

dr KATARZYNA
MIRANOWICZ-DZIERŻAWSKA
Centralny Instytut Ochrony Pracy –
Państwowy Instytut Badawczy
00-701 Warszawa
ul. Czerniakowska 16

Chlorek allilu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 2 mg/m³
NDSCh: –
NDSP: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 8.10.2004

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.07.2005

Słowa kluczowe: chlorek allilu, 3-chloro-1-propen, 3-chloropropylen, NDS.

Key words: 3-chloropropene, allyl chloride, threshold limit values, MAC value.

Chlorek allilu jest bezbarwną, żółtą lub czerwoną cieczą o charakterystycznym, nieprzyjemnym zapachu, przypominającym zapach czosnku.

Narażenie zawodowe na chlorek allilu występuje w przemyśle chemicznym, gdzie chlorek allilu jest stosowany do wprowadzania grupy allilowej w syntezie organicznej, w przemyśle tworzyw sztucznych przy otrzymywaniu epichlorohydryny (składnika do produkcji żywic epoksydowych), w syntezie leków (barbiturany, diuretyki) oraz przy produkcji barwników, środków owadobójczych i gliceryny.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o przypadkach zatruc ostrych chlorem allilu u ludzi. W badaniach na szczurach i myszach wartości LC₅₀ chlorku allilu po dwugodzinnym narażeniu inhalacyjnym wyznaczono na poziomie około 11500 mg/m³. Wartości LD₅₀ po podaniu dożołądkowym dla szczurów większość badaczy wyznaczyła na poziomie około 450 mg/kg m.c., co pozwala sklasyfikować chlorek allilu jako substancję szkodliwą. Wartość LD₅₀ związku po podaniu na skórę królika wyznaczono na poziomie 2026 mg/kg m.c.

Chlorek allilu w warunkach zawodowych wchłania się do organizmu przez drogi oddechowe i skórę. Jest związkiem działającym drażniąco na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych. Po narażeniu pracowników na chlorek allilu o stężeniu 78 mg/m³ obserwowano podrażnienie błony śluzowej nosa, w stężeniach 156 ÷ 312 mg/m³ związek działał drażniąco na oczy, natomiast związek o większych stężeniach wywoływał zapalenie spojówek,

* Wartość NDS chlorku allilu została przyjęta przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynnikiów Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy, która wnioskuje o jej wprowadzenie do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw pracy (stan na listopad 2006 r.).

Metoda oznaczania stężenia chlorku allilu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2005, nr 4(46).

nadwrażliwość na światło oraz oparzenia rogówki. W badaniu działania drażniącego chlorku allilu na myszach wyznaczono wartość RD_{50} na poziomie 7293 mg/m^3 .

U pracowników narażonych na chlorek allilu o stężeniach $3 \div 354 \text{ mg/m}^3$ przez 16 miesięcy stwierdzono zmiany funkcjonalne w wątrobie manifestujące się wzrostem aktywności enzymów w surowicy krwi. Przewlekłe narażenie na chlorek allilu może być przyczyną występowania u ludzi obwodowych polineuropatii, które objawiają się bólami i osłabieniem siły mięśni, pogorszeniem czucia wibracji i dotyku, zanikiem odruchu skokowego, obniżeniem ciepłoty skóry, nadmiernym poceniem się stóp i dłoni oraz tkliwością uciskową łydek.

Na podstawie 3-miesięcznych badań na szczurach szczepu Fischer 344 wyznaczono wartość NOAEL chlorku allilu dla efektu nefrotoksycznego na poziomie 157 mg/m^3 , natomiast wartość NOAEL dla działania neurotoksycznego na poziomie 17 mg/m^3 , na podstawie wyników pięciomiesięcznych badań na królikach oraz szczurach.

Chlorek allilu działał mutagenie na szczepy *Salmonella typhimurium* TA 100, TA 1535 i TA 1538 w teście Ames (z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej), wykazano też wzrost częstości występowania mutacji punktowych u *Saccharomyces cerevisiae* oraz zmian w strukturze DNA *Escherichia coli*. Związek powodował również konwersję genów u *Saccharomyces cerevisiae* oraz indukował nieplanową syntezę DNA w komórkach raka szyjki macicy.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących działania rakotwórczego chlorku allilu u ludzi. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem zaklasyfikowała chlorek allilu do grupy 3.

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) chlorku allilu na poziomie 2 mg/m^3 obliczono z wartości NOAEL dla działania neurotoksycznego wyznaczonego na poziomie 17 mg/m^3 w pięciomiesięcznych badaniach na szczurach i królikach. Nie znaleziono podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólne dane charakteryzujące chlorek allilu (Genium's 1999; Richardson 1993; Sax 2000; CESARS 2003; HSDB 2003; NIOSH 1992):

– wzór sumaryczny	C_3H_5Cl
– wzór strukturalny	$CH_2 = CH - CH_2Cl$
– nazwa chemiczna (IUPAC)	3-chloro-1-propene
– numer CAS	107-05-1
– numer RTECS	UC7350000
– numerr WE	203-457-6
– numer indeksowy	602-029-00-X
– synonimy:	3-chloro-1-propen; 3-chloropropen; 3-chloropropylen; chlorek 2-propenyłu; chlorek allilu.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne chlorku allilu (Genium's 1999; Richardson 1993; Sax 2000; Patty's 1994; ACGIH 2001; CESARS 2003; HSDB 2003; NIOSH 1992):

– postać	bezbarwna, żółta lub czerwona ciecz
– zapach	charakterystyczny, ostry, nieprzyjemny, przypominający czosnek
– masa cząsteczkowa	76,53
– próg wyczuwalności zapachu	$1,47 \text{ mg/m}^3$ (0,47 ppm)
– gęstość	$0,9305 \text{ g/cm}^3$ (w temp. 25°C)

– temperatura topnienia	-134,5 °C
– temperatura wrzenia	45,1 °C (1013 hPa)
– prężność pary	491 hPa (368 mmHg, w temp. 25 °C)
– gęstość par (powietrze = 1)	2,64
– temperatura zapłonu	-28,9 °C (metoda tygła otwartego)
– temperatura samozapłonu	485 °C
– granice wybuchowości w powietrzu:	
- dolna	2,9% (v/v)
- górna	11,1% (v/v)
– rozpuszczalność w wodzie	słabo rozpuszczalny 0,30 g/100 g (w temp. 20 °C)
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	substancja dobrze rozpuszczalna w etanolu, chloroformie, eterze etylenowym i naftowym
– współczynnik podziału oktanol/woda	log $K_{O/W}$ = -0,24
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm \approx 3,13 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ \approx 0,32 ppm.

