

mgr DOBROŚŁAWA LEWIŃSKA  
prof. dr hab. WOJCIECH WAŚSOWICZ  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# 1-Chloro-4-nitrobenzen

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 0,6 mg/m<sup>3</sup>

NDSch: -

NDSP: -

DSB: 2% methemoglobiny

SK - substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 22.06.2004

Weryfikacja dokumentacji: styczeń 2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 17.03.2006

---

**Słowa kluczowe:** 1-4-chloro- 4 nitrobenzen, methemoglobinemia, skóra, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS).

**Key words:** 1-chloro-4-nitrobenzene, methemoglobinemia, skin, TLV (MAC).

1-Chloro-4-nitrobenzen (PCNB) występuje w postaci kryształów o żółtawym kolorze i słodkawym zapachu. Jest stosowany jako substancja pośrednia w produkcji: barwników, gumy, leków, odczynników fotograficznych i środków ochrony roślin, np. parationu. Związek wchłania się do organizmu przez drogi oddechowe i skórę. Ulega szybkiemu metabolizmowi i jest wydalany głównie z moczem.

Skutkiem działania 1-chloro-4-nitrobenzenu jest methemoglobinemia prowadząca do niedokrwistości i niedotlenienia tkanek. Charakterystyczną cechą obserwowaną u osób narażonych na 1-chloro-4-nitrobenzen jest obecność ciałek Heinzów w erytrocytach. Objawami zatrucia u ludzi są: ból głowy, zaburzenia rytmu serca, nudności, brak apetytu oraz sinica. U zwierząt, podobnie jak u ludzi, 1-chloro-4-nitrobenzen powoduje: methemoglobinę, zaburzenie przeniesienia tlenu w organizmie i niedotlenienie tkanek objawiające się sinicą. W wielu przypadkach obserwowano: hemosyderozę śledziony, wątroby i szpiku kostnego.

---

\* Wartość NDS 1-chloro-4-nitrobenzenu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia 1-chloro-4-nitrobenzenu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-Z-04130-2:2003.

1-Chloro-4-nitrobenzen nie wykazywał działania drażniącego na skórę i oko królika. Mutagenne działanie związku stwierdzono w komórkach *Salmonella Typhimurium* oraz w komórkach chłoniaka L5178Y/TK w obecności i nieobecności aktywacji metabolicznej. W badaniach na hodowlach komórkowych (komórki jajnika chomika chińskiego) wykazano genotoksyczne właściwości 1-chloro-4-nitrobenzenu.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat kancerogennego działania 1-chloro-4-nitrobenzenu dla ludzi. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaklasyfikowała 1-chloro-4-nitrobenzen dla ludzi. U zwierząt rakotwórcze działanie związku wykazano w jednym badaniu na myszach, u których po podaniu związku w paszy stwierdzono występowanie raka wątrobowokomórkowego i nowotworów pochodzenia naczyniowego. Eksperti IARC uznali jednak wynik tego badania za niewystarczający dowód kancerogennego działania 1-chloro-4-nitrobenzenu na zwierzęta laboratoryjne.

1-Chloro-4-nitrobenzen w pewnych modelach doświadczalnych wykazywał działanie teratogenne i embriotoksyczne.

Efektem krytycznym narażenia na 1-chloro-4-nitrobenzen jest methemoglobinemia.

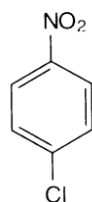
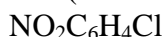
Do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1-chloro-4-nitrobenzenu wykorzystano wyniki 4-tygodniowego inhalacyjnego narażenia szczurów, u których najmniejsze stosowane stężenie (5 mg/m<sup>3</sup>) powodowało wzrost stężenia MetHb we krwi (3,1%) tylko u samców w czwartym tygodniu narażenia. Stężenie 5 mg/m<sup>3</sup> 1-chloro-4-nitrobenzenu przyjęto za wartość najniższego obserwowanego poziomu działania szkodliwego (LOAEL) związku. Po uwzględnieniu współczynników niepewności wyliczono wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1-chloro-4-nitrobenzenu na poziomie 0,6 mg/m<sup>3</sup>. Z uwagi na właściwości methemoglobinoformujące związku zaproponowano przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) na poziomie 2% MetHb. Ze względu na wchłanianie się 1-chloro-4-nitrobenzenu przez skórę zaproponowano oznaczenie związku literami „Sk”.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1-chloro-4-nitrobenzenu (IUCLID 2000; ACGIH 2005):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa CAS 1-chloro-4-nitrobenzene
- numer CAS 100-00-5
- numer RTECS CZ1050000
- numer WE 202-809-6
- synonimy: 1-chloro-4-nitrobenzen, 4-chloro-1-nitrobenzen, 4-chloronitrobenzen, *p*-nitrochlorobenzen, *p*-chloronitrobenzen, PCNB i PNCB.

Klasyfikacja 1-chloro-4-nitrobenzenu (PCNB) jest zgodna z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU 2001, poz. 1674), w którym 1-chloro-4-nitrobenzen został zaklasyfikowany jako produkt niebezpieczny: Rakotw. kat. 3. – substancje o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka. Są to substancje, co do których dostępne informacje nie pozwalają na przeprowadzenie zadowalającej oceny. Istnieją dla nich dowody pochodzące z odpowiednich badań na zwierzętach, nie wystarczają one jednak do umieszczenia tej substancji w kategorii 2.; R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego; Mut. kat. 3. – substancje o możliwym działaniu mutagennym na człowieka. Są to substancje, dla których istnieją dowody pochodzące z odpowiednich badań mutagenności, które jednak nie wystarczają, aby umieścić te substancje w kategorii 2.; R68 – możliwe ryzyko powstania nieodwracalnych zmian w stanie zdrowia; produkt toksyczny (T); działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu (R23/24/25); produkt szkodliwy (Xn); działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia (R48/20/21/22); produkt niebezpieczny dla środowiska (N); działa toksycznie na organizmy wodne (R51); może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym (R53).

### Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 1-chloro-4-nitrobenzenu (Occupational... 1992; IUCLID 2000; ACGIH 2005):

– postać i wygląd	żółtawe kryształy o słodkawym zapachu
– masa cząsteczkowa	157,56
– temperatura wrzenia	242 °C
– temperatura topnienia	82 ÷ 84 °C
– prężność par w temp. 20 °C	7,2 hPa
– temperatura zapłonu	
(metoda tygła zamkniętego)	127 °C
– temperatura samozapłonu	510 °C
– granice wybuchowości	
(obj.% w powietrzu)	1,5 ÷ 9,6 w temp. 156 °C
– współczynnik podziału oktanol/woda	$\log P_{ow} = 2,39$
– współczynnik przeliczeniowy	
(temp. 25 °C, 760 mmHg):	1 ppm $\approx$ 6,46 mg/m <sup>3</sup> i 1 mg/m <sup>3</sup> $\approx$ 0,16 ppm
– rozpuszczalność:	słabo rozpuszcza się (2 g/l) w wodzie (w temp. 20 °C); łatwo rozpuszcza się w eterach i disiarczku węgla.

### Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

1-Chloro-4-nitrobenzen (PCNB) jest otrzymywany przez nitrowanie chlorobenzenu w mieszaninie *o*-chloronitrobenzenu i *m*-chloronitrobenzenu, a następnie oczyszczany na drodze ekstrakcji frakcyjnej, krystalizacji i destylacji. Jest wykorzystywany jako substancja pośrednia w produkcji barwników, gumy i leków (np. leku przeciw trądowi), odczynników fotograficznych i środków ochrony roślin (np. parationu), (IARC 1996;

ACGIH 2001). Mimo że związek występuje w postaci kryształów, jego ciśnienie par jest wystarczająco wysokie, by stanowiło zagrożenie dla zdrowia ludzi narażanych inhalacyjnie. W Polsce nie odnotowano przekroczenia wartości normatywu higienicznego NDS  $1 \text{ mg/m}^3$  dla mieszaniny izomerów chloronitrobenzenu na żadnym ze stanowisk pracy (Dawydzik i in. 2001). Szacuje się, że liczba osób narażonych na 1-chloro-4-nitrobenzen w Polsce wynosi około 200.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W piśmiennictwie opisano kilka wypadków ostrego zatrucia pracowników mających bezpośredni kontakt z 1-chloro-4-nitrobenzem (PCNB) podczas przenoszenia go z papierowych toreb do kontenerów i do zbiorników reakcyjnych oraz podczas sprzątania przypadkowo rozsypanego związku z opakowań. U osób tych wystąpiły następujące objawy zatrucia: ból głowy, zaburzenia rytmu serca, nudności, brak apetytu oraz sinica. W badaniach krwi wykazano: methemoglobinemię, niedokrwistość hemolityczną, retikulocytozę i obecność ciałek Heinza w erytrocytach (Seita Moreo 1958; Tabuchi i in. 1985). Renshaw i Ashcroft 1924 (cyt. za ACGIH 2005) zanotowali przypadek zatrucia czterech mężczyzn czterodniowym narażeniem na PCNB podczas nitrowania chlorobenzenu. U wszystkich pracowników obserwowano: ból głowy, nudności i sinicę skóry, zwłaszcza w okolicy warg i paznokci (Renshaw, Ashcroft 1926).

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Pacseri i in. (1958) podczas badań 30 pracowników (badania prowadzono od września do grudnia) narażanych na 1-chloro-4-nitrobenzen (PCNB) o średnich stężeniach: 8,6; 19,6 lub  $22,3 \text{ mg/m}^3$  (odpowiednio w czerwcu, sierpniu i październiku) nie stwierdzili przypadków zatrucia związkiem. Niektórzy mężczyźni sporadycznie zgłaszali przypadki bólu i zawrotów głowy. Średnie stężenie methemoglobiny u narażanych na działanie PCNB wynosiło  $0,78 \text{ g/100 ml}$ , co w przybliżeniu odpowiada stężeniu 5% methemoglobiny we krwi. U trzech pracowników stwierdzono występowanie ciałek Heinza w erytrocytach (około 1%), (Pacseri i in. 1958).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

1-Chloro-4-nitrobenzen (PCNB) wykazuje umiarkowaną toksyczność u zwierząt laboratoryjnych po podaniu dozoładowym (ACGIH 2005). W klasyfikacji związek jest oznakowany symbolami: R23/24/25 – działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu. Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych PCNB u zwierząt przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.****Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD<sub>50</sub>) 1-chloro-4-nitrobenzenu dla niektórych gatunków zwierząt doświadczalnych**

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Wartość LD <sub>50</sub>	Piśmiennictwo
Szczyr	dożoładkowa	530 mg/kg	<i>Nair</i> 1986, cyt. za ACGIH 2005
	dożoładkowa	420 mg/kg	RTECS 2005
	dożoładkowa	810 mg/kg	<i>Vernot</i> i in. 1977
	dootrzewnowa	420 mg/kg	RTECS 2005
	skóra	16 g/kg	RTECS 2005
Mysz	dożoładkowa	440 mg/kg	RTECS 2005
	dożoładkowa	1410 mg/kg	<i>Vernot</i> i in. 1977
Królik	skóra	3040 mg/kg	RTECS 2005

PCNB ma działanie methemoglobinotwórcze, powoduje zaburzenie przenoszenia tlenu w organizmie i niedotlenienie tkanek, które objawia się sinicą.

Dożoładkowe podanie szczurom medialnej dawki śmiertelnej związku (420 mg/kg m.c.) spowodowało u zwierząt: bezwład, wydzielanie białej piany z pyska oraz sine zabarwienie skóry i błon śluzowych (Occupational ... 1992; RTECS 2005).

W innym eksperymencie stwierdzono, po dootrzewnowym podaniu szczurom PCNB w jednorazowej dawce 16 mg/kg m.c., wzrost stężenia MetHb we krwi ( $16 \pm 7,5\%$ ) po 5 h od podania (*Watanabe* i in. 1976). Methemoglobinemię zanotowano również po dootrzewnowym podaniu szczurom dawki 160 mg PCNB/kg m.c. (Occupational... 1992).

U szczurów narażanych inhalacyjnie przez 4 h (tylko głowa) na stężenia par PCNB  $2600 \div 15900 \text{ mg/m}^3$  ( $402 \pm 2463 \text{ ppm}$ ) obserwowano obecność czerwono-brązowej wydzieliny z pyska, zmętnienie rogówki i sinicę. Skutki toksycznego działania PCNB nasilały się wraz ze wzrostem stężenia związku (szczegóły podano w tabeli 2.), (*Du Pont* 1981).

**Tabela 2.****Objawy toksycznego działania 1-chloro-4-nitrobenzenu u szczurów w narażeniu inhalacyjnym (*Du Pont* 1981)**

Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Objawy podczas 4-godzinnej narażenia i w ciągu kolejnych 24 h
2600	niewielki stopień zmętnienia rogówki, łzawienie w 24 h
2800	obecność czerwono-brązowej wydzieliny z pyska, ospałość
3200	niewielki stopień zmętnienia rogówki
3300	obecność wydzieliny z pyska w postaci białej piany, letarg
3700	obecność wydzieliny z pyska w postaci białej piany, letarg
6050	sinica
9360	sinica, zmętnienie rogówki, obecność wydzieliny z pyska w postaci białej piany
15 900	porażenie tylnych kończyn, sinica, zmętnienie rogówki, przyspieszony oddech

### ***Działanie drażniące na oko i skórę***

Podanie 20 mg sproszkowanego 1-chloro-4-nitrobenzenu (PCNB) do worka spojówkowego królika (test Draize'a) i aplikacja 20 mg 1-chloro-4-nitrobenzenu na skórę królika nie wywołało żadnych objawów działania drażniącego substancji (ACGIH 2005).

