniu 4400 mg/m^3 przez 4 tygodnie spowodowało jedynie niewielkie zmniejszenie masy ciała szczurów, natomiast po narażeniu: szczurów, królików i małp, na bromoeten o stężeniu do 2200 mg/m^3 przez 6 miesięcy nie stwierdzono żadnych zmian w porównaniu z grupą kontrolną (Leong, Torkelson 1970). Podobnie w doświadczeniu przewlekłym, prowadzonym na szczurach narażanych na bromoeten o stężeniach 44 ÷ 5500 mg/m^3 po 6 miesiącach nie stwierdzano zmian związanych z narażeniem. Po 12 ÷ 18 miesiącach narażenia na związek o największym stężeniu (1100 lub 5500 mg/m^3) obserwowano: anemię mikrocytarną, wzrost aktyw-

ności AP i SDH w surowicy, wzrost względnej masy wątroby, zmniejszenie masy ciała oraz wzrost liczby zwierząt, które padły (Benya i in. 1982). Zmiany histopatologiczne (nienowotworowe) w narządach wewnętrznych były ograniczone jedynie do wątroby i obejmowały: ogniskowy wzrost mięszu i proliferację przewodów żółciowych. Zmiany pojawiały się po 12 miesiącach narażenia już na związek o mniejszym stężeniu (44 mg/m^3), a nasilenie ich wzrastało wraz z czasem narażenia

(Huntington... 1977b; Busey 1978; 1979; Benya i in. 1982). W doświadczeniu tym obserwowano, począwszy od 12. miesiąca narażenia na bromoetan o wszystkich stężeniach (44 mg/m^3 i większych), pojawianie się głównie: nowotworów wątroby (naczyniakomięśaka krwionośnego, raka z komórek wątroby) oraz gruczołu Zymbala (raka kolczystokomórkowego, *squamous cell carcinoma*), (Benya i in. 1982).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W Polsce nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla bromoetenu (BE) w powietrzu środowiska pracy, natomiast dla analogu o podobnym działaniu – chlorku winylu (chloroetenu), obowiązująca w Polsce wartość NDS wynosi 5 mg/m^3 (DzU 2002 r., nr 217, poz. 1833 z późn. zm.).

W WE Komitet Naukowy ds. Limitów Narażenia Zawodowego (SCOEL) w propozycji szacowania ryzyka zawodowego dla bromku winylu nie ustalił wartości odpowiednika NDS ze względu na rakotwórcze działanie tego związku, natomiast obliczył ryzyko wystąpienia naczyniakomięśaka krwionośnego w warunkach narażenia przez cały okres aktywności zawodowej pracownika na stężenie około $4,4 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm). Ryzyko to wynosi $9 \cdot 10^{-4}$ (SCOEL 2008).

Istniejące wartości normatywów higienicznych dla bromoetenu w innych państwach przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Odpowiedniki wartości NDS i NDSCh dla bromoetenu (BE) przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2008; RTECS 2008)

Państwo/organizacja/rok	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSCh, mg/m^3	Uwagi
Australia (1993)	20	–	carcinogen
Belgia (2002)	22	–	carcinogen
Dania (2007)	20	–	carcinogen, R45
Finlandia (2009)	4,4	–	carcinogen
Holandia (2003)	0,012	–	–
Norwegia (1999)	4	–	–
Niemcy (2010)	–	–	–
Szwajcaria (2009)	22	–	carcinogen 2
USA:			
– ACGIH (2008)	2,2	–	A2
– NIOSH	LFC ^a	–	

Objaśnienia:

^a LFC (*lowest feasible concentration*) – stężenie najmniejsze możliwe do osiągnięcia i utrzymania na stałym poziomie w istniejących warunkach technicznych i ekonomicznych w zakładzie pracy.

carcinogen – substancja rakotwórcza.

A2 – czynnik podejrzewany o działanie rakotwórcze na człowieka.

W ACGIH (2001) zarekomendowano dla bromoetenu przyjęcie wartości TLV-TWA równej $2,2 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm). Wartość tę uzasadniono następująco: zalecana wartość TLV-TWA dla chlorku winylu wynosi $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm). Jest to

wartość uważana za wystarczającą i zabezpieczającą nawet szczególnie wrażliwych pracowników, ponieważ od 1974 r., kiedy stężenia obniżono do 1 ppm nie stwierdzono żadnego przypadku naczyniakomięśaka krwionośnego u pracowników

po raz pierwszy zatrudnionych w tym okresie w przemyśle w USA. Ponieważ bromoeten może być silniejszym kancerogenem niż chlorek winylu, zalecana jest mniejsza wartość TLV-TWA dla tego związku, wynosząca $2,2 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm). Nie ma wystarczających danych, aby zalecić oznaczenia związku „Skin” lub SEN oraz wprowadzić wartość TLV-STEL (ACGIH 2001).