Klasyfikacja chlorku allilu 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, poz. 1674, załącznik): F; R 11; Rakotw. Kat. 3; R 40; Muta. Kat. 3; R 68; Xn; R 20/21/22-48/20; Xi; R 36/37/38; N; R 50. Podane symbole i zwroty oznaczają: F – produkt wysoce łatwo palny; Xn – produkt szkodliwy; N – produkt niebezpieczny dla środowiska; R11 – produkt wysoce łatwo palny; R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego; R68 – możliwe ryzyko powstania nieodwracalnych zmian w stanie zdrowia; R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; R48/20 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia; R36/37/38 – działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę; R50 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe (CESARS 2001; Patty's 1994)

Podstawową metodą otrzymywania chlorku allilu jest chlorowanie propylenu w wysokiej temperaturze. Chlorek allilu może być też otrzymywany za pomocą kwasu podchlorawego, w reakcji alkoholu allilowego z chlorkiem benzylu.

Chlorek allilu jest stosowany w syntezie organicznej, w przemyśle tworzyw sztucznych, do otrzymywania epichlorohydryny (składnika do produkcji żywic epoksydowych), do syntezy leków (barbiturany, diuretyki), produkcji barwników, środków owadobójczych oraz gliceryny (Encyklopedia 2003; NIOSH 1976).

Światowa produkcja chlorku allilu w latach 1989 – 1990 była szacowana na 500 ÷ 600 tys. t/rok. W Polsce chlorek allilu jest produkowany m.in. przez Zakłady Chemiczne ZACHEM S.A. w Bydgoszczy, gdzie narażonych na jego działanie jest około 100 osób. Nie ma innych danych na temat osób narażonych zawodowo na chlorek allilu w Polsce. W NIOSH (1976) oszacowano, że w Stanach Zjednoczonych na chlorek allilu było narażonych około 5000 pracowników.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Chlorek allilu działa drażniąco na błony śluzowe górnych dróg oddechowych, oczu i skórę. Narażenie na chlorek allilu o stężeniu 78 mg/m^3 (25 ppm) powoduje podrażnienie błony śluzowej nosa; związek o stężeniu $156 \div 312 \text{ mg/m}^3$ (50 ÷ 100 ppm) działa drażniąco na oczy, a związek o większych stężeniach może wywoływać zapalenie spojówek, nadwrażliwość na światło oraz oparzenia rogówki (Grant 1986; Patty's 1981; HSDB 2003).

Próg wyczuwalności zapachu chlorku allilu wynosi $1,47 \text{ mg/m}^3$ (0,47 ppm). Torkelson i in. (1959) podają, że w postaci pary o stężeniu $9,4 \text{ mg/m}^3$ (3 ppm) związek miał zapach wyczuwalny dla 10 z 13 badanych ochotników.

Toksyczność przewlekła

Po przewlekłym narażeniu na chlorek allilu obserwowano: bóle i zawroty głowy, nudności, wymioty, dochodziło do uszkodzenia nerek z proteinurią i hematurią oraz do polineuropatii (HSDB 2003).

U pracowników narażonych na chlorek allilu o stężeniu $3 \div 354 \text{ mg/m}^3$ (1 ÷ 113 ppm) przez 16 miesięcy stwierdzono zmiany funkcjonalne w wątrobie manifestujące się wzrostem aktywności enzymów w surowicy krwi. Badania obejmowały 45 mężczyzn i 15 kobiet zatrudnionych w zakładzie produkującym chlorek allilu i narażonych na jego działanie przez 16 miesięcy. Stężenie chlorku allilu w powietrzu było różne w zależności od funkcji pomieszczenia, w którym dokonywano pomiarów: w laboratorium stężenie chlorku allilu wynosiło poniżej 3 mg/m^3 (1 ppm), natomiast w przepompowni jego stężenie oznaczono na poziomie 354 mg/m^3 (113 ppm). W badaniach u narażanych osób przeprowadzono: analizę moczu, wątrobowe testy czynnościowe (próbę tymolową, oznaczenie poziomu bilirubiny w surowicy krwi), oznaczono poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH), dehydrogenazy asparaginowej (AST), dehydrogenazy alaninowej (ALT), dehydrogenazy sorbitolowej (SDH) oraz dehydrogenazy glutaminianowej (GDH). Stwierdzono: poziom bilirubiny przekraczający $1 \text{ mg}\%$ u 10 osób, dodatnią próbę tymolową u 10 spośród 60 badanych, wzrost aktywności AST powyżej 45 U u 5 pracowników, wzrost aktywności ALT ponad 17 U u 25 osób, zaś LDH powyżej 83 U u 12 osób. Podwyższenie aktywności GDH i SDH stwierdzono odpowiednio u 25 i 21 badanych pracowników. Stwierdzone zmiany były odwracalne i cofnęły się po ustaniu narażenia (Hauser, Lenich 1968; IARC 1985).

Przewlekłe narażenie na chlorek allilu może być przyczyną występowania obwodowych polineuropatii. Pierwsze doniesienia (He i in. 1980) o występowaniu polineuropatii po narażeniu na chlorek allilu zanotowano w Chinach u kobiet zatrudnionych przy produkcji allilosulfonianu sodowego (zatrudnione mogły być narażone również na inny związek – sulfonian sodu). Poziom narażenia nie został podany, podobnie jak i nie sprecyzowano dokładnie czasu narażenia – wahał się on od 7 miesięcy do 5 lat. Kliniczne objawy polineuropatii obserwowano w 17 przypadkach. Były to bóle i osłabienie siły mięśni, pogorszenie czucia wibracji i dotyku, zniesienie odruchu ścięgniętego, obniżenie ciepłoty skóry, nadmierne pocenie się stóp i dłoni oraz tkliwość uciskowa łydek. Na podstawie elektromiogramu (EMG) potwierdzono występowanie neuropatii w 8 przypadkach na 13 badanych. W 7 przypadkach stwierdzono zmniejszenie szybkości przewodzenia impulsów w nerwach piszczelowych i strzałkowych, a w 5 z nich – dodatkowo wydłużony czas latencji w dystalnych włóknach ruchowych obu nerwów. W badaniach reograficznych kończyn (badanie przepływów) niepra-

widliwości występowały w 14 przypadkach na 15 analizowanych. Nie zaobserwowano zaburzeń funkcji wątroby ani nieprawidłowości w wynikach badania krwi, moczu, EKG i EEG.

