

dr EDYTA RESZKA  
prof. dr hab. WOJCIECH WĄSOWICZ  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# Chlorometan

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 20 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: –

NDSP: –

DSB: –

Ft – substancja działająca fetotoksycznie na płód

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24.06.2004

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.07.2005

---

**Słowa kluczowe:** chlorometan, skóra, fetotoksyczność, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS).

**Key words:** chloromethane, skin, fetotoxic, TLV (MAC).

Chlorometan jest bezbarwnym gazem powstającym zarówno w środowisku naturalnym, jak i w wyniku działalności człowieka. Oprócz źródeł przemysłowych (głównie produkcja silikonów, przemysł chemiczny i chłodnictwo), gaz ten może być obecny w dymie tytoniowym i powstawać w wyniku pracy silników, w oczyszczalniach ścieków, podczas chlorowania wody, a także w wyniku spalania odpadów municypalnych i przemysłowych.

U ludzi chlorometan dostaje się do organizmu drogą inhalacyjną. Możliwe jest również wchłanianie związku przez skórę. Związek ten jest metabolizowany przede wszystkim przez S-transferazę glutationową (GST) przez sprzężenie ze zredukowanym glutationem (GSH), a w mniejszym stopniu przez utlenianie przez cytochrom P450. Głównym metabolitem utleniania chlorometanu w organizmie jest formaldehyd, kwas mrówkowy i tiometan, które w następstwie dalszych przemian wchodzą do puli reszt jednowęglowych lub są wydalone z moczem albo wydychane. Chlorometan może być także wydychany w postaci niezmetylowanej. U ludzi obserwuje się duże różnice osobnicze w metabolizmie chlorku metylu. Związane są one z istnieniem polimorfizmu genetycznego genu GSTT1 kodującego izoenzym GSTT1. W populacji obserwuje się osoby z szybką wydajnością reakcji sprzężenia chlorometanu z GSH, osoby z niską wydajnością oraz osoby, u których nie obserwuje się produktów sprzężenia.

---

\* Międzyresortowa Komisja ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wnioskuje o pozostawienie dotychczasowej wartości NDS chlorometanu oraz nieustalenie wartości NDSCh związku i taki zapis wnioskuje do wprowadzenia do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw pracy (stan na kwiecień 2007 r.).

Metoda oznaczenia stężenia chlorometanu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2000, nr 3(25) oraz jest zawarta w normie PN-79/Z-04122/01.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano różnice w odpowiedzi na toksyczne działanie chlorometanu w zależności od gatunku, szczepu i płci. Wartość medialnego stężenia  $LC_{50}$  u szczura po 4 h narażenia wynosi  $5300 \text{ mg/m}^3$ .

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat właściwości uczulających i drażniących chlorometanu.

Układem docelowym dla chlorometanu u zwierząt poddawanych narażeniu ostremu i podostremu na ten związek jest ośrodkowy układ nerwowy. U narażanych szczurów i myszy obserwuje się zaburzenia lokomotoryczne i uszkodzenia w mózdzku, a także uszkodzenia jąder, najądrzy i nerek u szczurów oraz nerek i wątroby u myszy. W 2-letnim badaniu toksyczności przewlekłej chlorometanu u myszy obserwowano obrzmienie aksonów oraz uszkodzenia nerwów rdzeniowych części lędźwiowej rdzenia kręgowego przy narażeniu na związek o stężeniu  $103 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm). Pod koniec trwania eksperymentu stwierdzono uszkodzenia mózdzku u myszy obu płci oraz raki gruczołowe nerek i uszkodzenia nabłonka kanalików nerkowych u samców myszy narażonych na działanie związku o stężeniu  $2064 \text{ mg/m}^3$  (1000 ppm). Złośliwych guzów nerek nie obserwowano jednak w grupie szczurów narażonych na działanie chlorometanu o takim samym stężeniu.

Chlorometan działa genotoksycznie w układach *in vitro*, zarówno prokaryotycznych, jak i eukaryotycznych. Pomimo obserwowanych zmian w układach *in vitro* (test dominujących mutacji letalnych, tworzenie krzyżowych połączeń białko-DNA), chlorometan działa jako bardzo słaby mutagen, którego skutki są szybko usuwane przez systemy naprawiające uszkodzone DNA.

Uszkodzenia jąder i ziarniaki najądrzy oraz związane z nimi obniżenie jakości nasienia może prowadzić do niepłodności samców szczurów narażonych na chlorometan o stężeniu  $980 \text{ mg/m}^3$  (475 ppm). Chlorometan o stężeniu  $206 \text{ mg/m}^3$  lub  $1032 \text{ mg/m}^3$  (100 lub 500 ppm) działa fetotoksycznie, powodując opóźnienie kostnienia u płodów myszy.

Inhalacyjne narażenie na chlorometan u ludzi wpływa głównie na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Skutki były obserwowane najczęściej podczas wypadków przy pracy, awarii związanych z nagłym wyciekiem gazu z urządzeń chłodniczych, a rzadko podczas długotrwałego narażenia na stanowisku pracy. Istnieje bardzo mało danych na temat wielkości narażenia na chlorometan i czasu jego trwania na stanowisku pracy oraz podczas wypadków. Dane epidemiologiczne na temat związku narażenia na chlorometan z ryzykiem zachorowania na raka są niewystarczające.

W Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) chlorometanu w powietrzu środowiska pracy wynosi  $20 \text{ mg/m}^3$ , ale nie odnotowuje się osób pracujących w warunkach przekroczenia wartości NDS.

Narzędem krytycznym toksycznego działania chlorometanu u ludzi i zwierząt jest ośrodkowy układ nerwowy. Za podstawę obliczenia wartości NDS przyjęto wyniki 2-letnich badań toksyczności przewlekłej chlorometanu u myszy oraz wyniki badania toksycznego działania tego związku u ludzi. Autorzy dokumentacji zaproponowali utrzymanie dotychczasowej wartości NDS dla chlorometanu wynoszącej  $20 \text{ mg/m}^3$ . Normatyw należy dodatkowo oznaczyć literami „Ft” oznaczającymi substancję działającą toksycznie na płód. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) dla chlorometanu, ponieważ substancja nie działa drażniąco.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

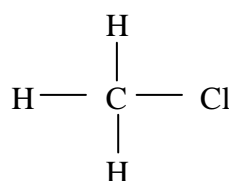
### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka chlorometanu:

- nazwa chemiczna
- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny

chlorometan

$\text{CH}_3\text{Cl}$



– numer CAS	74-87-3
– numer WE	200-817-4
– numer indeksowy	602-001-00-7
– nazwa CAS i IUPAC	chloromethane
– synonimy:	monochloromethane, methyl chloride i chlorek metylu.

## Właściwości fizykochemiczne

### Właściwości fizykochemiczne chlorometanu:

– opis substancji	bezbarwny gaz, który może zostać skroplony do cieczy o słabym zapachu eteru i słodkim smaku
– temperatura wrzenia	-24,2 °C
– temperatura topnienia	-97,7 °C
– ciśnienie par	304 kPa w temp. 5,5 °C; 488 kPa w temp. 20 °C; 575 kPa w temp. 25 °C
– masa cząsteczkowa	50,49 (ATSDR 1998; IARC 1999; CICAD 2000)
– relatywna gęstość par	1,8 (1 dla powietrza)
– rozpuszczalność	słabo rozpuszczalny w wodzie (3,03 ml/100 ml w temp. 20 °C; 4,800 ÷ 5,325 mg/l w temp. 25 °C) dobrze rozpuszczalny w etanolu, dobrze miesza się w acetonie i eterze dietylowym
– gęstość	w postaci cieczy w temp. 20/4 °C – 0,920 g/ml w postaci gazu w temp. 0 °C i ciśn. 1 atm. – 2,305 g/l
– współczynnik podziału oktanol/woda (P): log <i>P</i>	0,091
– próg wybuchowości	górną granicę – 17,2%; dolną granicę – 8,1% objętości w powietrzu
– reaktywność	reaguje z aktywnymi metalami (glin, magnez, lit, sód, potas, cynk oraz amoniak)
– próg zapachowy	w powietrzu 21 mg/m <sup>3</sup> (10 ppm), (ATSDR 1998; IARC 1999; CICAD 2000)
– współczynniki przeliczeniowe (w powietrzu w temp. 25 °C):	1 ppm (v/v) ≈ 2,064 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> ≈ 0,4845 ppm (v/v).

Klasyfikacja i oznakowanie substancji zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201/2005, poz. 1674): F+, R12; Rakotw. Kat. 3, R40; Xn, R 48/20. Oznaczenia te informują o tym, że: F+ – produkt skrajnie łatwopalny; R12 – produkt skrajnie łatwopalny; Xn – produkt szkodliwy; R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego; R48/20 – działa szkodliwie w przypadku narażenia drogą oddechową; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie narażenia długotrwałego.

## Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

Chlorometan obecny w środowisku życia pochodzi przede wszystkim ze środowisk wodnych (oceany, morza) i jest prawdopodobnie związany z rozwojem alg. Chlorometan w środowisku naturalnym może również powstawać na skutek pożarów lasów i degradacji drewna przez grzyby. Gaz ten powstaje również na skutek działalności człowieka. Oprócz źródeł przemysłowych, które będą opisywane w następnym rozdziale, gaz ten może być obecny w dymie tytoniowym i powstawać w wyniku pracy silników, w oczyszczalniach ścieków, podczas chlorowania wody, a także w wyniku spalania odpadów komunalnych i przemysłowych (CICAD 2000). Uważa się, że antropogeniczne źródła chlorometanu stanowią  $1 \div 2\%$  wytwarzania tego gazu przez źródła naturalne.

Chlorometan wykrywano w powietrzu, wodzie, glebie i organizmach żywych, a jego największe zbadane stężenie w wodzie pitnej wyniosło  $44 \mu\text{g/l}$ . W powietrzu największe stężenie chlorometanu stwierdza się na terenach zurbanizowanych i uprzemysłowionych. Na podstawie danych, głównie pochodzących z USA, stwierdzono, że stężenie tła chlorometanu wynosiło około  $1,2 \mu\text{g/m}^3$  ( $0,6 \text{ ppb}$ ). Natomiast na terenach zurbanizowanych średnie stężenie tego gazu w powietrzu było nieznacznie większe, w granicach  $1,0 \div 2,3 \mu\text{g/m}^3$  ( $0,5 \div 1,1 \text{ ppb}$ ). Największe stężenie w powietrzu miejskim wyniosło  $35 \mu\text{g/m}^3$  ( $17 \text{ ppb}$ ), (CICAD 2000).

Chlorometan został po raz pierwszy zsyntetyzowany w 1835 r. (IARC 1986). Chlorometan jest produkowany na skalę przemysłową w reakcji metanolu z kwasem solnym lub podczas chlorowania metanu ([www.inchem.org](http://www.inchem.org) 2000). Bieżąca produkcja w Stanach Zjednoczonych Ameryki chlorku metylu wyniosła około  $0,417 \cdot 10^6 \text{ t}$ , a w 1996 r. w Japonii wyniosła  $0,13 \cdot 10^6 \text{ t}$  (CICAD 2000). Chlorometan wykorzystuje się przy produkcji benzyny jako czynnik metylujący, w przemyśle chemicznym do produkcji silikonów, gum, a także jako chłodziwo, herbicyd i związek aseptyczny (IARC 1999). Obecnie na świecie gaz ten jest wykorzystywany głównie do produkcji silikonów, także jako główny czynnik metylujący (CICAD 2000). W USA w 1992 i 1995 r. chlorometan stosowano do produkcji silikonów (80%), celulozy (6%), czwartorzędowych amin (5%), w rolnictwie (5%) oraz w produkcji gumy (2%), (IARC 1999).

Chlorometan jest wprowadzany do obrotu w postaci skroplonego gazu pod ciśnieniem. Czystość oferowanego gazu technicznego jest bliska 100%, a niewielkie zanieczyszczenia to woda, chlorowódór, eter metylowy, metanol i aceton (CICAD 2000).