Uzasadnienie stanowiska SCOEL jest następujące:

Bromoeten jest związkiem rakotwórczym dla zwierząt laboratoryjnych. Zgodnie z dostępnymi danymi skutek rakotwórczy bromoetenu jest podobny do skutku wywoływanego przez chlorek winylu. Podobieństwo między skutkami działania obu tych związków jest potwierdzone danymi dotyczącymi: metabolizmu, tworzenia adduktów z kwasami nukleinowymi oraz występowania ognisk przednowotworowych w wątrobie. Ilościowe porównanie działania rakotwórczego jest możliwe po uwzględnieniu danych toksykokinetycznych dla obu tych związków. Prowadzi to do wniosku, że w warunkach zawodowego narażenia bromoeten o małym stężeniu będzie prawie 3 razy bardziej aktywny niż chlorek winylu.

Na podstawie danych dotyczących mechanizmu działania chloroetenu (chlorku winylu), (SCOEL/SUM/109) i uwzględniając podobieństwo obu halogenków winylu, można przyjąć bezprogowy mechanizm działania obu tych związków. W konsekwencji tego oraz zgodnie ze strategią przyjętą przez SCOEL dla związków rakotwórczych (Bolt, Huici-Montagud 2008), bromoeten jest zaklasyfikowany do grupy A związków rakotwórczych (kancerogen o działaniu bezprogowym; szacowanie ryzyka w zakresie małych dawek powinno być oparte na liniowym modelu bezprogowym).

Ponieważ w dostępnych danych, które mogą być wykorzystane do ilościowego oszacowania ryzyka, jest dużo więcej informacji dotyczących chlorku winylu niż bromoetenu, dlatego SCOEL zaleca zastosowanie istniejącego ilościowego szacowania ryzyka dla chlorku winylu również w przypadku bromku winylu, zakładając trzykrotnie większy potencjał działania bromku niż chlorku winylu.

Ryzyko wystąpienia naczyniakomięsaka krwionośnego dla chlorku winylu w warunkach narażenia przez cały okres aktywności zawodowej na stężenie 1 ppm oszacowane przez SCOEL

wynosi $3 \cdot 10^{-4}$ (SCOEL/SUM/109). Zgodnie z powyższym, należy przyjąć, że ryzyko wystąpienia naczyniakomięsaka krwionośnego przy narażeniu na bromoeten o stężeniu $4,4 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) wynosi $9 \cdot 10^{-4}$ (SCOEL 2008).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Nie ma danych dotyczących skutków toksycznego działania bromoetenu (BE) u ludzi. U zwierząt laboratoryjnych po przewlekłym narażeniu inhalacyjnym na związek o stężeniu około 44 mg/m^3 (mniejszych stężeń nie badano) obserwowano w wątrobie zarówno powstawanie nowotworów (naczyniakomięsaka krwionośnego), jak i skutki nie-nowotworowe (ogniska rozrostu mięszu i znaczne go stopnia poszerzenie zatok naczyniowych oraz wzrost proliferacji przewodów żółciowych).

Za podstawę do wyliczenia wartości NDS bromoetenu przyjęto ilościową ocenę jego rakotwórczego działania, przedstawioną w pracy Szymczyk i Szymczak (2002), przy wykorzystaniu danych dotyczących częstości powstawania naczyniakomięsaka krwionośnego u szczurów samców, narażanych na bromoeten o stężeniach $44 \div 1100 \text{ mg/m}^3$ (Benya i in. 1982). Wykorzystując opracowaną zależność między stężeniem bromoetenu w powietrzu środowiska pracy a prawdopodobieństwem powstania naczyniakomięsaka krwionośnego po 40-letnim okresie narażenia zawodowego (rys. 2.), obliczono stężenia bromoetenu przy założonym poziomie ryzyka. Otrzymano następujące wartości stężeń bromoetenu:

- $(1 \cdot 10^{-2})$ 0,01 – $3,8 \text{ mg/m}^3$
- $(1 \cdot 10^{-3})$ 0,001 – $0,38 \text{ mg/m}^3$
- $(1 \cdot 10^{-4})$ 0,0001 – $0,038 \text{ mg/m}^3$.