Badania epidemiologiczne

He i in. (1985) przeprowadzili badania epidemiologiczne wśród pracowników dwóch zakładów produkujących allilosulfonian sodu. W zakładzie „A” dwudziestu sześciu pracowników było narażonych na chlorek allilu o stężeniu $2,6 \div 6650 \text{ mg/m}^3$ przez $2,5 \div 72$ miesięcy. W zakładzie „B” 27 pracowników było narażonych na chlorek allilu o stężeniach $0,2 \div 25,13 \text{ mg/m}^3$ od $12 \div 54$ miesięcy. U wszystkich pracowników zakładu „A” przy pierwszym kontakcie z chlorkiem allilu występowało łzawienie i kichanie. Większość z nich skarżyła się na osłabienie mięśni, parestezje w obrębie kończyn dolnych, bóle kończyn, zaburzenia czuciowe w dystalnych odcinkach kończyn; występowało u nich także zniesienie odruchu ścięgniętego. Obraz EMG (elektromiografia) wykazywał nieprawidłowości u 53% pracowników zakładu „A”. Istotnie statystycznie (w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej liczącej 50 zdrowych osób) było zmniejszenie szybkości przewodzenia impulsów we włóknach ruchowych oraz wydłużony czas latencji w dystalnych włóknach ruchowych obserwowany u pracowników obu zakładów: u $5 \div 9$ pracowników zakładu „A” oraz wszystkich narażonych na chlorek allilu w zakładzie „B”. W zakładzie tym stwierdzono podobne do notowanych w zakładzie „A” objawy neurologiczne, choć były one mniej nasilone. Występowanie neuropatii potwierdzonej badaniem EMG stwierdzono u 13/27 pracowników.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Chlorek allilu działa drażniąco na błony śluzowe oczu, dróg oddechowych i skórę. *Nielson i Bakbo* (1985) badając działanie drażniące chlorku allilu na myszach narażanych na związek w stężeniu $3443 \div 11800 \text{ mg/m}^3$ ($1100 \div 3770 \text{ ppm}$) przez $10 \div 30$ min, wyznaczyli wartość RD_{50} na poziomie 7293 mg/m^3 (2330 ppm). Związek o stężeniach $20000 \div 50000 \text{ mg/m}^3$ ($6397 \div 15933 \text{ ppm}$) chlorku allilu w powietrzu powodował podrażnienie błony śluzowej oczu i górnych dróg oddechowych u świnek morskich i szczurów, słabe podrażnienie występowało po narażeniu na chlorek allilu o stężeniu 10000 mg/m^3 (3198 ppm), (*Grant* 1986).

Ze względu na niską temperaturę wrzenia i szybkie parowanie chlorek allilu działał tylko słabo drażniąco na oko. W badaniu działania drażniącego chlorku allilu na oku królika wyznaczono indeks 2 (w skali 1 do 10), (*Grant* 1986).

W tabeli 1. przedstawiono wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych chlorku allilu dla zwierząt doświadczalnych.

Największym stężeniem chlorku allilu, po którym nie notowano padnięć narażonych na związek szczurów, było stężenie 91710 mg/m^3 (29300 ppm) po 15-minutowym narażeniu, 9077 mg/m^3 (2900 ppm) po 1-godzinnym narażeniu oraz 908 mg/m^3 (290 ppm), gdy narażenie trwało przez 3 h (*Adams i in.* 1940; *HSDB* 2003). U wszystkich badanych zwierząt stwierdzono w badaniach histopatologicznych zmiany w płucach (narażenie na chlorek allilu o większych stężeniach) oraz nerkach (poważniejsze po dłuższym narażeniu na związek o mniejszym stężeniu). W kłębuszkach nerkowych zaobserwowano rozszerzone przestrzenie torebkowe, dochodziło też do uszkodzenia kanalików krętych (rozszerzenia ich światła) oraz przekrwienia nerek. Przekrwieniu płuc towarzyszyło często: krwawienie do przestrzeni pę-

cherzykowych, obrzęk śródmiąższowy, zgrubienie błony śluzowej oskrzelików i obecność złuszczonej komórki nabłonka, leukocytów i erytrocytów w ich świetle. Tylko niewielkie zmiany obserwowano w wątrobie, gdzie najczęściej występował zastój krwi w żyłach głównej i sąsiednich komórkach sinusoidalnych. Opisane zmiany nie występowały już po 4 tygodniach od zakończenia narażenia, pozostawiając jedynie niewielkie zwłóknienia i zbliznowacenia w płucach i nerkach (Adams i in. 1940).

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych (LD₅₀/LC₅₀) chlorku allilu dla zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Wartość LD ₅₀ /LC ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	700 mg/kg	<i>Smith, Carpenter</i> 1948
Szczur	dożołądkowa	460 mg/kg	<i>Lu</i> i in. 1982
Szczur	inhalacyjna	10998 mg/m ³ / 2 h	ACGIH 1991
Szczur	inhalacyjna	11400 mg/m ³ /2 h	IARC 1985
Mysz	dożołądkowa	425 mg/kg	<i>Lu</i> i in. 1982
Mysz	inhalacyjna	11499 mg/m ³ / 2 h	ACGIH 1991
Mysz	inhalacyjna	11500 mg/m ³ /2 h	IARC 1985
Świnka morska	inhalacyjna	5800 mg/m ³ /2 h	IARC1985
Królik	dermalna	2026 mg/kg	<i>Smyth, Carpenter</i> 1948

Nie notowano również padnięć zwierząt po 6-godzinnym narażeniu na chlorek allilu o stężeniu 2500 mg/m³ (800 ppm), (stężenia 3130 oraz 6260 mg/m³, czyli stężenia 1000 i 2000 ppm były już śmiertelne). Za wartość NOEL (*no-effect level*) chlorku allilu przyjęto na podstawie wyników badań na szczurach stężenie 626 mg/m³ (200 ppm), podczas gdy związek o stężeniu 939 mg/m³ (300 ppm) powodował uszkodzenie nerek u szczurów, a o stężeniu 1565 mg/m³ (500 ppm) uszkodzenie u myszy (ACGIH 1991).

Smyth i *Carpenter* (1948) podali, że narażenie na chlorek allilu o stężeniu wynoszącym 6260 mg/m³ (2000 ppm) przez 4 h spowodowało padnięcie 1 z 6 szczurów.

Podobne wyniki uzyskali *Shamilov* i *Abasov* (1973), którzy wyznaczyli wartość LC₅₀ dla szczurów i myszy po 4- lub 2-godzinnym narażeniu na poziomie odpowiednio 6573 lub 8138 mg/m³ (2100 lub 2600 ppm).

Lu i in. (1982) wyznaczyli wartość LC₅₀ chlorku allilu dla myszy na poziomie 11 500 mg/m³ po dwugodzinnym narażeniu; natomiast 11 800 mg/m³ dla szczurów i 6000 mg/m³ dla świńek morskich. Wartości LC₅₀ uzyskane przez *Boqin* i in. (1982) w ciągu dwugodzinnego narażenia wynosiły: 11500; 11000; 5800; 22500 oraz 10500 mg/m³ odpowiednio dla: myszy, szczurów, świńek morskich, królika i kota.

Z kolei na podstawie wyników badań przeprowadzonych na szczurach Fischer oraz myszach B₆C₃F₁ narażanych inhalacyjnie na chlorek allilu o stężeniach 626 ÷ 6260 mg/m³ (200 ÷ 2000 ppm) przez 6 h, *Deacon* i in. (1980) stwierdzili, że padnięcia zwierząt występowały dopiero po narażeniu na związek o stężeniu przekraczającym 3130 mg/m³ (1000 ppm). Porównując padnięcia zwierząt oraz występowanie u nich zmian w nerkach stwierdzono, że szczury okazały się bardziej wrażliwe na działanie chlorku allilu niż myszy (a u samic szczurów stwierdzono bardziej nasilone zmiany niż te występujące u samców). Najmniejsze stężenie związku po którym obserwowano efekt nefrotoksyczny u szczurów wynosiło 939 mg/m³ (300 ppm) i 2504 mg/m³ (800 ppm) u myszy. Nie zaobserwowano żadnych niekorzystnych skutków u zwierząt po narażeniu na chlorek allilu o stężeniu 626 mg/m³ (200 ppm).