Narażenie na chlorometan w miejscu pracy zbadano w 4 zakładach chemicznych w USA w 1980 roku. Zakresy stężeń chlorometanu w trzech pierwszych zakładach wynosiły  $18,4 \div 25,6 \text{ mg/m}^3$ ,  $0,4 \div 15,5 \text{ mg/m}^3$ ,  $0,2$  do  $26,2 \text{ mg/m}^3$ . W czwartym zakładzie, gdzie chlorometan powstawał jako produkt uboczny (gazowy) w czasie produkcji pianki polistyrenowej, stężenia chlorometanu wynosiły  $6,2 \div 44,2 \text{ mg/m}^3$ . Większe narażenie na chlorometan zaobserwowano w Danii w 1980 r. w zakładach chemicznych produkujących ten gaz na skalę przemysłową, gdzie stężenia wynosiły od  $62$  do  $186 \text{ mg/m}^3$  (CICAD 2000). Na podstawie National Occupational Exposure Survey stwierdzono, że w latach 1981-1983 w USA, około 10 000 pracowników było potencjalnie narażonych na chlorometan (IARC 1999).

Obecnie w Polsce nie ma osób, które pracują w warunkach przekroczenia wartości NDS chlorometanu (Dawydzik i in. 2001).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Pierwsze obserwacje dotyczące zatrucia chlorometanem pojawiają się już na początku XX w. w 1914 r. (Spevak i in. 1976). Przypadki, najczęściej ostrego zatrucia chlorometanem, który

stosowano jako chłodziwo do lodówek, odnotowywano głównie wśród pracowników w zakładach produkujących urządzenia chłodnicze, pracowników serwisu oraz w gospodarstwach domowych. *Jones* (1941) opisywał przypadki 7 pracowników serwisu naprawiających lodówki, u których obserwowano: chwiejny chód, nudności i wymioty, ból głowy, jadłowstręt psychiczny, senność i bezwład. Obserwowano również przypadki śmierci spowodowane narażeniem na chlorometan, który wyciekł z urządzeń chłodniczych (*McNally* 1946).

Dostępne informacje na temat toksycznych skutków chlorometanu u ludzi dotyczą narażenia na jego duże stężenia, głównie podczas wypadków przy pracy w zakładach produkujących piankę polistyrenową czy urządzenia chłodnicze. Najczęstsze i dominujące objawy zatrucia ostrego chlorometanem dotyczą przede wszystkim układu nerwowego i układu pokarmowego (ATSDR 1998; *Hansen* i in. 1953; *Langauer-Lewowicka* i in. 1974; *Laskowski* i in. 1976; *Szoslandowa* 1972; *MacDonald* 1946; *Scharnweber* i in. 1974; *Spevak* i in. 1976). Uważa się, że wymioty i nudności mogą być wtórnym objawem zaburzeń neurologicznych. Skutki toksycznego działania chlorometanu u ludzi przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.**

**Objawy ostrego działania chlorometanu na ludzi<sup>a</sup>**

Badany układ	Objawy (obraz kliniczny)	Piśmiennictwo
Układ nerwowy	zaburzenia widzenia, zawroty i ból głowy, utrata koordynacji ruchów, senność, psychozy, depresja	<i>Laskowski</i> i in. 1976; <i>Spevak</i> i in. 1976; <i>Szoslandowa</i> 1972
Układ pokarmowy	nudności, wymioty, biegunka, uszkodzenia wątroby (podwyższona bilirubina), jadłowstręt psychiczny	ATSDR 1998; <i>Spevak</i> i in. 1976
Układ krążenia	uszkodzenie mięśnia serca (zmiany w obrazie EKG), częstoskurcz, przyspieszenie tętna, obniżenie ciśnienia	ATSDR 1998; <i>Laskowski</i> i in. 1976; <i>Szoslandowa</i> 1972
Układ wydalniczy	uszkodzenie nerek (wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi, białkomocz)	ATSDR 1998

<sup>a</sup> Nie ma informacji na temat wielkości stężeń i czasów narażenia.

*Mc Donald* (1964) zbadał 8 osób spośród 30 narażonych na chlorometan, którzy pracowali w zakładzie produkującym syntetyczną gumę w USA. Ostre narażenie na chlorometan spowodowało u narażonych zaburzenia widzenia, dreszcze, nudności i silne bóle głowy. Symptomy te zanikły po zaprzestaniu działania narażenia na ten związek już po kilku godzinach, z wyjątkiem silnych bólów głowy, które trwały jeszcze przez 2 ÷ 3 dni. W przypadku 2 opisywanych pracowników, narażenie na chlorometan na stanowisku pracy wynosiło odpowiednio 2064 ÷ 4128 mg/m<sup>3</sup> (1000 ÷ 2000 ppm) i 4128 ÷ 8256 mg/m<sup>3</sup> (2000 ÷ 4000 ppm).

U osób zawodowo narażonych na chlorometan lub podczas wycieku tego gazu z agregatu lodówki, jedynie w kilku badaniach stwierdzono zmiany obrazu EKG, częstoskurcz, przyspieszenie tętna czy obniżenie ciśnienia krwi (ATSDR 1998; *Laskowski* i in. 1976; *Szoslandowa* 1972).

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie istnieje niewiele informacji na temat zatruc przewlekłych chlorometanem u ludzi.

U 6 pracowników, którzy byli narażeni na chlorometan o stężeniach  $413 \div 826 \text{ mg/m}^3$  przez okres od jednego do trzech tygodni, stwierdzono odwracalne zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zaburzenia osobowości, zaburzenia widzenia oraz dreszcze), (Scharnweber i in. 1974). Natomiast na podstawie wyników badania pracowników przewlekle narażonych na chlorometan w zakresie stężeń  $15 \div 144 \text{ mg/m}^3$  z wartością średnią  $70 \text{ mg/m}^3$  wykazano krótkotrwałe, niewielkie zaburzenia czynnościowe ośrodkowego układu nerwowego (zaburzenia percepcji i drętwienie palców), (Repko i in. 1976).

U mężczyzn, którzy przez 10 lat pracowali przy produkcji lodówek i byli narażeni na działanie chlorometanu, obserwowano żółtaczkę i marskość wątroby (ATSDR 1998). U osób narażonych na chlorometan obserwowano również uszkodzenie nerek przejawiające się białkomoczem, wzrostem stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy (ATSDR 1998; Spevak i in. 1976).

### Badania epidemiologiczne

W 1997 r. w Islandii przeprowadzono badania grupy mężczyzn, którzy 32 lata wcześniej zostali narażeni na chlorometan podczas wycieku związku z urządzenia chłodniczego na trawlerze, na którym pracowali. Grupę 24 mężczyzn (6 oficerów i 18 pracujących na pokładzie), którzy przeżyli ten wypadek, porównywano z dobraną pod względem: wieku, narażenia zawodowego i statusu socjoekonomicznego, z grupą kontrolną złożoną ze 120 osób. Oszacowano, że ryzyko względne zgonu z powodu chorób nowotworowych i układu krążenia wynosiło 2,2 (95%CI: 1,3  $\div$  3,1), a ryzyko względne zgonu z powodu zachorowania na choroby układu krążenia 2,1 (95% CI: 1,2  $\div$  3,8). Zwiększenie oszacowanego ryzyka względnego zgonu obserwowano u mężczyzn pracujących na pokładzie, odpowiednio: 2,5 (95% CI: 1,0  $\div$  5,7) z powodu chorób nowotworowych i chorób układu krążenia: 3,9, 95% CI: 3,9 (95% CI: 1,0  $\div$  14,4). Stwierdzono także nieistotne statystycznie zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia choroby nowotworowej 1,5 (95% CI: 0,3  $\div$  5,6), a w szczególności raka płuca 2,7 (95% CI: 0,1  $\div$  52,6), (Rafnsson, Gudmundsson 1997).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i przedłużona

Wartość  $LC_{50}$  chlorometanu wynosi dla samców myszy  $4540 \text{ mg/m}^3$  (2200 ppm), a dla samic –  $17544 \text{ mg/m}^3$  (8500 ppm). Medialne stężenie  $LC_{50}$  u szczura po 4 h narażenia wynosi  $5300 \text{ mg/m}^3$  (2600 ppm), (tab. 2).

**Tabela 2.**

**Wartości medialnych stężeń śmiertelnych chlorometanu dla zwierząt**

Gatunek/płeć	Czas narażenia	Wartość $LC_{50}$ , $\text{mg/m}^3$ (ppm)	Piśmiennictwo
B6C3F1/samce	6 h	4540 (2200)	Chellman i in. 1986
B6C3F1/samice	6 h	17544 (8500)	White i in. 1982
Szczur	4 h	5300 (2600)	RTECS 2003

Wyniki badań toksyczności przedłużonej przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

## Skutki przedłużonego działania chlorometanu na zwierzęta laboratoryjne

Zwierzęta narażane	Schemat eksperymentu	Opis toksycznego działania	Piśmiennictwo
Szczury: Fischer 344, 10 samców/ samic na grupę	9 dni (po 5 dniach 2-dniowa przerwa)/6 h dziennie; 0; 4128; 7224; 10 320 mg/m <sup>3</sup> (0; 2000; 3500; 5000 ppm)	<p>symptomy: brak koordynacji przednich kończyn, porażenie tylnych kończyn, napady drgawkowe, zabarwienie moczem krocza i biegunka</p> <p>w nerkach szczurów stwierdzono zależne od stężenia chlorometanu zwyrodnienie i martwicę proksymalnych kanalików krętych nerki – wartość LOAEL (samce) = 4128 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm) – wartość LOAEL (samice) = 7224 mg/m<sup>3</sup> (3500 ppm). Obserwowano również zależną od wielkości stężenia chlorometanu martwicę nabłonka plemnikotwórczego jądra – wartość LOAEL = 4128 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm) oraz zwyrodnienie tłuszczowe nadnerczy – wartość LOAEL (samce i samice) = 7224 mg/m<sup>3</sup> (3500 ppm). Zaobserwowano również minimalne zmiany w wątrobie w postaci utraty ziarnistości zasadochłonnych cytoplazmy oraz po narażeniu na związek o największym stężeniu chlorometanu zwyrodnienie warstwy ziarnistej w mózdzku</p>	<i>Morgan i in.</i> 1982
Myszy: C3H, C57BL/G, B6C3F1, 5 samic/samców na grupę	12 dni/6 h dziennie: 0; 1032; 2064; 1428 mg/m <sup>3</sup> (0; 500; 1000; 2000 ppm)	<p>wszystkie badane myszy narażone na związek o największym stężeniu padły lub były w stanie agonalnym przed 5. dniem eksperymentu. Przed padnięciem obserwowano ataksję w postaci umiarkowanej bądź ciężkiej, a u wszystkich samic stwierdzono krwimocz. W grupie samic myszy narażanych na związek o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) krwimocz obserwowany był znacznie częściej niż u samców</p> <p>uszkodzenia mózdzku stwierdzono w grupie samic myszy szczepu C57BL/6 inhalacyjnie narażonych na chlorometan o stężeniach 2064 i 4128 mg/m<sup>3</sup> (1000 i 2000 ppm)</p> <p>we wszystkich badanych grupach myszy narażanych na chlorek metylu o stężeniach 2064 i 4128 mg/m<sup>3</sup> (1000 i 2000 ppm) obserwowano zwyrodnienie zasadochłonne komórek kanalików nerkowych, a martwicę wątroby obserwowano w grupie samców myszy szczepu C47BL/6 i B6C3F1 narażanych na gaz o stężeniu</p>	<i>Morgan i in.</i> 1982

cd. tab. 3.