Uczulające działanie związku obserwowano po podaniu związku na skórę świnek morskich (Rusakov i in. 1973). Zwierzętom podawano na ogoloną skórę po trzy krople 1-procentowego roztworu PCNB w acetonie przez pięć kolejnych dni. Dwa tygodnie później tym samym zwierzętom podano jednocześnie 10-procentowy roztwór PCNB w acetonie na skórę i PCNB w dawce 0,5 mg/kg m.c. z adjuwantem Freuda (0,2 ml) w tylne łapy (brak danych na temat czasu trwania aplikacji). U wszystkich zwierząt obserwowano reakcję uczuleniową (Rusakov i in. 1973).

### **Toksyczność krótkoterminowa, podprzewlekła i przewlekła**

1-Chloro-4-nitrobenzen (PCNB) w dawkach: 0,1; 0,7 lub 5 mg/kg/dzień podawano szczurom (samce i samice) drogą dożołądkową przez 2 lata. Żadnych skutków toksycznego działania związku nie zanotowano w grupie szczurów narażonych na najmniejszą dawkę PCNB. U zwierząt w grupie otrzymującej średnią i największą dawkę PCNB zanotowano podwyższone stężenie methemoglobiny we krwi. Ponadto w grupie szczurów narażonych na związek w dawce 5 mg/kg m.c. stwierdzono niedokrwistość i hemosyderozę śledziony (tab. 3.), (Nair 1986, cyt. za ACGIH 2005).

Narażenie szczurów Sprague-Dawley na PCNB (pary) o stężeniach: 5, 16 lub 49 mg/m<sup>3</sup> przez 4 tygodnie (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) spowodowało zależne od wielkości narażenia podwyższenie stężenia MetHb we krwi, zmniejszenie stężenia Hb, zmniejszenie wartości hematokrytu i zmniejszenie liczby erytrocytów (tab. 3.). Zmiany były statystycznie znamienne dla grupy narażonej na związek o średnim i największym stężeniu. W grupie narażonej na związek o najmniejszym stężeniu 1-chloro-4-nitrobenzenu wzrost stężenia MetHb był statystycznie znamienny tylko u samców w 4. tygodniu narażenia (Nair i in. 1986).

W eksperymencie 2-tygodniowego narażenia szczurów na PCNB o stężeniach: 53; 291 lub 640 mg/m<sup>3</sup> stwierdzono we wszystkich grupach zwierząt methemoglobinię i zwiększoną masę śledziony (Nair 1986, cyt. za ACGIH 2005). W grupach narażonych na związek o stężeniu 291 lub 640 mg/m<sup>3</sup> badanie patomorfologiczne wykazało zmiany w śledzionie, szpiku kostnym i nerkach, a także zaobserwowano degradację nabłonka plemnikotwórczego i zmniejszoną masę jąder w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Ponadto w grupie o największym narażeniu stwierdzono zwiększoną masę wątroby w stosunku do zwierząt z grup kontrolnych (tab. 3.), (Nair 1986, cyt. za ACGIH 2005).

W badaniu przewlekłej toksyczności PCNB narażano szczury F344/N i myszy B6C3F1 obojga płci całą powierzchnią ciała na pary związku o stężeniach: 10; 19; 38; 77 lub 155 mg/m<sup>3</sup> przez 13 tygodni (Travlos i in. 1996). U zwierząt oceniano masę ciała i narządów, zmiany mikro- i makroskopowe w tkankach oraz parametry hematologiczne (tylko u szczurów). U szczurów, zarówno samców, jak i samic, stwierdzono zależny od wielkości narażenia wzrost stężenia methemoglobiny we krwi i niedokrwistość (tab. 3.). U szczurów i myszy zanotowano podwyższoną masę wątroby i śledziony statystycznie znamienne dla stężeń powyżej 19,3 mg/m<sup>3</sup> (szczury) i 38,4 mg/m<sup>3</sup> (myszy) PCNB. U zwierząt narażonych na PCNB o stężeniu 77 mg/m<sup>3</sup> lub 155 mg/m<sup>3</sup> obserwowano hemosyderozę wątroby (komórki Kupffera), hemosyderozę nerek (nabłonek kanalików

nerkowych) i hemosyderozę szpiku kostnego. Ponadto u myszy narażonych na związek o największych stężeniach stwierdzono rozrost nabłonka błony śluzowej przedzołądka, nieopisany dotąd w przypadku narażenia na PCNB. Wyznaczona wartość NOAEL u myszy dla skutków histopatologicznych wynosiła 38,4 mg/m<sup>3</sup> (Travlos i in. 1996).

**Tabela 3.**

**Skutki działania toksycznego 1-chloro-4-nitrobenzenu w badaniach toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej u zwierząt laboratoryjnych narażanych inhalacyjnie**

Gatunek zwierząt	Czas i rodzaj narażenia	Stężenie/dawka	Skutki działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur (♂, ♀)	raz/dzień 24 mies.  dozołdkowo	0,1 mg/kg 0,7 mg/kg 5 mg/kg	nie obserwowano skutków działania toksycznego methemoglobinemia methemoglobinemia niedokrwistość, hemosyderoza śledziony w badaniu nie obserwowano zmian nowotworowych u zwierząt	<i>Nair</i> 1986, cyt. za ACGIH
Szczur Sprague-Dawley (♀ i ♂)	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 4 tygodnie inhalacyjnie (całe ciało)	5 mg/m <sup>3</sup> 16 mg/m <sup>3</sup> 49 mg/m <sup>3</sup>	sine zabarwienie spojówki i okolicy nosa, hemosyderoza śledziony, zwiększone stężenie MetHb u samców (3,1%) sinica całego ciała, wzmożona hemosyderoza śledziony, zwiększone stężenie MetHb (3,1 ÷ 5,0%), zmniejszona liczba erytrocytów, zmniejszony hematokryt sinica całego ciała, zwiększone stężenie MetHb (14 ÷ 15% po 2 tygodniach, 7,7 ÷ 12,3% po 4 tygodniach), zmniejszona liczba erytrocytów, zmniejszone stężenie Hb, zmniejszony hematokryt, zwiększona liczba leukocytów, zwiększona masa wątroby i śledziony, wzrost tempa hematopoezy, hemosyderoza śledziony	<i>Nair</i> i in. 1986, cyt. za ACGIH
Szczur	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 2 tygodnie inhalacyjnie (tylko głowa)	53 mg/m <sup>3</sup> 291 mg/m <sup>3</sup> 640 mg/m <sup>3</sup>	methemoglobinemia, zwiększona masa śledziony methemoglobinemia, podwyższona masa śledziony, zmniejszona masa jąder, degradacja nabłonka plemnikotwórczego; w analizie mikroskopowej: zmiany w śledzionie, szpiku kostnym i nerkach methemoglobinemia, podwyższona masa śledziony, zmniejszona masa jąder, degradacja nabłonka plemnikotwórczego; w analizie mikroskopowej: zmiany w śledzionie, szpiku kostnym i nerkach	<i>Nair</i> 1986, cyt. za ACGIH