Shell Chemical Company wartość LC_{50} chlorku allilu u myszy ustaliła na poziomie 4554 mg/m^3 (1455 ppm) dla 60-minutowego narażenia oraz $77\ 100 \text{ mg/m}^3$ (24633 ppm) dla 10-minutowego narażenia. Stwierdzono, że wszystkie myszy, które były narażone przez 10 min na chlorek allilu o stężeniu 231300 mg/m^3 (73900 ppm) padły w ciągu 24 h (dane niepublikowane, cyt. za NIOSH 1976)

Po podaniu dożołądkowym chlorku allilu w roztworze olejowym *Karmazin* (1966) wyznaczył wartość LD_{50} dla szczurów równą 450 mg/kg , a dla myszy 500 mg/kg i dla królika 300 mg/kg . W badaniu histopatologicznym narządów pobranych od padłych zwierząt stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe mięśnia sercowego, wątroby i nerek.

Lu i in. (1982) wyznaczyli dla samców szczurów wartość LD_{50} chlorku allilu po podaniu dożołądkowym (w oleju z orzeszków ziemnych) równą 460 mg/kg m.c. ; a dla samców myszy równą 425 mg/kg m.c. Objawy toksycznego działania chlorku allilu wystąpiły 4 ÷ 5 h po podaniu związku. Zaobserwowano u zwierząt podrażnienie błon śluzowych przewodu pokarmowego, porażenie tylnych kończyn, ich drżenie i niekiedy drgawki. W badaniu histopatologicznym stwierdzono przekrwienie przewodu pokarmowego oraz zmiany w nerkach i wątrobie.

Analogiczne wartości LD_{50} chlorku allilu wyznaczyli *Boqin* i in. (1982) po podaniu dożołądkowym związku: 425 mg/kg m.c. dla myszy oraz 460 mg/kg m.c. dla szczurów.

Almeev i *Karmazin* (1969) podawali dożołądkowo 84 szczurom chlorek allilu w oleju słonecznikowym w dawkach: 250; 300; 400; 750; 1000; 1500 lub 2000 mg/kg m.c. Wszystkie dawki spowodowały padnięcia zwierząt. Zwierzęta, które otrzymały badany związek w dawce 2000 mg/kg m.c. , padły w ciągu 2 h po podaniu, a w dawce 1000 lub 1500 mg/kg m.c. – w ciągu tego samego dnia, zaś pozostałe – trzeciego dnia po podaniu. Podczas autopsji u wszystkich zwierząt stwierdzono obrzęk żołądka i jelit z pofałdowaną i obrzmiałą błoną śluzową, zwiotczenie i przekrwienie wątroby z krwawieniem w okolicy torebek Glissona, przekrwienie nerek oraz krwawienia do płuc. Autorzy podają jedynie jakościowy opis zmian spowodowanych przez badany związek, nie można więc wyprowadzić zależności nasilenia zmian od dawki podanego chlorku allilu.

W pierwszym i dziesiątym dniu po dożołądkowym podaniu szczurom chlorku allilu w dawkach odpowiadających 1/50 lub 1/250 wartości LD_{50} stwierdzono wzrost aktywności lipazy trzustkowej (aktywność enzymu uległa obniżeniu w 20. dniu po podaniu chlorku allilu). Gdy chlorek allilu został podany w dawce odpowiadającej 1/10 wartości LD_{50} , aktywność lipazy była obniżona przez cały czas doświadczenia. Z kolei aktywność amylazy trzustkowej wzrosła po podaniu chlorku allilu w dawce 1/10 wartości LD_{50} , podczas gdy dwie następne dawki nie spowodowały zmian aktywności tego enzymu (*Strusevich, Ekshtat* 1973).

Smyth i in. (1948) wyznaczyli wartość LD_{50} związku po podaniu na skórę królika równą 2026 mg/kg m.c. , co zgodnie z kryteriami klasyfikacji substancji i preparatów chemicznych pozwala na umieszczenie chlorku allilu poza klasyfikacją toksyczności (Rozporządzenie ministra zdrowia... 2003, DzU nr 171, poz. 1666; Rozporządzenie ministra zdrowia... 2005, DzU nr 201, poz. 1674).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Torkelson i in. (1959) narażali inhalacyjnie 10 szczurów (po 5 każdej płci), 4 samce świnki morskiej oraz samicę królika na chlorek allilu o stężeniu 25 mg/m^3 (8 ppm). Zwierzęta narażano 7 h dziennie przez 5 dni w tygodniu w ciągu 35 dni. Wszystkie badane zwierzęta przeżyły. Nie zaobserwowano żadnych zmian w zachowaniu i wyglądzie zwierząt w porównaniu ze zwierzętami z grup kontrolnych. Nie stwierdzono też zmian w płucach, sercu i śledzionie

zwierząt. Zmiany martwicze występowały jedynie w wątrobie oraz w nerkach i dotyczyły wszystkich narażanych zwierząt. Zmian takich (z wyjątkiem odwracalnych zmian w wątrobie u samic szczurów) nie obserwowano u zwierząt (badano 48 szczurów, 6 królików, 18 świnek morskich i 2 psy) narażanych w ten sam sposób na chlorek allilu o stężeniu $9,4 \text{ mg/m}^3$ (3 ppm) przez 6 miesięcy (Torkelson i in. 1959; Patty's 1981).

Szczury narażano inhalacyjnie na chlorek allilu o stężeniach: $0,31$; $0,94$ lub $3,1 \text{ mg/m}^3$ (0,1; 0,3 lub 1 ppm) przez 4 miesiące, 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu (Guseinov 1983). Za wartość NOAEL chlorku allilu przyjęto stężenie $0,31 \text{ mg/m}^3$ (0,1 ppm). Po narażeniu na związek o stężeniu $0,94 \text{ mg/m}^3$ (0,3 ppm) obserwowano odwracalne zaburzenia ze strony OUN, natomiast po narażeniu na chlorek allilu o stężeniu $3,13 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) u zwierząt stwierdzono zaburzenia ze strony OUN oraz zmiany funkcjonalne wątroby i nerek, które utrzymywały się jeszcze miesiąc po zakończeniu narażenia.