Zwierzęta narażane	Schemat eksperymentu	Opis toksycznego działania	Piśmiennictwo
Myszy: C57BL/6, 10 samic	6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, 2 tygodnie, 0; 3096 mg/m <sup>3</sup> (0; 1500 ppm)	4128 mg/m <sup>3</sup> (2000 ppm). W szczepie C57BL/6 martwicę wątroby obserwowano już po narażaniu na chlorometan o stężeniu 1032 oraz 2064 mg/m <sup>3</sup> (500 i 1000 ppm) wartość LOAEL chlorometanu u szczurów związana z uszkodzeniem jąder, najądrzy, nerek i wątroby wynosi 4128 mg/m <sup>3</sup> (2000 ppm) wartość LOAEL chlorometanu u myszy związana z uszkodzeniem wątroby wynosi 1032 mg/m <sup>3</sup> (500 ppm) padnięcie 2 zwierząt, a u kilku zaburzenia lokomotoryczne uszkodzenie komórek warstwy ziarnistej mózdzku charakteryzujące się zagęszczeniem struktury jądra i cytoplazmy o charakterze rozsianym i obumieraniem ciała komórek ziarnistych, a w kilku przypadkach uszkodzenie nerek	Jiang i in. 1985
Myszy: C57BL/6, samice	ciągle narażenie: 11 dni (22,5 h dziennie) 31; 103; 206; 310 i 413 mg/m <sup>3</sup> (15; 50; 100; 150; 200 ppm) chlorometanu; przerywane narażenie 11 dni (5,5 h dziennie) 310; 826; 1651; 3302 i 4954 mg/m <sup>3</sup> (150; 400; 800; 1600; 2400 ppm)	uszkodzenia mózdzku wartość LOAEL (narażenie ciągle) – 206 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm) wartość LOAEL (narażenie przerywane) – 826 mg/m <sup>3</sup> (400 ppm)	Landry i in. 1985

Badanie toksyczności chlorometanu przeprowadzono na szczurach szczepu Fischer 344 (10 samców/samic na grupę) narażonych inhalacyjnie na chlorometan o stężeniach: 0; 4128; 7224 lub 10 320 mg/m<sup>3</sup> (0; 2000; 3500 lub 5000 ppm) 6 h/dzień przez 9 dni (5 dni, po których nastąpiła 2-dniowa przerwa i następne 4 dni narażenia). W badaniu tym wykorzystano również różne szczepy myszy: C3H, C57BL/G i B6C3F1 (5 zwierząt z określonego szczepu, samców/samic na grupę), które poddawano narażeniu drogą oddechową na chlorometan o stężeniach: 0; 1032; 2064 lub 4128 mg/m<sup>3</sup> (0; 500; 1000 lub 2000 ppm) 6 h/dzień przez 12 dni. Zwierzęta były zabijane 18 h po ostatnim narażeniu lub zaraz po zakończeniu narażenia, wówczas, gdy były konające – 6 samców szczurów i 5 samic narażanych na związek o największym stężeniu chlorometanu – 10 320 mg/m<sup>3</sup> (5000 ppm) oraz 2 samice narażane na chlorometan o stężeniu 7442 mg/m<sup>3</sup> (3500 ppm) zabito *in extremis*. Wszystkie badane myszy narażone na chlorometan o największym stężeniu padły lub były w stanie agonalnym już przed 5. dniem eksperymentu. U zwierząt obserwowano zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz uszkodzenia: nerek, nadnerczy, jąder, wątroby i mózdzku (Morgan i in. 1982).



Na podstawie wyników przeprowadzonych badań można stwierdzić, że wartość LOAEL chlorometanu u szczurów związana z uszkodzeniem jąder, najądrzy, nerek i wątroby wynosi 4128 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm), natomiast u myszy związana z uszkodzeniem wątroby – 1032 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm), (*Morgan i in.* 1982), co świadczy o różnicach w odpowiedzi na narażenie na chlorometan w zależności od gatunku, płci i szczepu zwierząt.

Na podstawie wyników badań myszy szczepu C57BL/6 poddanych przedłużonemu narażeniu na chlorometan zaobserwowano uszkodzenia mózdzku i nerek (*Jiang i in.* 1985; *Landry i in.* 1985).

Po przedłużonym narażeniu zwierząt na chlorometan obserwowano toksyczne działanie tego związku u myszy i szczurów głównie na układ nerwowy (uszkodzenia mózdzku). Wartość LOAEL dla myszy ustalono na poziomie 206 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) w warunkach narażenia ciągłego (11 dni przez 22,5 h/dzień) lub 826 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) w narażeniu przerywanym (11 dni, 5,5 h/dzień). Inhalacyjne narażenie na chlorometan o większym stężeniu może powodować uszkodzenia nerek i wątroby u myszy oraz jąder, najądrzy i nerek u szczurów.

### Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4.**

#### Skutki podprzewlekłego i przewlekłego działania chlorometanu na zwierzęta laboratoryjne

Zwierzęta narażane	Schemat eksperymentu	Opis toksycznego działania
Szczury: Fisher 344, po 40 zwierząt z każdej płci	90 dni, 0; 774; 1548; 3096 mg/m <sup>3</sup> (0; 375; 750; 1500 ppm)	u zwierząt narażonych na chlorometan o dwóch większych stężeniach obserwowano zmniejszenie masy ciała i wzrost względnej masy serca, mózgu, jąder/jajników, śledziony, wątroby, nerek, trzustki i nadnerczy
Myszy: B6C3F1, po 40 zwierząt z każdej płci	90 dni, 0; 774; 1548; 3096 mg/m <sup>3</sup> (0; 375; 750; 1500 ppm)	u samic myszy narażonych na związek o największym stężeniu obserwowano istotne zmniejszenie masy ciała oraz wzrost względnej masy serca, mózgu, śledziony, wątroby, nerek i płuc w hepatocytach myszy narażonych na związek o stężeniach 1548 i 3096 mg/m <sup>3</sup> (750; 1500 ppm) obserwowano także wakuolizację cytoplazmy, a w grupie narażonej na 1548 mg/m <sup>3</sup> (750 ppm) wakuolizacja występowała częściej u samic niż u samców
Szczury: Fisher 344, 120 zwierząt z każdej płci na grupę	6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, 0; 103; 464 i 2064 mg/m <sup>3</sup> (0; 50; 225 i 1000 ppm)	zmniejszenie masy ciała i względnej masy serca, jąder u zwierząt poddawanych narażeniu na chlorometan o stężeniu 2064 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm) uszkodzenia jąder: obustronne i jednostronne oraz zwyrodnienie i zanik nabłonka plemnikotwórczego po 6 miesiącach narażenia na związek o stężeniu 2064 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm)
Myszy: B6C3F1, 120 zwierząt z każdej płci na grupę	6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, 0; 103; 464 i 2064 mg/m <sup>3</sup> chlo- rometanu (0; 50; 225 i 1000 ppm)	zwiększona śmiertelność w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej u zwierząt narażanych na związek o stężeniu 2064 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm) wzrost względnej masy serca u zwierząt narażonych na związek o stężeniu 2064 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm) u wszystkich badanych zwierząt, po narażeniu na związek o największym stężeniu stwierdzono wzrost względnej masy

cd. tab. 4.

Zwierzęta narażane	Schemat eksperymentu	Opis toksycznego działania
		<p>nerek, wątroby, serca, mózgu, a u szczurów także jąder uszkodzenia hepatocytów (wakuolizacja, powiększenie jąder, cytomegalia oraz różne formy zwyrodnienia) u zwierząt narażanych na związek o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) oraz 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm)</p> <p>u samców wzrost aktywność transaminazy glutaminowo-pirogronianowej, związany ze wzrostem stwierdzonych zmian histopatologicznych w wątrobie</p> <p>obrzemie aksonów i w małym stopniu nerwów rdzeniowych i końskiego ogona części lędźwiowej rdzenia kręgowego (po narażeniu na związek o wszystkich stosowanych stężeniach), stężenie 103 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) przyjęto za wartość LOAEL</p> <p>u myszy narażonych na związek o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm), które padły przed zakończeniem eksperymentu (po 18 miesiącach), było wiele przypadków uszkodzenia mózdzku i nerwów rdzeniowych lędźwiowej części rdzenia kręgowego</p> <p>wzrost liczby nowotworów nerek (rak gruczolowy kory nerki), istotny statystycznie wzrost liczby przypadków rozrostu nabłonka kanalików nerkowych, ich przerost i/lub kariomegalia, jednak jedynie wśród badanych samców, za wartość LOAEL przyjęto stężenie 2064 ppm (1000 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>u samców narażonych na związek o stężeniu 103 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) niewielki wzrost liczby drobnych torbieli kory nerek w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (6/32 vs. 1/20)</p> <p>u samców narażonych na związek o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) zwyrodnienie i zanik nabłonka plemnikotwórczego oraz częściowy zanik aparatu limfatycznego śledziony</p>

W 1979 r. w Battelle Columbus Laboratories przeprowadzono badania toksyczności podprzewlekłej chlorometanu na 80 szczurach F-344 i 80 myszach szczepu B6C3F1 (po 40 zwierząt z każdej płci) narażonych na chlorometan o stężeniach: 0; 774; 1548 i 3096 mg/m<sup>3</sup> (0; 375; 750 i 1500 ppm) przez 90 dni. Po zakończeniu eksperymentu u samic myszy narażonych na związek o największym stężeniu obserwowano istotne zmniejszenie masy ciała oraz wzrost względnej masy: serca, mózgu, śledziony, wątroby, nerek i płuc. W hepatocytach myszy narażonych na chlorometan o stężeniach 1548 lub 3096 mg/m<sup>3</sup> (750 lub 1500 ppm) obserwowano także wakuolizację cytoplazmy, a w grupie narażonej na związek o stężeniu wynoszącym 1548 mg/m<sup>3</sup> (750 ppm) wakuolizacja występowała częściej u samic niż u samców. U poddanych badaniu szczurów, zarówno samic, jak i samców narażonych na związek o dwóch największych stężeniach obserwowano zmniejszenie u zwierząt masy ciała i wzrost względnej masy serca, mózgu, jąder/jajników, śledziony, wątroby, nerek, trzustki i nadnerczy (CIIT 1979).

Badanie inhalacyjnej toksyczności przewlekłej przeprowadzono przez 2 lata na szczurach F-344 i myszach szczepu B6CF1 (120 zwierząt z każdej płci na grupę) w 1981 r. w Battelle Columbus Laboratories. Zwierzęta poddawano narażeniu na chlorometan o stężeniach: 0; 103; 464 lub 2064 mg/m<sup>3</sup> (0; 50; 225 lub 1000 ppm) przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu w celu zbadania potencjalnych skutków toksycznych i nowotworowych. Z powodu dużej liczby pad-

nięć myszy poddawanych narażeniu na chlorometan o największym stężeniu, planowane zakończenie badań w tych grupach przesunięto na 21. lub 22. miesiąc trwania narażenia. Po 6 lub 12 miesiącach od rozpoczęcia badania 10 szczurów/płeć/stężenie chlorometanu przeznaczono do zabicia, po 18 miesiącach – 20 szczurów z każdej grupy, a po 24 miesiącach – 80 szczurów. Myszy zabijano w następującym porządku: po 6, 12 lub 18 miesiącach – po 10 zwierząt/płeć/stężenie chlorometanu, po 24 (lub 21, 22) miesiącach po 90 zwierząt z każdej grupy. Podczas 2-letniego narażenia szczurów na chlorometan nie stwierdzono istotnego wzrostu padnięć zwierząt. Natomiast u myszy narażonych na chlorometan o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) stwierdzono zwiększoną liczbę padnięć w porównaniu ze zwierzętami z grup kontrolnych. Liczbę zwierząt, które padły podczas przeprowadzenia 2-letniego narażenia na chlorometan, przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5.**

**Liczba zwierząt, które padły podczas trwania 2-letniego narażenia przewlekłego na chlorometan**

Gatunek zwierząt	Wielkość narażenia i liczba zwierząt							
	0 ppm		103 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)		464 mg/m <sup>3</sup> (225 ppm)		2064 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm)	
	samiec	samica	samiec	samica	samiec	samica	samiec	samica
Szczury	15	23	12	19	12	23	14	19
Myszy	75	33	62	34	62	25	93	73

Masa ciała zwierząt po eksperymencie zmniejszyła się istotnie w grupie samców i samic szczurów poddawanych narażeniu na chlorometan o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm). U samic szczurów narażonych na związek o stężeniu 464 mg/m<sup>3</sup> (225 ppm) oraz samic myszy narażonych na związek o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) obserwowano okresowe zwolnienie tempa przyrostu masy ciała. Jednakże pod koniec badań nie obserwowano u zwierząt różnic masy ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Obserwowano także przyrost względnej masy serca u samic myszy oraz szczurów obu płci narażonych na działanie chlorometanu o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm). U wszystkich badanych zwierząt po narażeniu na chlorometan o największym narażeniu stwierdzono również wzrost względnej masy nerek, wątroby, serca i mózgu, a u szczurów także jąder.