Proponujemy, aby za wartość NDS bromoetenu przyjąć stężenie wynoszące $0,4 \text{ mg/m}^3$, któremu odpowiada dodatkowe ryzyko powstania naczyniakomięsaka krwionośnego równe 0,001 ($1 \cdot 10^{-3}$). W kategoriach populacyjnych oznacza to, że u jednej osoby spośród 1000 zatrudnionych przez 40 lat pracy w narażeniu na bromoeten o stężeniu $0,4 \text{ mg/m}^3$ może rozwinąć się nowotwór – naczyniakomięsak krwionośny wątroby.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDSch) i wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dibromoetanu.

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 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i układ nerwowy.

Badania pomocnicze: zdjęcie rtg. płuc, spirometria, badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i układ nerwowy.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i GGTP), w zależności od wskazań HBs Ag i anty-HCV.

Częstotliwość badań okresowych: co rok 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 wątrobę i układ nerwowy.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i GGTP).

Narządy (układy) krytyczne

Wątroba i ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby i choroby ośrodkowego układu nerwowego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

Bromoeten jest substancją prawdopodobnie rakotwórczą dla ludzi (kat. 2.), dlatego nie wolno zatrudniać młodocianych, kobiet w ciąży oraz karmiących piersią w narażeniu na jego działanie.

Ze względu na lokalizację nowotworów, w badaniu okresowym po 10 latach narażenia należy wykonać badanie USG wątroby, a następne w zależności od wskazań.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Vinyl bromide.

ACGIH (2008) Guide to occupational exposure values.

Bales R.E. (1978) Vinyl fluoride and vinyl bromide industrial hygiene survey report. DHEW (NIOSH) Pub. No 79-111 [cyt. za IARC 2008].

Ballering L.A.P. i in. (1996) Characterization by two-endpoint comparison of the genetic toxicity profiles of vinyl chloride and related etheno-adduct forming carcinogens in *Drosophila*. *Carcinogenesis* 17, 1083-1092.

- Barbin A.* i in. (1975) Liver microsome mediated formation of alkylating agents from vinyl bromide and vinyl chloride. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 67, 596–603.
- Bartsch H.* i in. (1976) Alkylating and mutagenic metabolites of halogenated olefins produced by human and animal tissues. *Amer. Assoc. Cancer Res Proc.* 67th Meeting, AACR Abstracts, 17, 17 [cyt. za streszcz. w TOXNET].
- Bartsch H.* i in. (1979) Mutagenic and alkylating metabolites of haloethylenes, chlorobutadienes and chlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by P-450 linked microsomal monooxygenases. *Arch. Toxicol.* 41, 249–277.
- Benya T.J.* i in. (1982) Inhalation carcinogenicity bioassay of vinyl bromide in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64, 367–379.
- Bolt H.M.* i in. (1978) Rat liver microsomal uptake and irreversible protein binding of [1,2-¹⁴C] vinyl bromide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44, 481–489.
- Bolt H.M.* i in. (1979) Formation of preneoplastic hepatocellular foci by vinyl bromide in newborn rats. *Arch. Toxicol.* 43, 83–84.
- Bolt H.M.* i in. (1980) Binding kinetics of vinyl chloride and vinyl bromide at very low doses. *Arch. Toxicol. Suppl.* 3, 129–142.
- Bolt H.M.* i in. (1981) Covalent binding of haloethylenes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 136, 667–683 [cyt. za IARC 2008].
- Bolt H.M.* (1988) Roles of etheno-DNA adducts in tumorigenicity of olefins. *Crit. Rev. Toxicol.* 18, 299–309 [cyt. za IARC 2008].
- Bolt H.M., Huici-Montagud A.* (2008) Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch. Toxicol.* 82, 61–64.
- Busey W.M.* (1978) HRC Project 7511-253. 18-Month sacrifice. Pathology report. Huntington Research Center, EPA/OTS No 0200461 [cyt. za IRIS 2003].
- Busey W.M.* (1979) Oncogenic potential of vinyl bromide during chronic inhalation exposure rats: Pathology Report. EPA/OTS 8EHQ-0479-0281 [cyt. za IRIS 2003].
- Cantoreggi S., Keller D.A.* (1997) Pharmacokinetics and metabolism of vinyl fluoride in vivo and in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 143, 130–139.
- Conolly R.B., Jaeger R.J.* (1977) Acute hepatotoxicity of ethylene and halogenated ethylenes after PCB pretreatment. *Environ. Health Perspect.* 21, 131–135.
- Conolly R.B.* i in. (1978) Acute hepatotoxicity of ethylene, vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide after Aroclor 1254 pretreatment. *Exp. Mol. Pathol.* 28, 25–33.
- Drew R.T.* i in. (1976) The effects of vinyl bromide exposure in rats pretreated with phenobarbital or diethylmaleate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37, 176–177.
- Filser J.G., Bolt H.M.* (1979) Pharmacokinetics of halogenated ethylenes in rats. *Arch. Toxicol.* 42, 123–136.
- Filser J.G.* i in. (1982) Increased acetone exhalation induced by metabolites of halogenated C1 and C2 compounds. *Arch. Toxicol.* 49, 107–116.
- Gargas M.L., Andersen M.E.* (1982) Metabolism of inhaled brominated hydrocarbons: validation of gas uptake results by determination of a stable metabolite. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 66, 55–68.
- Guengerich F.P.* i in. (1981) Roles of 2-haloethylene oxides and 2-haloacetaldehydes derived from vinyl bromide and vinyl fluoride in irreversible binding to protein and DNA. *Cancer Res.* 41, 4391–4398 [cyt. za ACGIH 2001].
- Guengerich F.P.* i in. (1991) Role of human cytochrome P-450IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem. Res. Toxicol.* 4, 168–179 [cyt. za ACGIH 2001; IARC 2008].
- Huntington Research Center (1977a) Oncogenic potential of vinyl bromide during chronic inhalation exposure. Twelve month interim report. Vol. 1. Project Number 7511-253. NTIS PB87-207460 [cyt. za IRIS 2003].
- Huntington Research Center (1977b) Oncogenic potential of vinyl bromide during chronic inhalation exposure. Twelve month interim report. Vol. 2. Project Number 7511-253. NIOSH No 00152540, NTIS PB87-207478 [cyt. za IRIS 2003].
- IARC (1999) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 71. Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide, 923–928.
- IARC (2008) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 97. 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide).
- IRIS, Integrated Risk Information System (2003) Vinyl bromide. Last revision date 28.10.2003.
- Leong B.K.J., Torkelson T.R.* (1970) Effects of repeated inhalation of vinyl bromide in laboratory animals with recommendations for industrial handling. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 31, 1–11.
- Lijinsky W., Andrews A.W.* (1980) Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 1, 259–267 [cyt. za IARC 2008].
- NTP, National Toxicology Program (1999) Report on carcinogens, background document for vinyl bromide. Research Triangle Park, NC.
- NTP, National Toxicology Program (2005) Vinyl bromide. Report on Carcinogens. 11th ed. [<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s185viny.pdf>].
- Ortiz de Montellano P.R.* i in. (1982) Destruction of cytochrome P-450 by vinyl fluoride, fluoroxene and acetylene. Evidence for a radical intermediate in olefin oxidation. *Biochemistry* 21, 1331–1339 [cyt. za SCOEL 2008].
- Ottenwalder H.* i in. (1979) Alkylation of RNA by vinyl bromide metabolites in vitro and in vivo. *Arch. Toxicol.* 41, 279–286.
- Ottenwalder H., Bolt H.M.* (1980) Metabolic activation of vinyl chloride and vinyl bromide by isolated hepatocytes and hepatic sinusoidal cells. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 4, 411–417.