W trzymiesięcznym eksperymencie (Quast i in. 1982a) szczury szczepu Fischer 344 (po 10 zwierząt każdej płci w grupie) oraz myszy $B_6C_3F_1$ (po 25 zwierząt każdej płci w grupie) narażano inhalacyjnie 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu na chlorek allilu o stężeniach: 0; 3; 9; 30 lub 60 mg/m^3 (0; 1; 3; 10 lub 20 ppm). Część zwierząt zabito po pierwszym miesiącu narażenia. U żadnych z badanych zwierząt nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej w: masie ciała, obrazie krwi, analizie moczu oraz wynikach badań histopatologicznych narządów. Jedynymi różnicami w porównaniu z grupą kontrolną była podwyższona aktywność ALT i AST u zabitych po miesiącu narażenia samców myszy narażanych na chlorek allilu o stężeniu 60 mg/m^3 . Zmiany te były związane z ostrą wieloogniskową martwicą koagulacyjną wątroby przebiegającą z nadmierną utratą glikogenu. Zmiany takie nie występowały u samców myszy po 3 miesiącach narażenia ani u samic myszy czy szczurów obu płci.

W dodatkowym badaniu Quast i in. (1982b) narażali szczury szczepu Fischer 344 (po 25 zwierząt każdej płci w grupie) oraz myszy $B_6C_3F_1$ w analogicznym schemacie jak poprzednio na chlorek allilu o stężeniach: 0; 157; 301 lub 752 mg/m^3 (0; 50; 100 lub 250 ppm). Część zwierząt zabijano po 30 dniach narażenia. Podobnie jak w poprzednich badaniach nie stwierdzono wpływu chlorku allilu na masę ciała zwierząt, wyniki badań hematologicznych oraz wyniki analizy moczu. Zwiększoną względną i bezwzględną masę wątroby zaobserwowano u samców szczurów narażanych na chlorek allilu o stężeniach 301 lub 752 mg/m^3 oraz u wszystkich badanych samic szczurów. Wzrostowi masy wątroby nie towarzyszyły zmiany aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi ani zmiany histopatologiczne tego narządu. Zarówno u samców, jak i samic myszy narażanych na chlorek allilu o stężeniu 752 mg/m^3 stwierdzono wzrost zawartości glikogenu w okołowrotnych hepatocytach z nierównomiernym barwieniem hepatocytów leżących w środkowej części zrazika bez oznak zmian zwyrodnieniowych lub martwiczych. Wyniki te nie potwierdziły zaobserwowanych wcześniej zmian u zwierząt zabitych po miesiącu narażenia na chlorek allilu o stężeniu 60 mg/m^3 . W badaniu nie stwierdzono żadnych zależnych od narażenia na chlorek allilu zmian w płucach, pojawiły się natomiast zmiany w nerkach u obu płci szczurów narażanych na związek o stężeniach 301 lub 752 mg/m^3 . U zwierząt narażanych na chlorek allilu o stężeniu 301 mg/m^3 obserwowano niewielki wzrost ziarnistości cytoplazmatycznych i eozynofilnych w komórkach nabłonka kory. Zmiany te występowały również po narażeniu na związek o stężeniu 752 mg/m^2 , a dodatkowo towarzyszył im wzrost liczby kanalików z ogniskowymi uszkodzeniami (*focal collapse*) oraz atrofią. Na podstawie uzyskanych wyników ustalono wartość NOAEL chlorku allilu dla efektu nefrotoksycznego równą 157 mg/m^3 (50 ppm).

Wyniki uzyskane przez Quast i in. są sprzeczne z wynikami otrzymanymi podczas badań prowadzonych przez Torkelsona oraz Guseinova, w których skutki nefrotoksyczne i hepatotoksyczne wystąpiły u zwierząt po narażeniu na chlorek allilu o znacznie niższym po-

ziomie narażenia (choć niezbyt liczne grupy badanych zwierząt podważają zasadność ustaleń na podstawie otrzymanych wyników wartości NOAEL).

Żadnych zmian w narządach wewnętrznych nie obserwowano po 90-dniowych badaniach przeprowadzonych w The Dow Chemical Company (dane niepublikowane, cyt. za Patty's 1981), podczas których szczury i myszy narażano przez 7 h dziennie na chlorek allilu o stężeniu 63 mg/m^3 (20 ppm).

W badaniach toksyczności podprzewlekłej *Almeev i Karmazin* (1969) podawali szczurom chlorek allilu w dawce 45 lub 90 mg/kg/dzień przez 10 dni. W badaniu histopatologicznym narządów pobranych od zwierząt obserwowali oni przekrwienie serca, wątroby i nerek oraz zmiany zwyrodnieniowe włókien kurczliwych mięśnia sercowego oraz mięszu wątroby. Podawanie chlorku allilu zwierzętom w dawce 0,015 mg/kg/dzień przez 8 miesięcy nie wywoływało żadnych zmian u badanych szczurów.

Chlorek allilu jest związkiem neurotoksycznym, ponieważ powoduje zwyrodnienie dystalnych włókien aksonalnych (*Jacobs i in.* 1981; ACGIH 1991).

He i in. (1980) uszkodzenie obwodowego układu nerwowego (zwyrodnieniowo-dystalne aksonopatie) pod wpływem chlorku allilu obserwowali po 5 ÷ 6 tygodniach u wszystkich (6/6) badanych królików, którym podawano podskórnie chlorek allilu w dawce 50 mg/kg m.c. 3 razy w pierwszym tygodniu doświadczenia, a następnie w dawce 100 mg/kg m.c. 3 razy w tygodniu przez 38 ÷ 80 dni.

He i in. (1981) przeprowadzili badania działania neurotoksycznego chlorku allilu na myszach, którym podawano związek dożołądkowo w oleju arachidowym w dawce 300 lub 500 mg/kg m.c. 3 razy w tygodniu przez 2 ÷ 17 tygodni. Kliniczne objawy neurotoksyczności (osłabienie mięśni tylnych kończyn, przygarbienie grzbietu, zaburzenia chodu) obserwowano u zwierząt otrzymujących chlorek allilu w dawce 500 mg/kg m.c. w pierwszym miesiącu jego podawania. U myszy otrzymujących chlorek allilu w dawce 300 mg/kg m.c. obserwowano osłabienie mięśni tylnych kończyn w trzecim miesiącu narażenia. U zwierząt w badaniu histopatologicznym stwierdzono zwyrodnienie włókien nerwów obwodowych. Zwyrodnienie aksonów było bardziej nasilone w odcinkach dystalnych i częściej występowało w nerwach ruchowych niż czuciowych.

Działanie neurotoksyczne chlorku allilu badano na królikach (6 zwierząt) i kocie (*Lu i in.* 1982). Zwierzęta narażano inhalacyjnie na chlorek allilu o stężeniu 206 mg/m^3 6 h dziennie przez 6 dni w tygodniu w ciągu 3 miesięcy. Zmiany w elektromiogramie (EMG) wskazujące na uszkodzenie nerwów obwodowych stwierdzono u królików pod koniec pierwszego miesiąca narażenia. W ciągu drugiego miesiąca narażenia u wszystkich 6 badanych królików stwierdzono osłabienie mięśni kończyn oraz zaburzenia chodu, zaś w trzecim miesiącu narażenia wystąpił paraliż u 3 zwierząt na 6 narażanych. Wyniki badania histopatologicznego potwierdziły zwyrodnienia włókien nerwów obwodowych. U badanych królików stwierdzono ponadto zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie i nerkach oraz płucach. U kota stwierdzono jedynie osłabienie mięśniowe i zaburzenia chodu pod koniec trzymiesięcznego okresu narażenia.