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Czas i rodzaj narażenia	Stężenie/dawka	Skutki działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur F344/N (♀ i ♂)	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 13 tygodni  inhalacyjnie (całe ciało)	10 mg/m <sup>3</sup>	podwyższone stężenie MetHb 3 ÷ 4%, zmniejszony hematokryt, zmniejszona liczba erytrocytów	<i>Travlos i in.</i> 1996
		19 mg/m <sup>3</sup>	przekrwienie, hemosyderoza śledziony zwyrodnienie kropelkowo-szkliste nabłonka kanalików nerkowych	
		38 mg/m <sup>3</sup>	zwiększone stężenie MetHb 5 ÷ 6%, przyspieszenie tempa hematopoezy w szpiku i śledzionie	
		77 mg/m <sup>3</sup>	zwiększona masa śledziony i wątroby zwiększone stężenie MetHb: 8 ÷ 11% przekrwienie, hemosyderoza śledziony przyspieszona hematopoeza	
		155 mg/m <sup>3</sup>	zwiększone stężenie MetHb: 14 ÷ 17% przyspieszona hematopoeza hemosyderoza śledziony i wątroby zwiększone stężenie MetHb 19 ÷ 20%	
Mysz B6C3F (♀ i ♂)	6 h/dzień, 5 dni/tydzień 13 tygodni  inhalacyjnie (całe ciało)	10 mg/m <sup>3</sup>	nie obserwowano zmian badanych parametrów	
		19 mg/m <sup>3</sup>	nie obserwowano zmian badanych parametrów	
		38 mg/m <sup>3</sup>	zwiększona masa śledziony i wątroby	
		77 mg/m <sup>3</sup>	przekrwienie i hemosyderoza śledziony, zwiększone tempo hematopoezy w śledzionie, przerost komórek szpiku kostnego	
		155 mg/m <sup>3</sup>	hemosyderoza wątroby i szpiku kostnego, rozrost nabłonka błony śluzowej przedzołądka	

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Genotoksyczne działanie 1-chloro-4-nitrobenzenu (PCNB) oceniano w różnych układach modelowych, między innymi w komórkach szczepów *Salmonella* (mutacje punktowe), mysich komórkach chłoniaka L5178Y/TK (mutacje punktowe), komórkach jajnika chomika chińskiego (mutacje punktowe) i hepatocytach szczura (nieplanowa synteza DNA –UDS). Genotoksyczne działanie związku obserwowano w komórkach chłoniaka L5178Y/TK (zarówno w obecności, jak i nieobecności aktywacji metabolicznej), komórkach jajnika chomika chińskiego (w obecności aktywacji metabolicznej) oraz w komórkach *Salmonella* Typhimurium w obecności (szcep TA 100) i nieobecności (szcep TA 100, 1535, 1538) aktywacji metabolicznej.

W badaniach w warunkach *in vivo* działanie genotoksyczne PCNB wykazano u myszy rasy Swiss CD1, u których stwierdzono zależny od wielkości stężenia wzrost uszkodzeń DNA (test alkalicznej elucji) w: mózgu, wątrobie i nerkach.

Wyniki badań genotoksycznego działania związku przedstawiono w tabeli 4.



**Tabela 4.****Wyniki badań genotoksycznego działania 1-chloro-4-nitrobenzenu**

Test	Stężenie /dawka	Wynik		Piśmiennictwo
		-S9	+S9	
Badania w warunkach in vitro				
Amesa <i>Salmonella</i> Typhimurium (TA 98, 100, 1530, 15,35, 1537, 1538, 1532, 1950, 1975, 1978, G 46)	2000 µg/płytką	-	-	<i>Gilbert</i> i in. 1980
Amesa <i>Salmonella</i> Typhimurium (TA, 1537,1538 TA 100, 1535, 1538)	25 ÷ 1600 µg /płytką	- +	n.b. n.b.	<i>Shimizu</i> i in. 1983
Amesa <i>Salmonella</i> Typhimurium (TA 98, 1535, 1537, TA 100)	do 3000 µg /płytką	- -	- +	<i>Haworth</i> i in. 1983
SOS Chromotest <i>Escherichia coli</i> PQ 37	b.d.	-	-	<i>Von der Hude</i> i in. 1988, cyt. za IARC 1996
Mutacji punktowych Mysie komórki chłoniaka L5178Y/TK	b.d.	+	+	ACGIH 2005
SCE (wymian chromatyd siostrzanych) CA (aberracji chromosomowych) Komórki jajnika chomika chiń- skiego	250 ÷ 600 µg/ml	-	+	<i>Galloway</i> i in. 1987
Mutacji punktowych Komórki jajnika chomika chiń- skiego	b.d.	-	-	ACGIH 2005
UDS (nieplanowej syntezy DNA) Hepatocyty szczura	b.d.	-	-	ACGIH 2005
Badania w warunkach in vivo				
Test alkalicznej elucji (pęknięcia nici DNA) Myszy Swiss CD1 (skutek oceniany w mózgu, wątrobie i nerkach)	30; 60; 180; 1000 mg/kg (jednorazowo i.p.)	+		<i>Cesarone</i> i in. 1983

b.d. – brak danych; n.b. – nie badano; – brak skutku; + skutek pozytywny.

**Działanie rakotwórcze**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat kancerogennego działania 1-chloro-4-nitrobenzenu (PCNB) na człowieka.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaklasyfikowała PCNB do grupy 3. jako związek nieklasyfikowalny pod względem kancerogennego działania u ludzi oraz jako związek, dla którego istnieją niewystarczające dowody kancerogennego działania dla zwierząt laboratoryjnych (IARC 1996).

W długoterminowym badaniu kancerogennego działania PCNB u szczurów szczepu CD-S (szczepu Sprague-Dawley) zwierzęta karmiono paszą zawierającą PCNB w ilości 2000 lub 4000 mg/kg (97 ÷ 99% czystości) przez okres 3 miesięcy, co w przybliżeniu odpowiadało dawce 133,3 lub 266,7 mg/kg m.c./dzień. Następnie zmniejszono na 2 miesiące ilość związku w paszy do 250 lub 500 mg/kg – 16,7 lub 33,3 mg/kg m.c./dzień. Po upływie tego czasu ponownie zwiększono stężenie PCNB, odpowiednio do 500 lub 1000 mg/kg (33,3 lub 66,7 mg/kg m.c.) na kolejne 13 miesięcy. W badaniu makroskopowym i histopatologicznym nie stwierdzono zmian nowotworowych w ocenianych tkankach: płuc, wątroby, śledziony, nerek, nadnerczy, serca, pęcherza moczowego, żołądka, jelit i przysadki mózgowej (Weisburger i in. 1978, cyt. za IARC 1996). Szczegóły badania przedstawiono w tabeli 5.