- Oser J.L.* (1980) Extent of industrial exposure to epichlorohydrin, vinyl fluoride, vinyl bromide and ethylene dibromide. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41, 463–468 [cyt. za IARC 2008].
- Rodriguez-Arnaiz R.* i in. (1993) Strong intra-species variability in the metabolic conversion of six procarcinogens to somatic recombinagens in *Drosophila*. *Mutagenesis* 8, 543–551.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29.11.2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2002, nr 217, poz. 1833 z późn. zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (z późn. zm.). DzU UE (L 353), załącznik VI (2008).
- RTECS (2008) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances: Ethylene, bromo-
- Sasaki Y.F.* i in. (1998) Detection of in vivo genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. *Mutat. Res.* 419, 13–20.
- SCOEL (2008) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk Assessment for Vinyl Bromide. SCOEL/SUM/155A (for public consultation).
- SCOEL/SUM/109 Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk Assessment for vinyl chloride.
- Swenberg J.A.* i in. (1992) Etheno adducts formed in DNA of vinyl chloride-exposed rats are highly persistent in liver. *Carcinogenesis* 13, 727–729 [cyt. za IARC 2008].
- Szymczyk I., Szymczak W.* (2002) Bromoeten. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych. Łódź, IMP 5–15.
- van Duuren B.L.* (1977) Chemical structure, reactivity, and carcinogenicity of halohydrocarbons. *Environ. Health Perspect.* 21, 17–23.
- van Stee E.W.* i in. (1977) Consequences of vinyl bromide debromination in the rat (abstract no 105) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41, 175 [cyt. za SCOEL 2008].
- Vogel E.W., Nirvad M.J.* (1993) Performance of 181 chemicals in a drosophila assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 8, 57–81 [cyt. za IARC 1999].