Ci sami badacze (*Lu i in.* 1982) na podstawie wyników pięciomiesięcznych badań na królikach (5 samców i 1 samica) oraz szczurach (10 samców) ustalili wartość NOAEL dla działania neurotoksycznego chlorku allilu równą 17 mg/m^3 .

Boqin i in. (1982) narażali króliki i koty na chlorek allilu o stężeniu 206 mg/m^3 (66 ppm) przez 3 miesiące (6 h dziennie przez 6 dni w tygodniu) oraz króliki i szczury na chlorek allilu o stężeniu 18 mg/m^3 (6 ppm) przez 5 miesięcy (ten sam schemat narażenia). Narażenie na chlorek allilu o większym stężeniu spowodowało osłabienie mięśni kończyn, zaburzenia chodu i postawy ciała w pierwszym miesiącu doświadczenia u 1 królika (podobne objawy rozwinęły się u pozostałych królików w drugim miesiącu doświadczenia), u którego pod koniec doświadczenia stwierdzono porażenie wiotkie, a następnie zanik mięśni i wyniszczenie. U pozo-

stałych dwóch królików stwierdzono porażenie kończyn. U kotów dopiero pod koniec całego okresu narażenia zaobserwowano osłabienie mięśni kończyn oraz zaburzenia chodu. Po narażeniu na chlorek allilu o mniejszym stężeniu nie zaobserwowano żadnych niekorzystnych zmian u zwierząt.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Chlorek allilu wykazywał działanie mutagenne w badaniach *in vitro* na szczepach bakteryjnych i drożdżach (McCoy i in. 1978). Związek działał mutagennie na szczepy *Salmonella typhimurium* TA 100 i TA 1535 w teście Ames (z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej), wykazano także wzrost częstości występowania mutacji punktowych u *Saccharomyces cerevisiae* oraz zmian w strukturze DNA *Escherichia coli*.

Chlorek allilu nie wywoływał mutacji u *Aspergillus nidulans* ani aberracji chromosomowych w szczurzych hepatocytach, działał natomiast mutagennie na *Streptomyces coelicolor* oraz powodował konwersję genów u *Saccharomyces cerevisiae* (Bignami i in. 1980).

Chlorek allilu o stężeniu 1 mM indukował nieplanową syntezę DNA w komórkach HeLa (komórki raka szyjki macicy), (Schiffmann i in. 1983).

Działanie rakotwórcze na ludzi

Pomimo, że chlorek allilu jako czynnik alkilujący może być podejrzewany o działanie rakotwórcze, to w dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących takiego działania związku na ludzi w wyniku narażenia zawodowego.

Analiza umieralności rozpatrywanej w retrospektywnych badaniach wykonanych w Teksasie (USA) na kohorcie 1064 pracowników zatrudnionych przy produkcji gliceryny i epichlorohydryny, gdzie stężenie chlorku allilu szacowano na poziomie $3,1 \div 15,7 \text{ mg/m}^3$ ($1 \div 5 \text{ ppm}$), (Olsen i in., cyt. za IARC 1999) nie pozwala na uznanie narażenia na chlorek allilu za czynnik związany z większym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC 1985; 1999) uznała, że nie ma wystarczających dowodów na rakotwórcze działanie chlorku allilu na ludzi i zaklasyfikowała związek do grupy 3. (IARC 1985; 1999).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Ocenę działania rakotwórczego technicznego chlorku allilu przeprowadzono na 6-tygodniowych szczurach szczepu Osborne-Mendel oraz 5-tygodniowych myszach B₆C₃F₁ (NCI 1978). Zwierzęta podzielono na dwie grupy każdego gatunku (po 50 osobników) i podawano im dożyłkowo olejowy roztwór (olej kukurydziany) chlorku allilu 5 dni w tygodniu przez 78 tygodni. Samce szczurów otrzymywały chlorek allilu w dawce 77 lub 57 mg/kg/dzień, samice szczurów – 73 lub 55 mg/kg/dzień, samce myszy – 199 lub 172 mg/kg/dzień, a samice myszy – 258 lub 129 mg/kg/dzień. Dla obu gatunków zwierząt prowadzono grupy kontrolne (po 20 zwierząt każdej płci), które otrzymywały w ten sam sposób *vehiculum* lub były nienarażane (po 20 zwierząt każdej płci). Zaobserwowano zwiększoną częstotliwość występowania raka płaskokomórkowego oraz brodawczaka komórek płaskich w dolnej części przelyku u myszy otrzymujących chlorek allilu. U zwierząt otrzymujących mniejszą dawkę chlorku allilu

(172 mg/kg lub 129 mg/kg, odpowiednio samce i samice) zmiany nowotworowe występowały u 3 na 47 narażanych samic i 2 na 36 narażanych samców, natomiast po większej dawce związku (199 mg/kg lub 258 mg/kg) zmiany takie obserwowano u 3 na 45 narażanych samic i nie obserwowano u żadnego z 10 narażanych samców. Nie było statystycznie istotnych różnic w występowaniu nowotworów u szczurów w porównaniu ze zwierzętami z grup kontrolnych. Wyniki omówionych badań nie są całkowicie wiarygodne, ponieważ stwierdzono bardzo słabą przeżywalność zwierząt z grup otrzymujących większe dawki chlorku allilu: 50% myszy, którym podawano chlorek allilu w dawce 172 mg/kg/dzień, padło do 27. tygodnia doświadczenia, natomiast wśród szczurów otrzymujących większą dawkę związku połowa samców padła do 14. tygodnia narażenia, zaś wśród samic 50% padło przed 38. tygodniem eksperymentu. Z powodu tak dużej liczby padnięć zwierząt, liczba zwierząt, które przeżyły wystarczająco długo, aby mógł rozwinąć się u nich nowotwór, okazała się niewystarczająca do przeprowadzenia prawidłowej analizy statystycznej.

Theiss i in. (1979) podawali myszom dootrzewnowo chlorek allilu w trikaprylinie (trigliceryd kwasu oktanowego) w dawkach: 1,2; 2,9 lub 5,9 g/kg m.c. 3 razy w tygodniu przez 8 tygodni. Po 24 tygodniach od zakończenia narażenia stwierdzono wzrost liczby gruczolaków w płucach zwierząt otrzymujących chlorek allilu w największej z badanych dawek (5,9 g/kg). Otrzymane wyniki wskazywały więc na możliwość działania rakotwórczego chlorku allilu, ale wykonana analiza statystyczna nie została prawidłowo przeprowadzona. Nie wykazano również wzrostu różnorodności guzów nowotworowych związanego z dawką związku.

Pomimo braku wyraźnych dowodów działania rakotwórczego związku u zwierząt ACGIH zaklasyfikowała związek do grupy A3 (rakotwórczy dla zwierząt).