Myszy CD1 narażano na PCNB zawarty w paszy w ilości 3000 lub 6000 mg/kg (97 ÷ 99% czystości). Takie stężenie związku w paszy odpowiada dawce 500 lub 1000 mg PCNB/kg m.c./dzień. Badanie prowadzono przez 18 miesięcy. Zwierzęta, które padły w ciągu pierwszych 6 miesięcy, wyłączono z oceny. U pozostałych zwierząt stwierdzono wzrost częstości występowania raka wątrobowokomórkowego (u samców po małej dawce 3000 mg/kg PCNB) i nowotworów pochodzenia naczyniowego (u samców i samic po dawce 6000 mg/kg PCNB) w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (Weisburger i in. 1978, cyt. za IARC 1996).

**Tabela 5.**

**Badanie kancerogennego działania 1-chloro-4-nitrobenzenu na zwierzęta**

Gatunek zwierząt	Droga/sposób narażenia	Dawka, mg/kg m.c./dzień i czas narażenia		Obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur CD-S 25/grupa (♂)	pasza	mała:		nie obserwowano zmian nowotworowych w ocenianych tkankach	Weisburger i in. 1978, cyt. za IARC 1996
		133,3	3 mies.		
		16,7	2 mies.		
		33,3	13 mies.		
		duża:			
		266,7	3 mies.		
33,3	2 mies.				
66,7	13 mies.				
Mysz CD1 25/grupa (♂, ♀)	pasza	mała:		500 mg/kg (♂) – wzrost częstości występowania raka wątrobowokomórkowego: 4/14 vs 1/14 w grupie kontrolnej 1000 mg/kg (♂, ♀) – wzrost częstości występowania nowotworów pochodzenia naczyniowego: 4/14 (♂) vs 0/14 (♂); 7/18 (♀) vs 0/15 (♀)	Weisburger i in. 1978, cyt. za IARC 1996
		500	18 mies.		
		duża:			
		1000	18 mies.		

## **Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość**

Szczury rasy Sprague-Dawley narażano drogą dożołądkową na 1-chloro-4-nitrobenzen (PCNB) w dawkach: 5, 15 lub 45 mg/kg masy ciała od 6. do 19. dnia ciąży. Po największej dawce, tj. 45 mg/kg, u matek stwierdzono podwyższoną masę śledziony i zmniejszoną masę ciała, ponadto wykryto statystycznie znamienne wzrost resorpcji płodów w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. U potomstwa obserwowano wady rozwojowe szkieletu. W grupach szczurów narażonych na mniejsze dawki (5 lub 15 mg/kg) nie stwierdzono różnic masy ciała ani masy śledziony u matek, ani znamienych różnic w liczbie implantacji i żywotności płodów (Nair i in. 1985). Autorzy sugerują, że występowanie toksycznych skutków u płodów jest związane z występowaniem skutków toksycznych u matek.

U królików rasy New Zealand narażanych w podobny sposób (podanie dożołądkowe od 7. do 19. dnia ciąży) i na podobne dawki PCNB: 5, 15 lub 40 mg/kg obserwowano dużą liczbę zwierząt, które padły po narażeniu na największą dawkę związku. Nie stwierdzono żadnych skutków toksycznych u matek i płodów narażanych na dawki 5 lub 15 mg/kg związku (Nair i in. 1985).

W badaniach nad wpływem PCNB na rozrodczość samcom i samicom szczurów SDQ podawano dożołądkowo związek w dawkach: 0,1; 0,7 lub 5 mg/kg m.c. przez około 14 dni przed kojarzeniem zwierząt, podczas kojarzenia, samicom podczas ciąży i laktacji. W podobny sposób (przed i podczas kojarzenia, w czasie ciąży i laktacji) narażano pokolenie F<sub>1</sub>. W grupie szczurów narażanych na największą dawkę związku obserwowano niewielkie zmniejszenie wskaźnika płodności u samców i odsetka ciężarnych samic w pokoleniu F<sub>0</sub>. Takich skutków nie obserwowano w pokoleniu F<sub>1</sub>. Nie stwierdzono wpływu związku na rozrodczość pokolenia F<sub>0</sub> ani F<sub>1</sub> w grupach narażanych na dawki 0,1 oraz 0,7 mg/kg PCNB (Nair i in. 1989).

W innym badaniu narażano szczury F344 i myszy B6C3F1 całą powierzchnią ciała na związek o stężeniach: 39; 77 lub 155 mg/m<sup>3</sup> przez 13 tygodni (6 h/dzień, 5 dni/tydzień). U zwierząt oceniano morfologię narządów rozrodczych, morfologię plemników i cytologię pochwy (NTP 1993, cyt. za IARC 1996). U samców szczurów narażanych na związek o największym stężeniu (155 mg/m<sup>3</sup>) obserwowano: zanik nabłonka plemnikotwórczego, zmniejszenie liczby spermatyd oraz zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników. U samic szczurów we wszystkich grupach stwierdzono skrócenie cyklu rujowego. U samców myszy nie zanotowano żadnych zmian w morfologii narządów rozrodczych i plemników, natomiast u samic narażanych na związek o największym stężeniu stwierdzono skrócenie cyklu rujowego (NTP 1993, cyt. za IARC 1996).

## **TOKSYKOKINETYKA**

### **Wchłanianie i rozmieszczenie**

1-Chloro-4-nitrobenzen (PCNB) wchłania się przez skórę i z układu oddechowego. Po aplikacji związku w ilości: 0,032; 0,32 lub 3,25 mg/cm<sup>2</sup> (0,65; 6,5 lub 65 mg/kg m.c.) na skórę szczurów, wchłonęło się w ciągu 72 h 51 ÷ 62% dawki (NTP 1993, cyt. za IARC 1996).

Nie znaleziono ilościowych danych na temat wchłaniania związku po narażeniu inhalacyjnym.

PCNB wykazuje największe powinowactwo do tkanki tłuszczowej, następnie do krwinek, nerek, wątroby i śledziony (NTP 1993). Ulega on również szybkiej eliminacji z wyżej wymienionych tkanek. W 24. godzinie po podaniu dożołądkowo znakowanego radioaktywnie  $^{14}\text{C}$  PCNB (2; 20 lub 200 mg/kg) w tkankach pozostało 23% znacznika, a po 72 h – 5% znacznika (NTP 1993).

## Metabolizm i wydalanie

1-Chloro-4-nitrobenzen (PCNB) jest prawie całkowicie wydalany z organizmu wraz z moczem (niewielkie ilości metabolitów mogą być wydalone w kale), przede wszystkim w postaci metabolitów (NTP 1993), a tylko w śladowych ilościach w postaci niezmiennionej (*Yoshida* 1993a).

U pracowników narażonych na PCNB (narażenie ostre, brak danych dotyczących wielkości stężenia) związek całkowicie wydalany się z moczem w ciągu od 3 do 10 dni w postaci pięciu głównych metabolitów: *N*-acetylo-*S*-(4-nitrofenylo)-*L*-cysteiny (48% wszystkich metabolitów), 4-chloroaniliny (29,9%), 2-chloro-5-nitrofenolu (12,2%), 2-amino-5-chlorofenolu (8,7%) oraz 2,4-dichloroaniliny (1,2% wszystkich metabolitów), (*Yoshida* i in. 1993b).