U myszy narażonych inhalacyjnie na chlorometan o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie liczby zwierząt ze zmianami w hepatocytach (wakuolizacja, powiększenie jąder, cytomegalia oraz różne formy zwyrodnienia). Dodatkowo u samców myszy zwiększyła się istotnie aktywność transaminazy glutaminowo-pirogronianowej (SGPT), związana ze stwierdzonymi uszkodzeniami wątroby. Zwiększenie aktywności SGPT obserwowano również u samców szczurów narażonych na mniejsze stężenia tego związku, jednakże wzrost aktywności enzymu nie był związany z obserwowanymi uszkodzeniami hepatocytów.

W grupie samców myszy narażonych na chlorometan o stężeniu 464 mg/m<sup>3</sup> (225 ppm) obserwowano zwyrodnienie i zanik nabłonka plemnikotwórczego, podobnie jak częściowy zanik aparatu limfatycznego śledziony. Natomiast narażenie szczurów na chlorometan o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) spowodowało zmiany w jądrach, obustronne i jednostronne, w postaci degeneracji i zaniku kanalików nasiennych. Obserwowane zmiany były istotnie częst-

sze od obserwowanych w grupie kontrolnej i po raz pierwszy stwierdzono je po 6 miesiącach narażenia. U 3 samców szczurów narażonych na chlorometan o największym stężeniu chlorometanu stwierdzono również ziarniniaki plemników (CIIT 1981).

Narażenie na chlorometan o największym stężeniu spowodowało u myszy zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym. Po 18 miesiącach narażenia na chlorometan (o wszystkich stosowanych stężeniach) u badanych myszy stwierdzono uszkodzenia mózdzku (niewielkie, w stosunku do średniego spadku liczby neuronów w warstwie ziarnistej), obrzmienia aksonów i minimalne zwyrodnienia nerwów rdzeniowych i końskiego ogona części lędźwiowej rdzenia kręgowego. Uszkodzenia te obserwowano: u 3 z 7 samców myszy narażonych na chlorometan o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup>, u wszystkich samców i samic narażonych na związek o stężeniu 464 mg/m<sup>3</sup>, u 4 z 5 samców i u 10 z 10 samic narażonych na chlorometan o stężeniu 103 mg/m<sup>3</sup> oraz u 1 z 5 samców i 2 z 10 samic z grupy kontrolnej. U 13 z 18 samic myszy narażonych na związek o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) i zabitych w 22. miesiącu od rozpoczęcia narażenia również obserwowano uszkodzenie nerwów rdzeniowych części lędźwiowej rdzenia kręgowego. U myszy narażonych na chlorometan o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm), które padły przed zakończeniem eksperymentu, obserwowano wiele przypadków uszkodzenia mózdzku i nerwów rdzeniowych lędźwiowej części rdzenia kręgowego, zmian podobnych do tych, jakie obserwowano po 18 miesiącach narażenia.

Przewlekłe 2-letnie narażenie inhalacyjne samic i samców myszy szczepu B6C3F1 na chlorometan o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) spowodowało wzrost przypadków nowotworów nerek, jednak tylko wśród badanych samców. Nie obserwowano zmian nowotworowych w przypadku stosowania narażenia na związek o stężeniach mniejszych niż 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm).

Podsumowując czynniki badań toksyczności przewlekłej chlorometanu na myszach, stwierdzono u zwierząt zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym, a także indukcję guzów nerki i kory nerek oraz drobne torbiele kory nerki u samców. Obrzęk aksonów i zwyrodnienie nerwów rdzeniowych lędźwiowej części rdzenia kręgowego we wszystkich poddanych narażeniu grupach wskazują na konieczność przyjęcia za wartość LOAEL chlorometanu stężenia 103 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm). Nie obserwowano toksycznego wpływu 2-letniego narażenia na chlorometan u samic szczurów (CIIT 1981).

## ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

### Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki działania mutagennego i genotoksycznego chlorometanu przedstawiono w tabeli 6.

**Tabela 6.**

**Działanie mutagenne i genotoksyczne chlorometanu (CICAD 2000)**

Organizmy narażane	Test	Wynik	Piśmiennictwo
In vitro mutacje genowe, Procaryota			
<i>S. typhimurium</i> TA100	test Ames, 2,5 ÷ 20%, 8 h, + frakcja S9 - frakcja S9	+ +	<i>Simmon</i> i in. 1977
<i>S. typhimurium</i> TA1535	test Ames, 2,5 ÷ 20,7%, + frakcja S9 - frakcja S9	+ +	<i>Andrews</i> i in. 1976

cd. tab. 6.

Organizmy narażane	Test	Wynik	Piśmiennictwo
In vitro uszkodzenia DNA, Procaryota			
<i>E. coli</i> B F26	alkilacja DNA	+	<i>Vaughan</i> i in. 1993
In vitro mutacje genowe, Eucaryota			
Ludzkie limfoblasty TK6	mutacje genowe: 0; 1; 2; 3; 4 lub 5% w medium hodowlanym, 3 h	+	<i>Fostel</i> i in. 1985
In vitro uszkodzenia DNA, Eucaryota			
Komórki zarodka chomika syryjskiego	naprawa i uszkodzenie DNA (transformacja DNA adenowirusa SA7): 0; 6000; 12 000; 27 000; 52 000; 103 000 mg/m <sup>3</sup> (0; 3000; 6000; 13 000; 25 000; 50 000 ppm), 2 ÷ 20 h	+	<i>Hatch</i> i in. 1983
Szczury F-344, hepatocyty, spermatocyty	UDS, 1 ÷ 10% w medium hodowlanym	+	<i>Working</i> i in. 1986
In vitro uszkodzenia chromosomów, Eucaryota			
Ludzkie limfoblasty TK6	SCE <sup>a</sup> , 0; 0,3; 1,0; 3% w medium hodowlanym	+	<i>Fostel</i> i in. 1985
In vivo uszkodzenia DNA, Eucaryota			
Szczury F-344, hepatocyty, spermatocyty, komórki nabłonka tchawicy	UDS <sup>a</sup> , 6192 ÷ 7224 mg/m <sup>3</sup> (3000 ÷ 5000 ppm), 5 dni, 6 h dziennie	+	<i>Working</i> i in. 1986
	UDS, 30 960 mg/m <sup>3</sup> (15 000 ppm), 3 h	+	
Myszy B6F3C1, 6 zwierząt w grupie	wiązanie krzyżowe DNA-białko, 0; 2064 mg/m <sup>3</sup> (0; 1000 ppm), 8 h	± samce	<i>Ristau</i> i in. 1989
Szczury F-344, 5 zwierząt w grupie	przyłączanie chlorometanu znakowanego C <sup>14</sup> do DNA, ok. 2064 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm), 4 h	-	<i>Peter</i> i in. 1985
Myszy F-344, 25 zwierząt w grupie	przyłączanie chlorometanu znakowanego C <sup>14</sup> do DNA, ok. 2064 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm), 4 h	-	
Szczury F-344, 5 zwierząt w grupie	wiązanie krzyżowe DNA-białko, 2064 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm), 6 h dziennie, 4 dni	±	<i>Jäger</i> i in. 1988
Myszy F-344, 5 zwierząt w grupie	wiązanie krzyżowe DNA-białko, 2064 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm), 6 h dziennie, 4 dni	±	

<sup>a</sup> objaśnienia w tekście.

### **Badania w warunkach in vitro**

W teście Ames stwierdzono, że chlorometan indukuje mutacje genowe w szczepie *Salmonella typhimurium* TA100 (*Simmon* i in. 1977) oraz *S. typhimurium* TA1535 (*Andrews* i in. 1976) w obecności aktywacji metabolicznej lub przy jej braku (frakcja S9). Związek ten wywoływał również mutacje genowe w ludzkich limfoblastach TK6 (*Fostel* i in. 1985). Na podstawie wyników badań na szczepie *Escherichia coli* stwierdzono także, że chlorometan powoduje alkilację DNA (*Vaughan* i in. 1993).

Działanie chlorometanu na komórki zarodka chomika syryjskiego spowodowało uszkodzenie DNA i istotnie statystycznie zwiększenie transformacji komórkowej adenowirusem SA7 (*Hatch* i in. 1983). Chlorometan o stężeniach 1 ÷ 10% w medium hodowlanym

spowodował również indukcję nieplanowanej syntezy DNA (UDS) w szczurzych spermato-cytach i hepatocytach (*Working i in.* 1986), a także istotne statystycznie zwiększenie częs-ści wymian chromatyd siostrzanych (SCE) oraz obniżenie indeksu mitotycznego w ludzkich limfoblastach TK6. Obserwowane zmiany cytogenetyczne charakteryzowała zależność stężenie-skutek (*Fostel i in.* 1985).

### ***Badania w warunkach in vivo***

W warunkach *in vivo* chlorometan nie spowodował indukcji UDS badanej w wyizolowanych szczurzych spermato-cytach, hepatocytach oraz komórkach nabłonka tchawicy, kiedy zwierzęta poddawano narażeniu na związek o stężeniach  $6192 \div 7224 \text{ mg/m}^3$  ( $3000 \div 3500 \text{ ppm}$ ) przez 6 h/dziennie i w ciągu 5 dni. Jednakże narażenie na związek o stężeniu  $30\,960 \text{ mg/m}^3$  ( $15\,000 \text{ ppm}$ ) przez 3 h spowodowało niewielki wzrost UDS w wyizolowanych hepatocytach (*Working i in.* 1986).

Badano uszkodzenia DNA w tkance wątroby i nerki w eksperymencie przeprowadzo-nym przez *Ristau i in.* (1989) na samcach i samicach myszy szczepu B6C3F1, podczas które-go zwierzęta narażano inhalacyjnie na chlorometan o stężeniu  $2064 \text{ mg/m}^3$  ( $1000 \text{ ppm}$ ) przez 8 h i następnie zabijano bezpośrednio po eksperymencie. Zaobserwowano, że połączenia krzyżowe między DNA a białkiem występowały jedynie w nerkach samców myszy. U samic w tym narządzie nie stwierdzono takich uszkodzeń DNA, podobnie jak w wypadku tkanki wątroby, w której zmian nie obserwowano u zwierząt obu płci. Wyniki tego doświadczenia skłoniły zespół badawczy do przebadania tylko samców myszy, poddanych pojedynczemu inhalacyjnemu narażeniu na chlorometan o stężeniu  $2064 \text{ mg/m}^3$  ( $1000 \text{ ppm}$ ) pod kątem wy-stępowania uszkodzeń DNA (połączenia krzyżowe między DNA a białkiem, uszkodzenia pojedynczych nici DNA) w nerkach po 5 i 48 h od zakończenia narażenia. Stwierdzono, że 8-godzinne narażenie na związek o dużym stężeniu spowodowało usuwanie połączeń krzyżowych DNA-białko, natomiast uszkodzenia pojedynczych nici łańcucha DNA były kumulo-wane. Jednakże po 24 h od narażenia na chlorometan, nie obserwowano w nerkach żadnych uszkodzeń DNA, co sugerowało wydajne działanie systemów naprawczych w krótkim czasie po narażeniu na ten związek. Autorzy badań przypuszczają również, że badane dwa typy uszkodzeń DNA wskazują na działanie formaldehydu, który jest metabolitem chlorometanu (*Ristau i in.* 1990). Szybkie działanie systemów naprawczych potwierdzają również wyniki badania przeprowadzonego przez *Jägera i in.* (1988), podczas którego po narażeniu samców myszy na chlorometan o stężeniu  $2064 \text{ mg/m}^3$  ( $1000 \text{ ppm}$ ), (6 h/dzień przez 4 dni), w nerkach zwierząt stwierdzono tylko niewielką liczbę połączeń krzyżowych DNA. W badaniu szcu-rów i myszy narażonych na znakowany węglem  $C^{14}$  chlorometan nie zaobserwowano metyla-cji guaniny w DNA w badanych tkankach wątroby i nerek (*Peter i in.* 1985).