Podawanie chlorku allilu rozpuszczonego w acetonie na skórę 30 samic myszy Swiss 3 razy w tygodniu w ilości 31 lub 94 mg/mysz przez 63 ÷ 85 tygodni nie spowodowało zmian nowotworowych skóry (*Van Duuren* i in. 1979).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Ciężarne szczury rasy Sprague-Dawley oraz króliki rasy New Zealand narażano na parę chlorku allilu o stężeniach 94 lub 940 mg/m³ (30 lub 300 ppm). Narażenie było prowadzone 7 h dziennie między 6. i 15. dniem ciąży u szczura i między 6. i 18. dniem ciąży królika (okres organogenezy). Poza niewielkim opóźnieniem rozwoju kośćca u potomstwa szczurów, które narażano na chlorek allilu o stężeniu 940 mg/m³ (300 ppm), nie obserwowano objawów embriotoksyczności. Związek nie działał teratogenie ani u szczurów, ani u królików. U matek zwierząt obserwowano spadek masy ciała, wzrost masy wątroby (u szczurów i królików) i nerek (tylko u szczurów), (*Deacon* i in. 1980; *John* i in. 1983).

Chlorek allilu w oleju kukurydzianym otrzymywało dożołądkowo 50 ciężarnych myszy CD-1 w dawce 500 mg/kg/dzień w 6. i 13. dniu ciąży. Badany związek spowodował śmierć 25 matek. Nie stwierdzono wpływu związku na: przeżywalność potomstwa matek, które przeżyły, urodzeniową masę ciała zwierząt i dalszy jej przyrost (*Hardin* i in. 1987).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Główną drogą wchłaniania chlorku allilu do organizmu jest droga oddechowa. *Smyth* i *Carpenter* (1948) podali, że wartość LD₅₀ po podaniu na skórę królika wyznaczono na poziomie

2026 mg/kg m.c. W biuletynie Shell Chemical Corporation (cyt. za Patty`s 1981) opisano bóle kostne w miejscu kontaktu jako skutek narażenia skóry pracowników na działanie ciekłego chlorku allilu. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych ilościowych na temat wchłaniania chlorku allilu do organizmu.

Metabolizm i wydalanie

Rooij i in. (1997) oznaczali metabolity chlorku allilu w moczu pracowników (którzy nie stosowali ochron osobistych) narażonych na działanie związku o stężeniu poniżej 3 mg/m³ podczas 86 zmian roboczych lub w ciągu 13 zmian roboczych, podczas których stężenie chlorku allilu wynosiło 3,3 ÷ 17 mg/m³. W moczu pracowników oznaczono jako główny metabolit kwas allilomerkapturowy oraz kwas 3-hydroksypropylomerkapturowy. Stężenie kwasu allilomerkapturowego wynosiło > 25 ÷ 3550 µg/l i było dobrze skorelowane ze średnim ważonym stężeniem chlorku allilu w powietrzu dla 8-godzinnego czasu pracy. Na podstawie tej korelacji zaproponowano przyjęcie wartości 352 µg kwasu allilomerkapturowego/g kreatyniny za wartość dopuszczalnego stężenia związku w moczu (dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym, DSB), z zastrzeżeniem, że czynnikiem wpływającym na wzrost stężenia kwasu allilomerkapturowego w moczu jest konsumpcja czosnku.

W The Chemical Society (Foregin... 1975) podano, że po podskórnym podaniu chlorku allilu samcom szczurów oznaczono jako jego metabolity: kwas allilomerkapturowy, S-allilocysteinę, sulfotlenek S-allilocysteiny oraz kwas 3-hydroksypropylomerkapturowy.

W żółci szczurów otrzymujących chlorek allilu wykryto alliloglutation i S-allilo-L-cysteinę (IARC 1985).

Samcom szczurów szczepu CFE podano 1 ml roztworu olejowego chlorku allilu (10%, v/v) w postaci iniekcji podskórnej w okolicę lędźwiową. Aby móc oznaczyć metabolity zawierające siarkę, zwierzęta otrzymywały paszę zawierającą 5% drożdży ze znakowanym pierwiastkiem ³⁵S. Porcje moczu zostały pobrane od zwierząt na 24 h przed podaniem paszy z chlorkiem allilu oraz dwukrotnie w odstępie 24-godzinnym po podaniu chlorku allilu. Stosując chromatografię bibułową ze skanerem radiochromatograficznym oraz chromatografię gazowo-cieczową, oznaczono w moczu zwierząt: kwas allilomerkapturowy, sulfotlenek kwasu allilomerkapturowego oraz kwas 2- lub 3-hydroksypropylomerkapturowy. Każdemu ze 137 szczurów podano podskórną 1 ml 10-procentowego roztworu zawierającego 12,7 g chlorku allilu. Otrzymano kwas allilomerkapturowy w ilości odpowiadającej 1,7% podanego chlorku allilu (Kaye i in. 1972).

W badaniach przeprowadzonych przez Dow Chemical USA (1982, cyt. za HSDB 2003) szczurom szczepu Fischer 344 (samce i samice, po 6 zwierząt każdej płci w grupie) podano dożołądkowo pojedynczą dawkę 1 lub 100 mg/kg m.c. znakowanego izotopem węgla ¹⁴C-chlorku allilu (w oleju kukurydzianym). Zwierzęta umieszczono w klatkach metabolicznych typu Roth i zbierano porcje moczu oraz kału, a także pobierano próbki wydychanego powietrza. Od samic pobrano także próbki krwi, natomiast od samców próbki skóry. Stwierdzono, że większość związku jest wydalana z moczem jako polarne metabolity: 37 i 33% u samic oraz 35 i 39% u samców (odpowiednio po mniejszej i większej dawce) oraz przez płuca w postaci ¹⁴CO₂ (38 i 6% u samic oraz 31 i 5% u samców, odpowiednio po mniejszej i większej dawce) lub w postaci niezmienionej. W skórze samców znaleziono 1% związku z dawki 1 mg/kg i 0,7% z dawki 100 mg/kg m.c. Kinetykę chlorku allilu we krwi opisuje jednoprzedsiałowy bimodalny model absorpcji (*one-compartment bimodal absorption model*).

W dalszych badaniach głowy szczurów szczepu Fischer 344 umieszczano w komorze inhalacyjnej i narażano na chlorek allilu o stężeniach: 31; 313; 3130 lub 6260 mg/m³ (10; 100; 1000 lub 2000 ppm) przez 6 h. Zanik chlorku allilu we krwi opisywał dwuprzedsiałowy

model otwarty, w którym okresy połowicznego zaniku wynosiły, dla obu przedziałów, w zależności od wielkości stężenia, odpowiednio: 3,2/25,0; 2,5/16,7; 10,7/34,1 i 33,0/108,1 min. U szczurów narażanych na związek o stężeniu do 3130 mg/m³ nie obserwowano zmian makroskopowych w wątrobie i w nerkach. Natomiast po narażeniu na związek o największym stężeniu stwierdzono zanik glikogenu w wątrobie i zmiany zwyrodnieniowe w nerkach. Zwierzęta narażone na związek o podanych stężeniach padły wkrótce po zakończeniu doświadczenia.