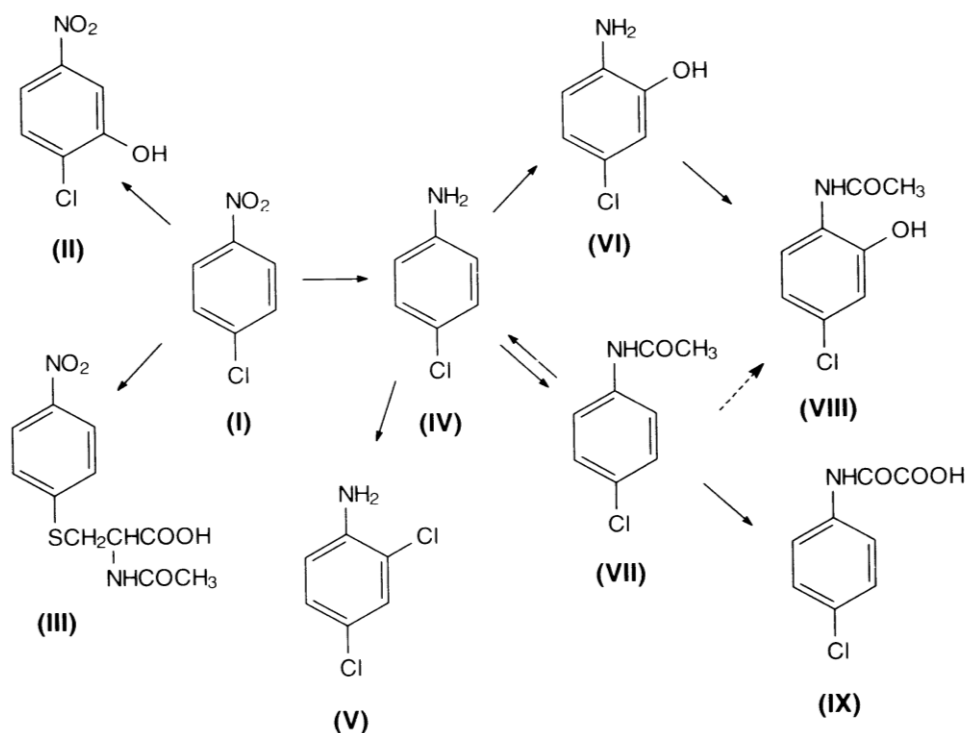
U innych pracowników przewlekle narażanych na PCNB o średnich stężeniach: 0,31; 0,16 lub 0,38 mg/m<sup>3</sup> (odpowiednio: jesienią, zimą i wiosną) obserwowano podwyższające się w ciągu tygodnia stężenie metabolitów PCNB w moczu mierzone u narażanych osób przed rozpoczęciem dnia pracy (0,38 do 0,54 mg/g kreatyniny), (*Yoshida* i in. 1988).

U szczurów PCNB i jego metabolity uległy całkowitej eliminacji z organizmu (95,5%) w ciągu 72 h po jednorazowym dożołądkowym podaniu związku w dawce 200 mg/kg (ACGIH 2005). Stwierdzono występowanie następujących metabolitów PCNB: 2-chloro-5-nitrofenolu, 2-amino-5-chlorofenolu i ich produktów sprzęgania (ACGIH 2005).

Przemiany metaboliczne PCNB obejmują (*Yoshida* i in. 1993):

- sprzęganie PCNB z glutationem, w wyniku którego powstaje *N*-acetylo-*S*-(4-nitrofenylo)-*L*-cysteina
- redukcję grupy nitrowej prowadzącą do powstania 4-chloroaniliny
- hydroksylację pierścienia PCNB prowadzącą do powstania 2-chloro-5-nitrofenolu.

Schemat metabolizmu PCNB przedstawiono na rysunku 1.



Rys. 1. Schemat metabolizmu 1-chloro-4-nitrobenzenu w organizmie (wg *Yoshida* i in. 1993): (I) – 1-chloro-4-nitrobenzen, (II) – 2-chloro-5-nitrofenol, (III) – *N*-acetyl-*S*-(4-nitrofenylo)-*L*-cysteina, (IV) – *p*-chloroanilina, (V) – 2,4-dichloroanilina, (VI) – 2-amino-5-chlorofenol, (VII) – *p*-chloroacetanilid, (VIII) – 4-chloro-2-hydroksyanilid, (IX) – kwas *p*-chlorooksyanilinowy

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Toksyczne działanie 1-chloro-4-nitrobenzenu (PCNB) jest związane ze zwiększonym utlenianiem żelaza dwuwartościowego ( $\text{Fe}^{2+}$ ) do trójwartościowego ( $\text{Fe}^{3+}$ ) w cząsteczce hemoglobiny. Powstaje methemoglobina (MetHb), która charakteryzuje się mniejszym powinowactwem do tlenu. Methemoglobinemia prowadzi do zaburzenia przenoszenia tlenu w organizmie i niedotlenienia tkanek. Zwiększenie zawartości methemoglobiny we krwi 10 ÷ 20% powoduje sinicę, która świadczy o niedotlenieniu tkanek i objawia się sinym zabarwieniem skóry i błon śluzowych.

Wzrostowi stężenia methemoglobiny we krwi towarzyszy: zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi, zmniejszenie liczby erytrocytów i zmniejszenie wartości hematokrytu – zmiany typowe w niedokrwistości. Bezpośrednim skutkiem methemoglobinemii i niedokrwistości są zaburzenia przenoszenia tlenu w organizmie, które prowadzą do niedotlenienia mózgu i serca, narządów szczególnie wrażliwych na brak tlenu. Klinicznymi objawami niedokrwistości są: bóle i zawroty głowy, uczucie osłabienia, łatwe omdlenia i zasłabnięcia, bóle w okolicy serca, przyspieszona czynność serca oraz stopniowo pogarszająca się wydolność psychiczna i fizyczna.

Charakterystyczną cechą obserwowaną u osób narażonych na PCNB jest obecność ciałek Heintza zawierających zdenaturowaną hemoglobinę w erytrocytach.

U zwierząt narażonych na PCNB często notowano hemosyderozę – odkładanie się w tkankach złogów hemosydera, czyli białka wiążącego żelazo krwinek w trwałe związki.

Ponadto obserwowano przypadki zwyrodnienia kropelkowo-szklistego nabłonka kanalików nerkowych charakterystyczne dla stanów białkomoczu, świadczących o zwiększonej przepuszczalności kłębków nerkowych lub upośledzeniu wchłaniania zwrotnego w kanalikach nerkowych.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie oraz specjalistycznych bazach danych nie ma informacji o działaniu łącznym 1-chloro-4-nitrobenzenu z innymi związkami.