Pozytywny wynik testu dominujących mutacji letalnych uzyskano w badaniu przeprowa-dzonym na szczurach, które narażano na chlorometan o stężeniu  $6192 \text{ mg/m}^3$ , 6 h/dziennie w ciągu 5 kolejnych dni. Liczba żywych i martwych implantacji była mniejsza, a liczba strat postimplantacyjnych większa niż w grupie kontrolnej. Natomiast liczba strat preimplantacyj-nych była większa niż w grupie kontrolnej, zarówno w grupie zwierząt narażanych na testo-wany związek o stężeniu  $2064 \text{ mg/m}^3$ , jak i o stężeniu  $6192 \text{ mg/m}^3$  (*Working i in.* 1985).

Podsumowując, stwierdzono, że chlorometan działa mutagenne i genotoksycznie w testach *in vitro* oraz jest prawdopodobnym czynnikiem alkilującym DNA. W warunkach *in vivo* chlorometan może być uważany za słaby mutagen, który powoduje powstawanie wiązań krzyżowych między DNA a białkiem.

## DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE NA ZWIERZĘTA

Przewlekłe 2-letnie narażenie inhalacyjne samic i samców myszy szczepu B6C3F1 na chlorometan o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) spowodowało wzrost przypadków nowotworów nerek wśród samców. Nie obserwowano zmian nowotworowych, wówczas gdy narażono zwierzęta na chlorometan o stężeniach mniejszych niż 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm), (tab. 7).

**Tabela 7.**

**Całkowita liczba zmian kory nerki (złośliwych i łagodnych) obserwowanych u samców myszy szczepu B6C3F1 narażonych przez 2 lata na chlorometan**

Zmiany w nerkach	Liczba uszkodzeń w nerkach/liczba przebadanych zwierząt							
	0 mg/m <sup>3</sup> (0 ppm)		103 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)		464 mg/m <sup>3</sup> (225 ppm)		2064 mg/m <sup>3</sup> (1000 ppm)	
	samiec	samica	samiec	samica	samiec	samica	samiec	samica
Rak gruczolowy	0/120	0/120	0/118	0/100	0/117	0/123	5/120	0/109
Torbielakogruczolak brodawkowy, rak gruczolowy	0/120	0/120	0/118	0/100	0/117	0/123	1/120	0/109
Gruczolak	0/120	0/120	0/118	0/100	2/117	0/123	12/120	0/109
Torbielakogruczolak brodawkowy, gruczolak	0/120	0/120	0/118	0/100	0/117	0/123	2/120	0/109
Rozrost komórek na- błonka kanalików ner- kowych, powiększe- nie jąder	0/120	0/120	0/118	0/100	0/117	0/123	44/120	0/109

Od 12. miesiąca eksperymentu w grupie samców myszy narażonych na chlorometan o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) stwierdzono istotny statystycznie rozrost nabłonka kanalików nerkowych, ich przerost oraz i/lub kariomegalie. Dodatkowo, w tej grupie zwierząt obserwowano także, w okresie od 12. do 21. miesiąca narażenia, istotne zwiększenie liczby przypadków raka gruczolowego kory nerki i raka gruczolowego nerki. W grupie samców myszy narażonych na chlorometan o stężeniu 103 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) przez 24 miesiące stwierdzono niewielki wzrost liczby drobnych torbieli kory nerki w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (6/32 vs. 1/20). Drobne torbiele kory nerki obserwowano również u myszy narażonych na chlorometan o stężeniu 464 mg/m<sup>3</sup> (225 ppm), jednakże bez istotnych różnic w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Zmian takich nie obserwowano jednak w grupie narażonej na związek o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm).

Raki gruczolowe kory nerek stwierdzono także u 2 samców myszy narażonych na chlorometan o stężeniu 464 mg/m<sup>3</sup> (225 ppm). Zmiany te były podobne do stwierdzonych w grupie samców narażonych na związek o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm), ([www.inchem.org](http://www.inchem.org) 2000).

## DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE NA LUDZI

W badaniach przeprowadzonych w 1986 r. przez *Holmesa* i in. szacowano standaryzowane współczynniki umieralności (SMR, *standardized mortality ratio*) wśród pracowników zatrudnionych w zakładzie produkującym gumę, przy której produkcji wykorzystuje się chlorometan. Prawdopodobnie 852 osoby zatrudnione w latach 1943-1978 były narażone na chlorometan. Wśród pracowników rasy białej współczynnik SMR z powodu wszystkich przypadków raka oszacowano na 0,7 (95-procentowy przedział ufności – CI: 0,4 ÷ 1,0), a liczba pracowników, którzy zmarli z powodu chorób nowotworowych wyniosła 19. Natomiast wśród 11 Afroamerykanów współczynnik SMR oszacowano na 0,6 (95% CI: 0,3 ÷ 1,1). W pierwszej grupie u 7 pracowników stwierdzono raka płuca (SMR = 0,7; 95% CI: 0,3 ÷ 1,4), a w grupie drugiej raka płuca stwierdzono u 6 pracowników pochodzenia afroamerykańskiego (SMR = 1,2; 95% CI: 0,4 ÷ 2,6), (*Holmes* i in. 1986).

W USA przeprowadzono badania długofalowe dotyczące śmiertelności wśród 1919 mężczyzn zatrudnionych w przemyśle chemicznym w latach 1940-1969. Populacją porównawczą byli mężczyźni mieszkający w USA. W kohorcie 226 pracowników zatrudnionych w części zakładu, gdzie produkowano alkilowe chlorowcopochodne (chlorometan, dichlorometan i tetrachloroetylen) współczynnik SMR wystąpienia choroby nowotworowej wyniósł 0,7 (95% CI: 0,3 ÷ 1,3,  $n = 9$ ). Zaobserwowano ponadto 3 przypadki raka trzustki (przyuszczalna liczba to 0,9), wśród których 2 pracowników było zatrudnionych przez okres krótszy niż 5 lat, a trzeci pracownik przez 6 lat (*Ott* i in. 1985).

International Agency for Research on Cancer (IARC) uznała, że chlorometan nie jest klasyfikowany jako kancerogen u zwierząt i ludzi (grupa 3), a w National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) zaklasyfikowano ten związek jako potencjalny kancerogen zawodowy, natomiast American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) zaliczyła chlorometan do grupy A4, tj. uznano, że związek jest nieklasyfikowany jako kancerogen u ludzi (ACGIH 2001).

## DZIAŁANIE EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE ORAZ WPLYW NA ROZRODCZOŚĆ

Wyniki badań nad działaniem embriotoksycznym, teratogennym oraz nad wpływem chlorometanu na rozrodczość przedstawiono w tabeli 8.

Podczas badań przeprowadzono ocenę teratogennego działania chlorometanu u szczurów i myszy narażanych na związek inhalacyjnie. Samice szczura F-344 narażono 6 h dziennie od 7. do 19. dnia ciąży na chlorometan o stężeniach: 0; 206; 1032 lub 3096 mg/m<sup>3</sup> (0; 100; 500 lub 1500 ppm). Samice sekcjonowano w 20. dniu ciąży. Jedynie w grupie narażanej na związek o największym stężeniu stwierdzono skutki toksycznego działania chlorometanu dla matek – stwierdzono u nich istotnie mniejsze spożycie paszy w okresie narażenia, mniejszy przyrost masy ciała między 7. a 15. dniem ciąży oraz mniejszą masę ciała w 20. dniu ciąży i mniejszą masę macicy ciężarnej, w porównaniu z odpowiednimi parametrami u samic w grupie kontrolnej. Natomiast toksyczność dla potomstwa tych samic przejawiała się mniejszą niż w grupie kontrolnej masą i długością ciała płodów płci żeńskiej oraz opóźnieniem procesu kostnienia, co wskazuje na fetotoksyczne działanie chlorometanu o stężeniu 3096 mg/m<sup>3</sup>. Nie stwierdzono teratogennego działania testowanej substancji w badanym zakresie stężeń (*Wolkowski-Tyl* i in. 1983a).



Tabela 8.

## Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość chlorometanu

Zwierzę narażane	Schemat eksperymentu	Opis działania	Piśmiennictwo
Samice szczura Fischer 344	6 h/dzień od 7. do 19. dnia ciąży, stężenia związku: 0; 206; 1032 lub 3096 mg/m <sup>3</sup> (0; 100; 500 lub 1500 ppm), samice sekcjonowano w 20. dniu ciąży	w grupie narażanej na związek o największym stężeniu stwierdzono skutki toksycznego działania chlorometanu dla matek: mniejsze spożycie paszy w okresie narażenia, mniejszy przyrost masy ciała między 7. a 15. dniem ciąży oraz mniejszą masę ciała w 20. dniu ciąży i mniejszą masę macicy ciężarnej, w porównaniu z odpowiednimi parametrami w grupie samic kontrolnych fetotoksyczne działanie chlorometanu o stężeniu 3096 mg/m <sup>3</sup> (1500 ppm) i mniejsza niż w grupie kontrolnej masa i długość ciała płodów płci żeńskiej oraz opóźnienie procesu kostnienia nie stwierdzono teratogennego działania chlorometanu	( <i>Wolkowski-Tyl i in.</i> 1983a)
Samice mysz C57BL/6	6 h/dzień od 6. do 17. dnia ciąży, stężenia związku: 0; 206; 1032 lub 3096 mg/m <sup>3</sup> (0; 100; 500 lub 1500 ppm), narażenie samic na zwierzęta o stężeniu 3096 mg/m <sup>3</sup> zakończono między 10. ÷ 14. dniem ciąży	zmiany patomorfologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym w grupie płodów narażanych prenatalnie na związek o stężeniu 1032 mg/m <sup>3</sup> (500 ppm) występowały istotnie częściej zmiany morfologiczne w sercu chlorometan o stężeniach 206 lub 1032 mg/m <sup>3</sup> działa fitotoksycznie, powodując opóźnienie procesu kostnienia u płodów narażanych myszy	<i>Wolkowski-Tyl i in.</i> 1983a
Samice mysz C57BL/6	6 h/dzień od 6. do 17. dnia ciąży, stężenia związku: 0; 516; 1032 lub 1548 mg/m <sup>3</sup> (0; 250; 500; 750 ppm)	toksyczność dla matek (mniejsza masa ciała i przyrost masy ciała w czasie ciąży) stwierdzono w grupie o największym narażeniu nie stwierdzono objawów toksycznego działania chlorometanu u matek oraz działania embriotoksycznego, fetotoksycznego i teratogennego u myszy narażanych na tę substancję o stężeniu 516 mg/m <sup>3</sup> (250 ppm)	<i>Wolkowski-Tyl i in.</i> 1983b
Szczury Fischer 344	test dwupokoleniowy, stężenia związku: 0; 310; 980 lub 3096 mg/m <sup>3</sup> (0; 150; 475; 1500 ppm) szczury pokolenia F <sub>0</sub> przed kojarzeniem płciowym i w okresie	u samców pokolenia rodzicielskiego narażanych 12 tygodni na chlorometan o stężeniu 3096 mg/m <sup>3</sup> (1500 ppm) stwierdzono zanik, o różnym stopniu nasilenia, kanalików nasiennych oraz ziarniniaki najądrzy, w mniej uszkodzonych kanalikach nasiennych liczba	CICAD 2000

cd. tab. 8.

Zwierzę narażane	Schemat eksperymentu	Opis działania	Piśmiennictwo
	kojarzenia; podobnie, lecz bez narażenia na związek o stężeniu 3096 mg/m <sup>3</sup> (1500 ppm), postępowano ze zwierzętami pokolenia F <sub>1</sub>	plemników oraz spermatocytów były istotnie mniejsze samice zapładniane przez samce pokolenia F <sub>0</sub> narażane na związek o największym stężeniu nie miały potomstwa, a potomstwo samców z grupy narażanej na chlorometan o stężeniu 980 mg/m <sup>3</sup> było mniej liczne charakter obserwowanych zmian w zakresie płodności samców pokolenia F <sub>1</sub> i F <sub>0</sub> były podobne stężenie 980 mg/m <sup>3</sup> (475 ppm) uznano za wartość LOAEL chlorometanu, a przyjętym skutkiem krytycznym była niepłodność samców, która dotyczyła obu badanych pokoleń	

Rozwój prenatalny i toksyczność matczyną chlorometanu badano także u myszy C57BL/6 narażanych 6 h dziennie od 6. do 17. dnia ciąży na związek o stężeniach: 0; 206; 1032 lub 3096 mg/m<sup>3</sup> (0; 100; 500 lub 1500 ppm). Narażenie samic na związek o stężeniu 3096 mg/m<sup>3</sup> zakończono między 10. ÷ 14. dniem ciąży, gdyż było to stężenie letalne dla myszy lub uśmiercano je z powodów humanitarnych. U zwierząt sekcjonowanych stwierdzono zmiany patomorfologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym. Samice z pozostałych grup sekcjonowano w 18. dniu ciąży i nie stwierdzono skutków toksycznego działania chlorometanu u zwierząt. W grupie płodów narażanych prenatalnie na chlorometan o stężeniu 1032 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) występowały istotnie częściej zmiany morfologiczne w sercu, które autorzy pracy ocenili jako niewielkiego stopnia zmiany o charakterze teratogennym. Stwierdzono, że chlorometan o stężeniach 206 lub 1032 mg/m<sup>3</sup> działa fitotoksycznie, powodując opóźnienie procesu kostnienia u płodów narażanych myszy (Wolkowski-Tyl i in.1983a).