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W wyniku 13-tygodniowego narażenia szczurów na 1-chloro-4-nitrobenzen (PCNB) o stężeniu  $155 \text{ mg/m}^3$  we krwi zwierząt obserwowano: methemoglobinemię, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu i liczby erytrocytów oraz hemosyderozę wątroby i śledziony. Stwierdzono również przyspieszenie tempa hematopoezy w szpiku kostnym i śledzionie. Podobne skutki toksycznego działania, ale o mniejszym nasileniu, obserwowano po narażeniu na związek o mniejszych stężeniach: 77; 38; 19 lub  $10 \text{ mg/m}^3$ . Nawet po narażeniu na związek o najmniejszym stężeniu ( $10 \text{ mg/m}^3$ ) wykazano statystycznie istotne różnice w badanych parametrach w grupie narażonej w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. W analogicznym doświadczeniu przeprowadzonym na myszach autorzy przyjęli stężenie  $38 \text{ mg/m}^3$  PCNB za wartość NOAEL (poziom bez obserwowanego działania szkodliwego) dla zmian histopatologicznych. U myszy nie oceniano parametrów hematologicznych.

Narażenie szczurów Sprague-Dawley na PCNB o stężeniach: 49; 16 lub  $5 \text{ mg/m}^3$  przez 4 tygodnie spowodowało, zależne od wielkości narażenia: podwyższenie stężenia MetHb we krwi, zmniejszenie stężenia Hb, zmniejszenie wartości hematokrytu i zmniejszenie liczby erytrocytów. Zmiany były statystycznie znamienne w grupie narażonej na związek o średnim i największym stężeniu. U zwierząt narażonych na *p*-chloronitrobenzen o stężeniu  $5 \text{ mg/m}^3$  obserwowano statystycznie znamienne podwyższenie stężenia MetHb tylko u samców w 4. tygodniu narażenia.

W badaniu długoterminowym (2 lata) u szczurów narażanych dożołądkowo na PCNB w dawkach: 0,1; 0,7 lub  $5 \text{ mg/kg/dzień}$  stwierdzono: methemoglobinemię, niedokrwistość i hemosyderozę śledziony po największej i średniej dawce. W grupie narażonej na dawkę  $0,7 \text{ mg PCNB/kg m.c.}$  stwierdzono methemoglobinemię. Żadnych skutków toksycznego działania związku nie zanotowano w grupie szczurów narażanych na najmniejszą dawkę ( $0,1 \text{ mg/kg m.c.}$ ) PCNB.

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

### Istniejące wartości NDS

W Polsce nie ustalono dotąd wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1-chloro-4-nitrobenzenu (PCNB). Obowiązują natomiast następujące wartości norma-

tywów higienicznych dla mieszaniny izomerów chloronitrobenzenu: NDS – 1 mg/m<sup>3</sup> i NDSC<sub>h</sub> – 3 mg/m<sup>3</sup> opublikowane w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU nr 217, poz. 1833 ze zm.: DzU nr 212 z 2005 r., poz. 1769).

Obowiązująca w Polsce wartość NDS 1 mg/m<sup>3</sup> dla mieszaniny izomerów chloronitrobenzenu nie została dotychczas przekroczona na żadnym ze stanowisk pracy (Dawydzik i in. 2001).

W ACGIH zaproponowano przyjęcie wartości TLV 1-chloro-4-nitrobenzenu na poziomie 0,64 mg/m<sup>3</sup>. Podstawą proponowanej wartości TLV było działanie methemoglobino- tworzące związku. Nie ustalono wartości STEL. Z uwagi na możliwość wchłaniania związku przez skórę oznaczono go literami „Skin” (ACGIH 2005). Ze względu na istniejące dane wskazujące na rakotwórcze działanie związku u zwierząt (występowanie nowotworów pochodzenia naczyniowego, raka wątrobowokomórkowego u myszy CD1) przyjęto oznaczenie A3 – potwierdzone działanie rakotwórcze u zwierząt o nieznanym znaczeniu dla ludzi (ACGIH 2005).

W Niemczech nie ustalono wartości MAK dla PCNB, a oznakowano go jedynie literami „skin” oraz „3B”. W związku z genotoksycznym i możliwym kancerogennym potencjałem PCNB wyznaczono w Niemczech wartość TRK równą 0,5 mg/m<sup>3</sup> (dla par i aerozoli), (List... 2001).

Zestawienie istniejących w różnych państwach normatywów higienicznych przedstawiono w tabeli 6.

**Tabela 6.**

**Wartości normatywów higienicznych 1-chloro-4-nitrobenzenu w różnych państwach** (RTECS 2005; MAC 2005; ACGIH 2005; Rozporządzenie... DzU nr 217 z 2002 r., poz. 1833 ze zm.: DzU nr 212 z 2005 r., poz. 1769)

Państwo/institucja/ organizacja	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSC <sub>h</sub> , mg/m <sup>3</sup>	Informacje dodatkowe
Dania	0,64	–	Skin
Holandia	–	–	Skin
Niemcy	–	–	3B Skin
Wielka Brytania	1	2	Skin
USA:			
– ACGIH (1996)	0,64	–	A3 Skin
– OSHA	1	–	Skin
– NIOSH	–	–	–
Szwecja	–	–	–
Polska	–	–	–
Unia Europejska	–	–	–

### Podstawy proponowanej wartości NDS

Głównym skutkiem działania 1-chloro-4-nitrobenzenu (PCNB) jest methemoglobine- mia. Do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) PCNB propo- nuje się wykorzystanie wyników 4-tygodniowego narażenia szczurów Sprague-Daw- ley na PCNB o stężeniach: 5; 16 lub 49 mg/m<sup>3</sup> (Nair i in. 1986). U zwierząt narażanych na związek o największym i średnim stężeniu stwierdzono: zwiększenie stężenia Met-

Hb, zmniejszenie stężenia Hb, zmniejszenie hematokrytu i zmniejszenie liczby erytrocytów. Związek o najmniejszym stężeniu ( $5 \text{ mg/m}^3$ ) wywoływał podwyższenie stężenia MetHb (3,1%) tylko u samców w 4. tygodniu narażenia. W związku z tym, proponuje się przyjęcie stężenia  $5 \text{ mg/m}^3$  za wartość LOAEL PCNB. Przy ustalaniu wartości NDS uwzględniono następujące współczynniki niepewności:

- $A = 1$  – dla methemoglobinemii jako skutku działania PCNB, różnice we wrażliwości osobniczej ludzi nie są istotne
- $B = 2$  – różnice międzygatunkowe
- $C = 2$  – przejście z badań krótkoterminowych do długoterminowych
- $D = 2$  – zastosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 1$  – współczynnik modyfikacyjny.

Podstawiając do wzoru przyjęte wartości współczynników, obliczamy wartość NDS 1-chloro-4-nitrobenzenu:

$$\text{NDS} = 5 \text{ mg/m}^3 / 1 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 = 0,63 \text{ mg/m}^3 \approx 0,6 \text{ mg/m}^3.$$

W związku z powyższym, proponuje się przyjęcie stężenia  $0,6 \text{ mg/m}^3$  za wartość NDS 1-chloro-4-nitrobenzenu. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDSch) 1-chloro-4-nitrobenzenu.