W innym badaniu przeprowadzonym w tym samym laboratorium myszy narażano na chlorometan o stężeniach: 0; 516; 1032 lub 1548 mg/m<sup>3</sup>, a schemat doświadczenia był taki sam jak w poprzednim badaniu. Stwierdzono, zależny od wielkości narażenia, wzrost częstości wad serca u płodów samic narażanych na związek o stężeniach 1032 lub 1548 mg/m<sup>3</sup>. Toksyczność dla matek (mniejsza masa ciała i przyrost masy ciała w czasie ciąży) stwierdzono w grupie narażonej na chlorometan o największym stężeniu. Nie stwierdzono natomiast objawów toksycznego działania chlorometanu u matek oraz działania embriotoksycznego, fetotoksycznego i teratogennego u myszy narażanych na tę substancję o stężeniu 516 mg/m<sup>3</sup> (Wolkowski-Tyl i in. 1983b).

Wykonano test dwupokoleniowy u szczurów Fischer 344 w celu oceny wpływu chlorometanu na płodność samców. Szczury pokolenia F<sub>0</sub> narażano na badaną substancję o stężeniach: 0; 310; 980 lub 3096 mg/m<sup>3</sup> przed kojarzeniem płciowym i w okresie kojarzenia. Podobnie, lecz bez narażenia na związek o stężeniu 3096 mg/m<sup>3</sup> postępowano ze zwierzętami pokolenia F<sub>1</sub>. U samców pokolenia rodzicielskiego narażanych 12 tygodni na związek o stężeniu 3096 mg/m<sup>3</sup> stwierdzono zanik, o różnym stopniu nasilenia, kanalików nasiennych oraz ziarniniaki najądrzy. W mniej uszkodzonych kanalikach nasiennych liczba plemników oraz spermatocytów były istotnie mniejsze. Samice zapładniane przez samce pokolenia F<sub>0</sub> naraża-

ne na związek o największym stężeniu chlorometanu nie miały potomstwa, a potomstwo samców z grupy narażonej na chlorometan o stężeniu 980 mg/m<sup>3</sup> było mniej liczne. Żywotność potomstwa, proporcje płci oraz masa ciała młodych zwierząt, potomstwa samców narażonych na chlorometan o stężeniach 310 lub 980 mg/m<sup>3</sup> nie różniły się istotnie od podobnych wskaźników u potomstwa samców z grup kontrolnych. Charakter obserwowanych zmian w zakresie płodności samców pokolenia F<sub>1</sub> i F<sub>0</sub> były podobne. Stężenie 980 mg/m<sup>3</sup> chlorometanu uznano za wartość LOAEL, a przyjętym skutkiem krytycznym była niepłodność samców, która dotyczyła obu badanych pokoleń (CICAD 2000). Wyniki płodności samców pokolenia F<sub>0</sub> i F<sub>2</sub> przedstawiono w tabeli 9.

**Tabela 9.**

**Wpływ chlorometanu na rozrodczość szczurów F344**

Badane dwa pokolenia szczurów F344	Liczba samców płodnych/liczba samców narażonych na chlorometan, %			
	0 mg/m <sup>3</sup> (0 ppm)	310 mg/m <sup>3</sup> (150 ppm)	980 mg/m <sup>3</sup> (475 ppm)	3096 mg/m <sup>3</sup> (1500 ppm)
Pokolenie F <sub>0</sub> : narażone samce kojarzone z narażonymi samicami	18/40 (45%)	20/39 (51%)	12/40 (30%)	0/40(0%)
Pokolenie F <sub>0</sub> : narażone samce kojarzone z nienarażonymi samicami	23/28 (82%)	21/28 (75%)	12/28 (43%)	0/26 (0%)
Pokolenie F <sub>1</sub> : narażone samce kojarzone z narażonymi samicami	31/40 (78%)	26/40 (65%)	(14/23) (61%)	–

Podsumowując wyniki badań, stwierdzono, że chlorometan o stężeniach 206 lub 1032 mg/m<sup>3</sup> działał fetotoksycznie i powodował opóźnienie procesu kostnienia u płodów narażanych myszy.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

Najważniejszą drogą wchłaniania chlorometanu u człowieka jest układ oddechowy. Dane na temat toksykokinetyki chlorometanu dotyczą głównie narażenia inhalacyjnego. Związek ten może również wchłaniać się przez skórę (ACGIH 2000).

Chlorometan jest bardzo łatwo wchłaniany w płucach (*Andersen* i in. 1980; *Landry* i in. 1983; *Löf* i in. 2000; *Nolan* i in. 1985). U ochotników narażonych na chlorometan o stężeniach 21 lub 103 mg/m<sup>3</sup> (10 lub 50 ppm) przez 2 h stan równowagi między wchłanianiem, rozmieszczeniem i wydalaniem został osiągnięty po 1 h od rozpoczęcia narażenia (*Löf* i in. 2000; *Nolan* i in. 1985). Równowagę między wchłanianiem i eliminacją u szczurów zaobserwowano w ciągu 1 h (*Landry* i in. 1983).

### Rozmieszczenie

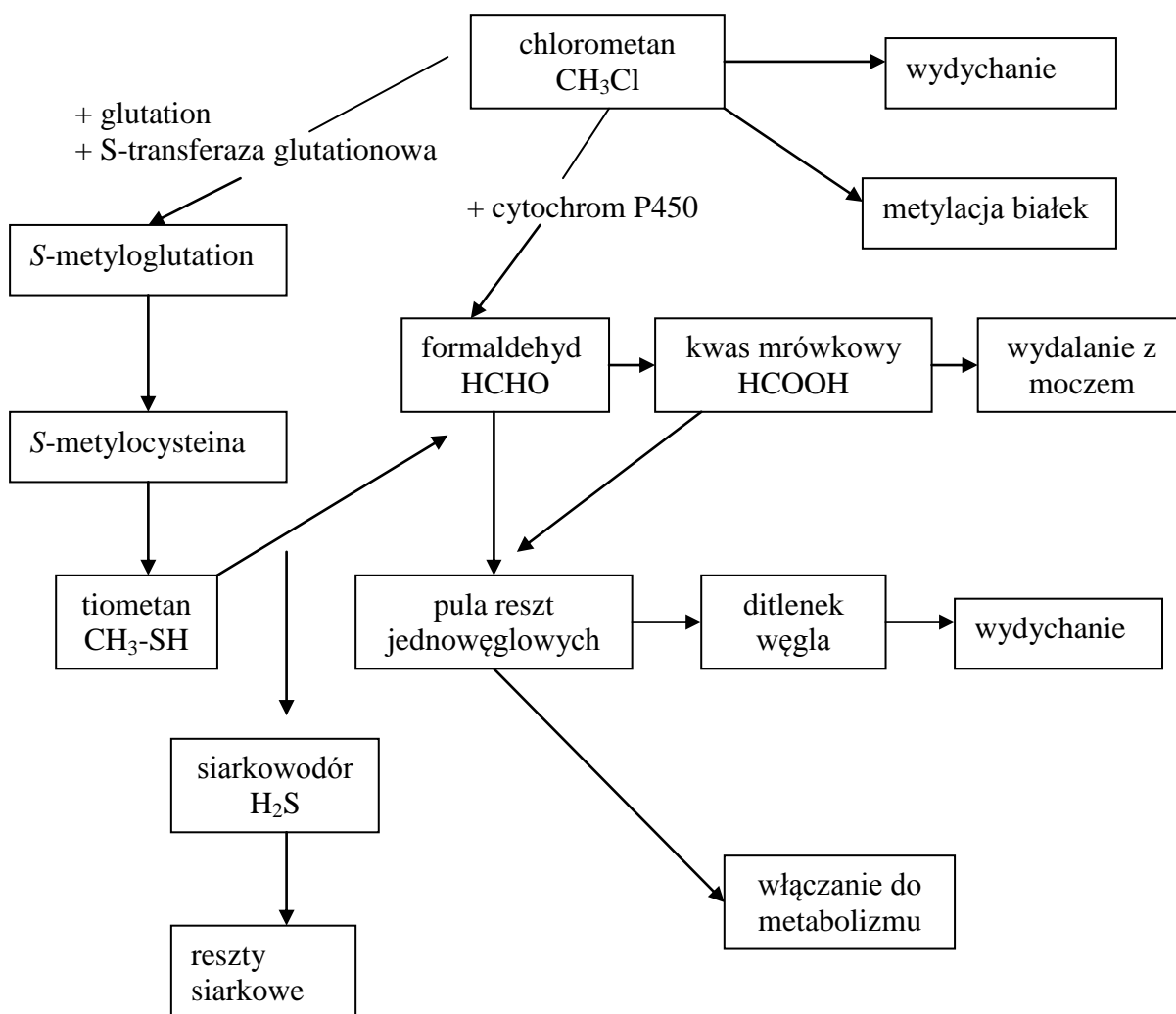
Po narażeniu inhalacyjnym szczurów na znakowany C<sup>14</sup> chlorometan największa aktywność związku wystąpiła w wątrobie, nerkach i jądrach. Mniejszą ilość znacznika stwierdzono w

mózgu i płucach (Kornbrust i in. 1982; Landry i in. 1983; Redford-Ellis, Gowenlock 1971). Radioaktywny węgiel w tych narządach mógł pochodzić z formaldehydu lub kwasu mrówkowego, który powstaje w wyniku biotransformacji  $\text{CH}_3\text{Cl}$  przez cytochrom P450 (Kornbrust i in. 1982; Kornbrust, Bus 1982). Chlorometan może również wiązać się z białkami, a w mniejszym zakresie z DNA (Kornbrust i in. 1982; Vaughan i in. 1993).

## Metabolizm

Zarówno u ludzi, jak i u zwierząt chlorometan ulega sprzężeniu ze zredukowanym glutationem, przez udział cytozolowej *S*-transferazy glutationowej (GST), (Redford-Ellis, Gowenlock 1971). W mniejszym stopniu chlorometan jest metabolizowany przez mikrosomalne monooksygenazy zależne od cytochromu P450 do formaldehydu i kwasu mrówkowego (Kornbrust, Bus 1983).

Metabolity chlorometanu wykrywano zarówno w moczu, jak i w wydychanym powietrzu. Obecność *S*-metylocysteiny (Landry i in. 1983; Van Doorn i in. 1980), a także kwasu mrówkowego (Kornbrust, Bus 1983) obserwowano w moczu osób narażonych zawodowo na ten związek chemiczny oraz u szczurów. Chlorometan może być również wydalany w formie niezmetabolizowanej przez płuca, co stwierdzono u badanych ochotników (Löf i in. 2000; Nolan i in. 1985). Szlak przemian metabolizmu chlorometanu przedstawiono na rysunku 1.



Rys. 1. Metabolizm chlorometanu (CICAD 2000)

Wśród osób narażanych na chlorometan obserwowano międzyosobnicze różnice w metabolizowaniu tego związku, co stwierdzono na podstawie różnych stężeń metabolitów chlorometanu w moczu, we krwi czy w wydychanym powietrzu (Löf i in. 2000; Nolan i in. 1985). Zjawisko to wiąże się z występowaniem polimorfizmu genetycznego w genie kodującym izoenzym GSTT1. W populacji mogą zatem występować osoby z genotypem GSTT1 +, u których obserwuje się prawidłowy metabolizm CH<sub>3</sub>Cl, a także takie z brakiem enzymu GSTT1 (genotyp GSTT1 null), u których nie obserwuje się sprzęgania zredukowanego glutationu z CH<sub>3</sub>Cl i metabolizm tego związku przebiega innym szlakiem (Pemble i in. 1994).

W populacji niemieckiej obserwowano, że w 60% próbek krwi pobranych od badanych osób metabolizm chlorometanu przebiegał bardzo efektywnie (Peter i in. 1989), natomiast w populacji szwedzkiej aktywność GSTT1 w erytrocytach była duża (WA) u 43% badanych osób, średnia (ŚA) u 46%, a brak aktywności (BA) stwierdzono u 11% (Warholm i in. 1994). Stwierdzono, na podstawie wyników badań aktywności GSTT1 w erytrocytach ludzkich (WA, ŚA i BA) oraz w cytozolu zwierząt doświadczalnych, że aktywność GST maleje w następującym porządku: samice myszy B6CF1 > samce myszy B6CF1 > WA > szczury Fischer 344 > ŚA > chomik syryjski > BA. U zwierząt aktywność GSTT1 była od 2 do 7 razy większa w cytozolu wątroby niż nerek (Thier i in. 1998).

U ludzi obserwuje się ponadto etniczne różnice w częstości występowania genotypów GSTT1. W badaniach populacji łódzkiej stwierdzono, że genotyp GSTT1 null występuje u 28,3% badanych osób (Reszka i in. 2004).

W bioaktywację chlorometanu jest zaangażowany również cytochrom P450 2E1 (CYP2E1). Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że istnieją różnice w metabolizowaniu tego związku, w zależności od płci, szczepu i gatunku (Dekant i in. 1995).

Podsumowując, w metabolizm chlorometanu jest zaangażowany przede wszystkim enzym GST, a w mniejszym stopniu cytochrom P450. Obserwuje się także w metabolizowaniu tego związku duże różnice międzygatunkowe i osobnicze związane z polimorfizmem genetycznym GST.

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Głównym enzymem metabolizującym chlorometan w żywym organizmie jest GST, a także CYP. W wyniku przemian metabolicznych tego związku może powstawać toksyczny formaldehyd i kwas mrówkowy, a także tiometan (Kornbrust, Bus 1983) działający jako czynnik alkilujący DNA. W badaniu szczurów i myszy narażonych na znakowany węglem C<sup>14</sup> chlorometan nie zaobserwowano jednak metylacji guaniny w DNA w badanych tkankach wątroby i nerek (Peter i in. 1985). W badaniu na myszach B6C3F1 inhalacyjnie narażonych na chlorometan o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) przez 8 h, po 24 h od zakończenia narażenia, w tkance nerki nie obserwowano żadnych uszkodzeń DNA, co sugerowało wydajne działanie systemów naprawczych w krótkim czasie po narażeniu tym związkiem (Ristau i in. 1990).

Stwierdzono także, że inhalacyjne narażenie samców myszy B6C3F1 na chlorometan o stężeniu 206 lub 5160 mg/m<sup>3</sup> (100 lub 2500 ppm) przez 6 h, spowodowało zależne od stężenia chlorometanu zmniejszenie stężenia zredukowanego glutationu (GSH) w tkankach zwierzęcia. Narażenie na chlorometan o największym stężeniu spowodowało zmniejszenie GSH w wątrobie do 2% wartości u zwierząt w grupie kontrolnej. Spadek stężenia GSH był związany ze zwiększeniem stopnia peroksydacji lipidów wyrażonych stężeniem związków TBA-reaktywnych w badanej tkance wątroby, nerek i mózgu (Kornbrust, Bus 1984).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

*Putz-Anderson* i in. (1981a; b) przeprowadzili wiele badań behawioralnych u ochotników narażonych na chlorometan, oddzielnie lub łącznie z innymi związkami. Kiedy osoby poddano przez 3,5 h narażeniu na chlorometanu o stężeniu  $413 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm), łącznie z alkoholem oraz łącznie z kofeiną zaobserwowano, że chlorometan oddzielnie lub łącznie z alkoholem lub kofeiną nie wpłynął istotnie na przeprowadzane testy behawioralne.

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa nie stwierdzono skutków łącznego działania chlorometanu na ludzi i zwierzęta.

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W nerkach szczurów poddanych przedłużonemu inhalacyjnemu narażeniu na chlorometan o stężeniach: 0; 4128; 7224 lub  $10320 \text{ mg/m}^3$  stwierdzono (tab. 3) zależne od wielkości stężenia związku zwyrodnienie i martwicę proksymalnych kanalików krętych nerki – wartość LOAEL (samce) =  $4128 \text{ mg/m}^3$  (2000 ppm) oraz wartość LOAEL (samice) =  $7224 \text{ mg/m}^3$  (3500 ppm), (*Morgan* i in. 1982).

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa nie stwierdzono zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia w większości przeprowadzonych badań toksyczności przedłużonej, podprzewlekłej i przewlekłej chlorometanu.

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

### Istniejące wartości NDS

W rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w wykazie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) chlorometanu w powietrzu środowiska pracy w Polsce wynosi  $20 \text{ mg/m}^3$ , a wartość najwyższego stężenia chwilowego (NDSCh) –  $160 \text{ mg/m}^3$  (DzU 2002 r., nr 217, poz. 1833 ze zm.). W innych państwach obowiązujące wartości NDS dla tego związku są większe i wynoszą od 105 do  $210 \text{ mg/m}^3$ . W tabeli 10. podano wartości normatywne chlorometanu obowiązujące w różnych państwach.

**Tabela 10.**

**Odpowiedniki wartości NDS i NDSCh chlorometanu przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2006)**

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, $\text{mg/m}^3$	Wartość NDSCh, $\text{mg/m}^3$	Uwagi
Australia	103	207	
Austria	103	–	
Belgia	103	207	
Dania (2000)	52	–	

cd. tab. 10.

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSC <sub>h</sub> , mg/m <sup>3</sup>	Uwagi
Finlandia (2005)	100	160	
Francja (2006)	105	210	
Niemcy	100	200 (II B)	3B
Węgry	20	40	
Japonia	100	–	
Holandia	52,5	–	
Norwegia	52,5	–	Ca
Polska	20	160	
Federacja Rosyjska	105	5	
Szwecja	21	42	
Wielka Brytania	103	207	R40
USA:			
– ACGIH (1996)	103	207	S, A4
– OSHA	210	–	

S – wchłania się przez skórę; A4 – nieklasyfikowany jako kancerogen u ludzi; Ca – rakotwórczy; 3B – substancje, dla których w badaniach *in vitro* lub u zwierząt stwierdzono działanie rakotwórcze, ale nie jest ono wystarczające do zaklasyfikowania substancji do kategorii rakotwórczości. Konieczne jest wykonanie dalszych badań; R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego.

W Polsce w 2001 r. nie zarejestrowano osób, które pracują w warunkach przekroczenia wartości NDS chlorometanu (*Dawydzik i in.* 2001).

### Podstawy proponowanej wartości NDS

Dane na temat toksycznego działania chlorometanu u ludzi oraz wyniki badania toksyczności ostrej, podostrej, przewlekłej i podprzewlekłej na zwierzętach laboratoryjnych (głównie myszach) wskazują, że narządem krytycznym działania związku jest ośrodkowy układ nerwowy. Podstawą ustalenia wartości NDS chlorometanu są wyniki 2-letniego doświadczenia przeprowadzonego w 1979 r. w Battelle Columbus Laboratories ([www.inchem.org](http://www.inchem.org), 2000), gdzie stwierdzono uszkodzenia nerwów części lędźwiowej kręgosłupa u myszy, przy braku histopatologicznych zmian w nerkach i wątrobie. Wartość LOAEL chlorometanu wynosiła w tym przypadku 103 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm). Obserwowane zmiany były stwierdzone również w badaniach przedłużonej toksyczności inhalacyjnej chlorometanu na myszach (*Landry i in.* 1985), lecz po narażeniu na związek o mniejszych stężeniach chlorometanu (11 dni, 206 mg/m<sup>3</sup>, 100 ppm).

W 2-letnim badaniu przewlekłym stwierdzono: powstawanie guzów w nerkach samców myszy pod wpływem narażenia na chlorometan o stężeniu 2064 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) ([www.inchem.org](http://www.inchem.org), 2000), a także obserwowaną w narażeniu przedłużonym na chlorometan, zależną od stężenia degenerację i nekrozę bliższych kanalików krętych nerki w nerkach szczurów – wartość LOAEL (samce) = 4128 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm) i wartość LOAEL (samice) = 7224 mg/m<sup>3</sup> (3500 ppm) oraz uszkodzenia nerek u myszy = 2064 i 4128 mg/m<sup>3</sup> (1000 i 2000 ppm), (*Morgan i in.* 1982), co wskazuje na różnice w odpowiedzi na narażenie na chlorometan w zależności od gatunku, płci i szczepu.

Na podstawie wyników wielu badań wśród osób narażonych na chlorometan obserwowano międzyosobniczne różnice w metabolizowaniu tego gazu, co omówiono wcześniej

na podstawie różnych wielkości stężeń metabolitów chlorometanu w moczu, krwi czy w wydychanym powietrzu (Löf i in. 2000; Nolan i in. 1985). Zjawisko wiążące się z występowaniem polimorfizmu genetycznego w genie kodującym izoenzym GSTT1 powoduje, że w populacji mogą występować osoby z genotypem GSTT1 +, u których obserwuje się prawidłowy metabolizm CH<sub>3</sub>Cl, a także osoby z brakiem enzymu GSTT1 (genotyp GSTT1 null), u których nie obserwuje się sprzęgania zredukowanego glutationu z CH<sub>3</sub>Cl i metabolizm tego związku przebiega wówczas innym szlakiem (Pemble i in. 1994).

W związku z tym, do wyznaczenia wartości NDS chlorometanu zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$ , różnice wrażliwości osobniczej człowieka
- $B = 2$ , różnice międzygatunkowe
- $C = 1$ , przejście z badań krótkoterminowych do długoterminowych
- $D = 2$ , przejście z wartości LOAEL do wartości NOAEL
- $E = 1$ , wynika z małej liczby danych na temat narażenia zawodowego i potencjalnych skutków toksycznych.

Zatem, obliczając wartość NDS chlorometanu po podstawieniu do wzoru przyjętych wartości współczynników niepewności, otrzymano:

$$\text{NDS} = 103 \text{ mg/m}^3 / (2 \cdot 2 \cdot 2) = 12,88 \text{ mg/m}^3.$$

Za podstawę wyliczenia wartości NDS chlorometanu przyjęto także wyniki badań toksycznego działania związku u ludzi. U 6 pracowników, którzy byli narażeni na chlorometan o stężeniach  $413 \div 826 \text{ mg/m}^3$  przez okres przynajmniej od jednego do trzech tygodni, stwierdzono odwracalne zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zaburzenia osobowości, zaburzenia widzenia i dreszcze). Natomiast wyniki badania pracowników przewlekłe narażonych na chlorometan o stężeniach  $15 \div 144 \text{ mg/m}^3$  (z wartością średnią  $70 \text{ mg/m}^3$ ), pozwoliły na wykazanie krótkotrwałych, niewielkich zaburzeń czynnościowych ośrodkowego układu nerwowego (zaburzenia percepcji i uczucie drętwienia palców), (ACGIH 2001). W związku z tym, autorzy dokumentacji przyjęli stężenie  $70 \text{ mg/m}^3$  chlorometanu za powodujące odwracalne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego u narażonych osób.

Dodatkowo, do wyznaczenia wartości NDS chlorometanu zastosowano współczynnik niepewności równy 2, związany z różnicami wrażliwości osobniczej człowieka, z występowaniem polimorfizmu genetycznego S-transferazy glutationowej, enzymu związanego z metabolizmem tego związku.

W związku z tym, do wyznaczenia wartości NDS chlorometanu zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$ , różnice wrażliwości osobniczej człowieka
- $B = 1$ , różnice międzygatunkowe
- $C = 1$ , przejście z badań krótkoterminowych na długoterminowe
- $D = 1$ , przejście z wartości LOAEL do wartości NOAEL
- $E = 1$ , modyfikacja wynikająca z małej liczby danych na temat narażenia zawodowego i potencjalnych skutków toksycznych.