Z uwagi na właściwości methemoglobinotwórcze związku proponuje się przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) na poziomie 2% methemoglobiny we krwi (MetHb).

Ze względu na wchłanianie się 1-chloro-4-nitrobenzenu przez skórę proponuje się oznaczenie związku na liście NDS literami „Sk”.

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

*dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI  
Instytut Medycyny Prac  
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.

Badania pomocnicze: morfologia krwi oraz badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT i AspAT).

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, stężenie methemoglobiny we krwi, w zależności od wskazań badanie na obecność ciałek Heinz'a w erytrocytach oraz badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT i AspAT).

Częstotliwość badań okresowych : co roku lub co 2 lata.



## U w a g a

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

### **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, stężenie methemoglobiny we krwi, w zależności od wskazań badanie na obecność ciałek Heinza w erytrocytach oraz badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALAT i AspAT).

### **Narządy (układy) krytyczne**

Krwinki czerwone i wątroba.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Niedokrwistość, methemoglobinemia wrodzone i nabyte oraz choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby.

## 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.

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2005) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th ed. Cincinnati.

*Cesarone C.F., Bolognesi C., Santi L.* (1983) DNA damage induced in vivo in various tissues by nitrobenzene derivatives. *Mutat. Res.* 131, 215–222.

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

*Du Pont* (1981) Haskell Laboratory Report No. 751-81. Newark, Del., USA [cyt. za Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens].

*Galloway S.M.* i in. (1987) Chromosome aberration and sister chromatid exchanges in Chinese ovary cells: evaluation of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 10, suppl. 10, 1–175.

*Gilbert P.* i in. (1980) Genetic effects of chlorinated anilines and azobenzens on *Salmonella Typhimurium*. *Arch. Environ. Contamin. Toxicol.* 9, 533–541.

Haworth S. i in. (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ. Mutagen. suppl. 1, 3–142.

von der Hude W. i in. (1988) Evaluation of the SOS chromotest. Mutat. Res. 203, 81–94 (cyt. za IARC 1996).

IARC (1996) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: printing processes and printing inks, carbon black and some nitro compounds. 65, 263–296.

List of MAC and BAT Values (2001) Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report. No. 37.

Nair R.S. (1986) Letter to TR Torkelson, TLV Committee (April 3), [cyt. za ACGIH 2001].

Nair R.S. i in. (1986) Subchronic inhalation toxicity of *p*-nitroaniline and *p*-nitrochlorobenzene in rats. Fund. Appl. Toxicol. 6, 618–627.

Nair R.S. i in. (1989) Evaluation of chronic and reproductive effects of *p*-nitrochlorobenzene (PNCB) in rats. Toxicologist 9 (1), 212 [abstract].

Nair R.S., Johannsen F.R., Schroeder R.E. (1985) Evaluation of teretogenic potential of *para*-nitroaniline and *para*-nitrochlorobenzene in rats and rabbits. Toxicity of nitroaromatic compounds [Red.] D.E. Rickett. New York, Hemisphere Publishing Corporation, 61–85 [abstract].

Occupational toxicants critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens (1992). DGF, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. New York, VCH, Inc. 121–133.

Pacseri I., Magos L., Batskor I.A. (1958) Treshold and toxic limits of some amino and nitro compounds. Arch. Ind. Health 18, 1–8 [abstract].

Renshaw A., Ashcroft G.V. (1924) Four cases poisoning by mononitrochlorobenzene and one by acetanide occuring in a chemicalworks with an explanation of the toxic symptoms produced. J. Ind. Hyg. 8, 67–73 [cyt. za ACGIH].

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem – akt wykonawczy do Ustawy o substancjach i preparatach chemicznych z 2001 r. DzU nr 11, poz. 84 ze zm.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833 ze zm. DzU 2005 r., nr 212, poz. 1769.

RTECS, d.base (2005).

Rusakov N.V., Korotkova G.I., Bikbulatov V.S. (1973) Experimental study of allergenic action of *ortho*- and *para*-nitrobenzol. Gig. Sanit 3, 13–16.

Seita G., Moreo L. (1958) Free erythrocyte porphyrins coproporphyrins and sideremia in a case of sulfhemoglobinemia due to acute nitrochlorobenzol poisoning. Med. Lav. 49, 494–503.

Shimizu M., Yasui Y., Matsumoto N. (1983) Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity in *Salmonella* Typhimurium – a series of chloro- or fluoronitrobenzene derivates. Mutat. Res. 116, 217–238.

Tabuchi T. i in. (1985) Acute *p*-chloronitrobenzene poisoning cases among stevedores at Osaka port. Proc. Osaka Pref. Inst. Public. Health Ed. Ind. Health 23, 25–30.

TOXLINE, d.base (2001).

*Travlos G.S.* i in. (1996) Thirteen-week inhalation toxicity of 2- and 4-chloronitrobenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 30, 75–92.

NTP, National Toxicology Program United States (1993) Technical report on toxicity studies of 2-chloronitrobenzene and 4-chloronitrobenzene (CAS Nos. 88-73-3 and 100-00-5) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice (NTP Toxicity Report Series No.33; NIH Publication 93-3382), Research Triangle Park, NC.

*Vernot E.H.* i in. (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 42, 417–423.

*Watanabe T., Ishihara N., Ikeda M.* (1976) Toxicity of and biological monitoring for 1,3-diamino-2,4,6-trichlorobenzene and other nitro-amino derivatives of benzene and chlorobenzene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 37, 157–168.

*Weisburger E.K.* i in. (1978) Testing twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2, 325–356 [cyt. za IARC 1996].

*Yoshida T.* (1993) Determination of *p*-chloronitrobenzene and its metabolites in urine by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr* 613, 79–88.

*Yoshida M., Sunaga M., Hara I.* (1988) Urinary diazo-positive metabolites levels of workers handling *p*-chloronitrobenzene in a dye producing factory. *Ind. Health* 26, 87–91.

*Yoshida T., Tabuchi T., Andoh K.* (1993) Pharmacokinetic study of *p*-chloronitrobenzene in humans suffering from acute poisoning. *Drug. Metabol. Dispos.* 21 (6), 1142–1146.

## **DOBROŚŁAWA LEWIŃSKA, WOJCIECH WĄSOWICZ**

### **1-Chloro-4-nitrobenzene**

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

1-Chloro-4-nitrobenzene has the appearance of yellowish crystals and has a somewhat sweet scent. This compound is used mainly (as an indirect compound) in the production of dyes, rubber, drugs, photograph reagents and plant protection chemicals, e.g. parathion. It can be absorbed through the respiratory tract and the skin.

No information is available regarding its allergenic and irritant effects.

Human studies have shown that 1-Chloro-4-nitrobenzene can cause methemoglobinemia, lead to anemia and tissues hypooxidation.

Characteristic feature of humans exposed to this compound is Heinz's body in erythrocytes. On the basis of a rat chronic study, the TLV (MAC) value has been kept at 0.6 mg/m<sup>3</sup>. The Expert group has also suggested additional notation: "Sk" (substance absorbed through the skin).