Zatem, po podstawieniu do wzorów, obliczono wartość NDS chlorometanu:

$$\text{NDS} = 70 \text{ mg/m}^3 / 2 = 35 \text{ mg/m}^3.$$

Narzędem krytycznym toksycznego działania chlorometanu u ludzi i zwierząt jest ośrodkowy układ nerwowy. Za podstawę obliczenia wartości NDS przyjęto wyniki 2-letnich



badan toksyczności przewlekłej chlorometanu u myszy oraz wyniki badania toksycznego działania tego związku u ludzi. Autorzy dokumentacji proponują utrzymanie dotychczasowej wartości NDS chlorometanu wynoszącej 20 mg/m<sup>3</sup>. Proponują także, nieustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) dla chlorometanu, ze względu na brak danych dotyczących działania drażniącego tej substancji.

Chlorometan o stężeniach 206 lub 1032 mg/m<sup>3</sup> powodował opóźnienie kostnienia u płodów myszy, dlatego zaproponowano, aby normatyw dodatkowo oznaczyć literami „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód.

## **ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA**

*dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI  
Instytut Medycyny Pracy  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i nerki, a w zależności od wskazań badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: zwrócenie uwagi na wątrobę, badanie ogólne moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i nerki oraz badanie neurologiczne.

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

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

### **U w a g a**

Lekarz przeprowadzający badania 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 nerki. Badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAt), badanie ogólne moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

### **Układy (narządy) krytyczne**

Ośrodkowy układ nerwowy, wątroba i nerki.

## Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby oraz choroby przebiegające z upośledzeniem nerek.

### 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.

Kobiety w ciąży nie mogą być zatrudnione w narażeniu na chlorometan ze względu na jego działanie fetotoksyczne.

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Methyl chloride.

*Andersen M.E.* (1980) Determination of the kinetic constants for metabolism of inhaled toxicants in vivo using gas uptake measurements. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 54, 100-116.

*Andrews A.W., Zawistowski E.S., Valentine C.R.* (1976) A comparison of the mutagenic properties of vinyl chloride and methyl chloride. *Mutat. Res.* 40, 273-276.

ATSDR (1998) Toxicology profile for chloromethane. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. U.S. Government Printing Office.

*Chellman G.J.* (1986) Inhibition of the acute toxicity of methyl chloride in male B6C3F1 mice by glutathione depletion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 86, 93-104.

CICAD (2000) Document 28. Methyl chloride.

CIIT (1979) Final report on a 90-day inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride. Unpublished study prepared by Battelle-Columbus Laboratories. Columbus, OH [cyt. za CICAD 2000].

CIIT (1981) Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride. Unpublished study prepared by Battelle-Columbus Laboratories. Columbus, OH [cyt. za CICAD 2000].

*Dawydzik i in.* (2001) Opracowanie w ujęciu tabelkowym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez Inspekcję Sanitarną zakładach pracy w 2001 r. Łódź, IMP.

*Dekant W., Frischmann C., Speersneider P.* (1995) Sex, organ and species specific bioactivation of chloromethane by cytochrome P4502E1. *Xenobiotica* 25, 1259-1265.

*Fostel J. i in.* (1985) Assessment of the genotoxic effects of methyl chloride in human lymphoblasts. *Mutat. Res.* 155, 75-81.

*Hansen H., Weaver N.K., Venable F.S.* (1953) Methyl chloride intoxication. Report from fifteen cases. *Arch. Indust. Hyg. Occup. Med.* 8, 328-344.

*Hatch G.G. i in.* (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res.* 43, 1945-1950.

*Holmes T.M. i in.* (1986) A mortality study of employees at synthetic rubber manufacturing plant. *Am. J. Ind. Med.* 9, 355-362.

- IARC (1999) Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two). Methyl chloride. Lyon, International Agency for Research on Cancer. T. 71, 737-748.
- IARC (1986) Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures. Methyl chloride. Lyon, International Agency for Research on Cancer. T 41, 161-186.
- Jäger R.* (1988) Biochemical effects of methyl chloride in relation to its tumorigenicity. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 114, 64-70.
- Jiang X.Z., White R., Morgan K.T.* (1985) An ultrastructural study of lesions induced in the cerebellum of mice by inhalation exposure to methyl chloride. *Neurotoxicology* 6, 93-104.
- Jones A.M.* (1941) Methyl chloride poisoning. *Quart. J. Med.* 41, 29-43.
- Kornbrust D.J.* i in. (1982) Association of inhaled [<sup>14</sup>C]methyl chloride with macromolecules from various rat tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 65, 122-134.
- Kornbrust D.J., Bus J.S.* (1984) Glutathione depletion by methyl chloride and association with lipid peroxidation in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 72, 388-399.
- Kornbrust D.J., Bus J.S.* (1982) Metabolism of methyl chloride to formate in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 65, 135-143.
- Kornbrust D.J., Bus J.S.* (1983) The role of glutathione and cytochrome P-450 in the metabolism of methyl chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 67, 246-256.
- Landry T.D.* i in. (1983) Pharmacokinetics and metabolism of inhaled methyl chloride in the rat and dog. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 68, 473-486.
- Landry T.D.* (1985) Neurotoxicity of methyl chloride in continuously versus intermittently exposed female C57BL/6 mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 5, 87-98.
- Langauer-Lewowicka H., Manowska T., Dobrogowska-Kunicka J.* (1974) Ocena stanu układu nerwowego u ludzi narażonych na działanie rozpuszczalników organicznych. *Neur. Neurochir. Pol.* 4, 559-563.
- Laskowski S.* (1976) Zatrucie chlorkiem metylu. *Wiadomości Lekarskie* 29, 59-62.
- Löf A.* (2000) Glutathione transferase T1 phenotype affects the toxicokinetics of inhaled methyl chloride in human volunteers. *Pharmacogenetics* 10, 645-653.
- MacDonald J.D.C.* (1946) Methyl chloride intoxication. Report of 8 cases. *J. Occup. Med.* 6, 81-84.
- McNally W.D.* (1946) Eight cases of methyl chloride poisoning with three deaths. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28, 95-97.
- Morgan K.T.* i in. (1982) Histopathology of acute toxic response in rats and mice exposed to methyl chloride by inhalation. *Fundam. Appl. Toxicol.* 2, 293-299.
- Nolan R.J.* i in. (1985) Pharmacokinetics of inhaled methyl chloride (CH<sub>3</sub>Cl) in male volunteers. *Fundament. Appl. Toxicol.* 5, 361-369.
- Ott M.G.* i in. (1985) Mortality among employees engaged in chemical manufacturing and related activities. *Am. J. Epidemiol.* 122, 311-322 [cyt. za IARC 1999].
- Pemble S.* i in. (1994) Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterisation of genetic polymorphism. *Biochem. J.* 300, 271-276.
- Peter H.* i in. (1989) Metabolism of methyl chloride by human erythrocytes. *Arch. Toxicol.* 63, 351-355.
- Peter H.* i in. (1985) DNA-binding assay of methyl chloride. *Arch. Toxicol.* 57, 84-87.

Putz-Anderson V. i in. (1981a) Methyl chloride and diazepam effects on performance. *Scand. J. Work Environ. Health* 7, 8-13.

Putz-Anderson V., Seter J.V., Croxton J.S. (1981b) Effects of alcohol, caffeine and methyl chloride in man. *Psychol. Rep.* 48, 715-724.

Rafnsson V., Gudmundsson G. (1997) Long-term follow-up after methyl chloride intoxication. *Arch. Environ. Health* 52, 355-359.

Redford-Ellis M., Gowenlock A.H. (1971) Studies on the reaction of chloromethane with preparations of liver, brain and kidney. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 30, 49-58.

Repko J.D. i in. (1976) Behavioral and neurological effects of methyl chloride. DHEW (NIOSH) Pub. No. 77-125. Springfield, National Technical Information Service, VA [cyt. za ACGIH 2001].

Reszka E. i in. (2004) Evaluation of selenium, zinc and copper levels related to GST genetic polymorphism in lung cancer patients. *Trace Elem. Electrolyt.* 21 (in press).

Ristau C., Bolt H.M., Vangala R.R. (1989) Detection of DNA-protein crosslinks in the kidney of male B6C3F1 mice after exposure to methyl chloride. *Arch. Toxicol. Suppl.* 13, 243-245.

Ristau C., Bolt H.M., Vangala R.R. (1990) Formation and repair of DNA lesions in kidneys of male after acute exposure to methyl chloride. *Arch. Toxicol.* 64, 254-256.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833 ze zm.

RTECS (2003) [komputerowa baza danych].

Scharnweber H.C., Spears G.N., Cowles S.R. (1974) Case reports. Chronic methyl chloride intoxication in six industrial workers. *J. Occup. Med.* 16, 112-113.

Simmon V.F., Kauhanen K., Tardiff R.G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. [W:] *Progress in genetic toxicology*. Amsterdam, Elsevier 249-258.

Spevak L., Nadj V., Fellé D. (1976) Methyl chloride poisoning in four members of a family. *Brit. J. Industr. Med.* 33, 272-278.

Szoslandowa W. (1972) Przypadek zatrucia chlorkiem metylu. *Klin. Oczna* 42, 1051-1053.

Thier R. i in. (1998) Species differences in the glutathione transferase GSTT1-1 activity towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney. *Arch. Toxicol.* 72, 622-629.

Van Doorn R. i in. (1980) Detection and identification of S-methylcysteine in urine of workers exposed to methyl chloride. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46, 99-109.

Vaughan P., Lindahl T., Sedgwick B. (1993) Induction of the adaptive response of *Escherichia coli* to alkylation damage by the environmental mutagen, methyl chloride. *Mutat. Res.* 293, 249-257.

Warholm M. i in. (1994) Polymorphic distribution of glutathione transferase activity with methyl chloride in human blood. *Pharmacogenetics* 4, 307-311.

White R.D., Norton R., Bus J.S. (1982) Evidence for S-methyl glutathione metabolism in mediating the acute toxicity of methyl chloride (MeCl). *Pharmacologist* 24, 172.

Wolkowski-Tyl R. i in. (1983a) Evaluation of heart malformations in B6C3F1 mouse fetuses induced in utero exposure to methyl chloride. *Teratology* 27, 197-206.

Wolkowski-Tyl R., Phelps M., Davis J.K. (1983b) Structural teratogenicity evaluation of methyl chloride in rats and mice after inhalation exposure. *Teratology* 27, 181-195.

*Working P.K., Bus J.S., Hamm Jr. T.E. (1985) Reproductive effects of inhaled methyl chloride in male Fischer 344 rat. Mating performance and dominant lethal assay. Toxicol. Appl. Pharmacol. 77, 133-143.*

*Working P.K. i in. (1986) Unscheduled DNA synthesis in rat tracheal epithelial cells, hepatocytes and spermatocytes following exposure to methyl chloride in vitro and in vivo. Mutat. Res. 162, 219-224.*

*EDYTA RESZKA, WOJCIECH WĄSOWICZ*

## **Chloromethane**

### **A b s t r a c t**

Chloromethane, also called methyl chloride, is a colorless, extremely flammable gas, which occurs in chemical plants and naturally in the environment. Methyl chloride is used mainly in the production of silicones. Other sources of exposure to chloromethane include cigarette smoke and burning of waste products. Chloromethane can be absorbed through the respiratory tract and the skin. No information is available regarding its allergenic and irritant effects.

Long-term animal studies have shown that methyl chloride can damage the liver, kidneys, the spleen and the central nervous system. Inhalation studies have demonstrated that chloromethane causes reproductive effects in male rats, including testicular lesions and decreased sperm production. Fetotoxic effects on mice embryos have been observed.

Short-term exposure to high concentrations of methyl chloride in humans has caused severe neurological effects. Epidemiological human cancer data are limited.

On the basis of a mouse chronic study and short-term human study, the TLV (MAC) value was kept at 20 mg/m<sup>3</sup>. The Expert Group also suggested additional notations: "F" (fetotoxic substance), "Sk" (substance absorbed through the skin).