Po dożylnym podaniu chlorku allilu w dawce 100 mg/kg m.c. 3 szczurom szczepu Fischer 344 jego kinetykę opisano dwukompartmetywnym modelem linearnym, z okresem połowicznego zaniku fazy alfa wynoszącym 2,58 h (HSDB 2003).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat mechanizmu działania toksycznego chlorku allilu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Nie stwierdzono (Boogaard i in. 1993) zaburzeń funkcji wątroby i nerek u 73 mężczyzn zatrudnionych średnio 8,2 roku (0,5 roku ÷ 23 lat) w holenderskim zakładzie produkującym chlorek allilu, 1,3-dichloropropen, epichlorohydrynę i heksachlorocyklopentadien. Średnie stężenie chlorku allilu wahało się w granicach 0,21 ÷ 2,89 mg/m³, stężenie heksachlorocyklopentadienu oznaczano na poziomie 0,01 ÷ 0,23 mg/m³, natomiast stężenia 1,3-dichloropropenu i epichlorohydryny były mniejsze niż granice ich oznaczalności.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dostępne dane na temat zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia przedstawiono w tabelach 2. i 3.

Tabela 2.

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia ludzi na chlorek allilu w warunkach narażenia ostrego i przewlekłego

Droga narażenia	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Inhalacyjna	78 156 ÷ 312 powyżej 312	nie podano	podrażnienie błony śluzowej nosa działanie drażniące na oczy zapalenie spojówek, nadwrażliwość na światło, oparzenia rogówki	Grant 1986; Patty's 1981 HSDB 2003
Inhalacyjna	3,13 ÷ 354	16 miesięcy	zmiany funkcjonalne w wątrobie ze wzrostem aktywności enzymów w surowicy krwi	IARC 1985; Hauser, Lenich 1968

cd. tab. 2.

Droga narażenia	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Inhalacyjna	nie podano	7 miesięcy ÷ 5 lat	objawy polineuropatii: bóle i osłabienie siły mięśni, pogorszenie czucia wibracji i dotyku, zniesienie odruchu ścięgniętego, obniżenie ciepłoty skóry, nadmierne pocenie się stóp i dłoni oraz tkliwość uciskowa łydek	<i>He</i> 1980
Inhalacyjna	2,6 ÷ 6650	2,5 miesiąca ÷ 72 miesięcy	łzawienie i kichanie; osłabienie mięśni, parestezje, bóle kończyn, zaburzenia czucia w dystalnych odcinkach kończyn; zniesienie odruchu ścięgniętego; zmniejszenie szybkości przewodzenia impulsów we włóknach ruchowych oraz wydłużony czas latencji w dystalnych włóknach ruchowych	<i>He</i> 1985
Inhalacyjna	0,2 – 25,13	12 miesięcy ÷ 54 miesięcy	osłabienie siły mięśniowej, parestezje, bóle kończyn, zaburzenia czuciowe typu skarpetkowego i rękawiczkowego; zmniejszenie szybkości przewodzenia impulsów we włóknach ruchowych oraz wydłużony czas latencji w dystalnych włóknach ruchowych	<i>He</i> 1985

Tabela 3.

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia zwierząt na chlorek allilu w warunkach narażenia ostrego i podprzewlekłego

Gatunek zwierzęcia	Droga narażenia	Stężenie lub dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjna	91710 mg/m ³ 9077 mg/m ³ 908 mg/m ³	15 min 60 min 3 h	brak padnięć brak padnięć brak padnięć	<i>Adams</i> 1940; HSDB 2003
Szczur	inhalacyjna	2500 mg/m ³	6 h	brak padnięć	ACGIH1991
Szczur	inhalacyjna	6260 mg/m ³	4 h	padnięcie 1/6 szczurów	<i>Smyth</i> i in. 1948
Szczur	inhalacyjna	626 mg/m ³ 939 mg/m ³	6 h	brak zmian efekt nefrotoksyczny	<i>Deacon</i> 1980
Mysz	inhalacyjna	626 mg/m ³ 2504 mg/m ³	6 h	brak zmian efekt neurotoksyczny	<i>Deacon</i> 1980

cd. tab. 3.

Gatunek zwierzęcia	Droga narażenia	Stężenie lub dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	250 mg/kg m.c.	jednorazowo	padnięcie zwierząt 3 dni po podaniu	<i>Almeev, Karmazin 1969</i>
		300 mg/kg m.c.		padnięcie zwierząt 3 dni po podaniu	
		400 mg/kg m.c.		padnięcie zwierząt 3 dni po podaniu	
		750 mg/kg m.c.		padnięcie zwierząt 3 dni po podaniu	
		1000 mg/kg m.c.		padnięcie zwierząt w dniu podania	
		1500 mg/kg m.c.		padnięcie zwierząt w dniu podania	
		2000 mg/kg m.c.		padnięcie zwierząt w ciągu 2 godzin od podania	
Szczur, królik, świnka morska, pies	inhalacyjna	9,4 mg/m ³	6 miesięcy	brak zmian w zachowaniu i wyglądzie, brak zmian w płucach, sercu, wątrobie, nerkach i śledzionie	<i>Torkelson 1959</i>
Szczur, świnka morska, królik	inhalacyjna	25 mg/m ³	35 dni (7 h dziennie, 5 dni w tygodniu)	brak zmian w zachowaniu i wyglądzie, brak zmian w płucach, sercu i śledzionie. Zmiany martwicze w wątrobie i nerkach	<i>Torkelson 1959</i>
Szczur, Mysz	inhalacyjna	157 mg/m ³	3 miesiące (6 h dziennie, 5 dni w tygodniu)	brak zmian w masie ciała, wynikach badań hematologicznych i analizie moczu (wartość NOAEL dla efektu nefrotoksycznego)	<i>Quast 1982</i>
		301 mg/m ³		brak zmian w masie ciała, wynikach badań hematologicznych i analizie moczu, zwiększona masa wątroby, zmiany w nerkach	
Szczur, mysz	inhalacyjna	752 mg/m ³		brak zmian w masie ciała, wynikach badań hematologicznych i analizie moczu, zwiększona masa wątroby, wzrost zawartości glikogenu w hepatocytach, zmiany w nerkach z ogniskową zapaścią i atrofią	<i>Quast 1982</i>

cd. tab. 3.

Gatunek zwierzęcia	Droga narażenia	Stężenie lub dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
		3 mg/m ³	3 miesiące (6 h dziennie, 5 dni w tygodniu)	brak zmian w masie ciała, obrazie krwi, analizie moczu i obrazie histopatologicznym narządów	<i>Quast</i> 1982
		9 mg/m ³		brak zmian w masie ciała, obrazie krwi, analizie moczu i obrazie histopatologicznym narządów	
		30 mg/m ³		brak zmian w masie ciała, obrazie krwi, analizie moczu i obrazie histopatologicznym narządów	
		60 mg/m ³		brak zmian w masie ciała, obrazie krwi, analizie moczu i obrazie histopatologicznym narządów	
Szczur	dożołądkowa	45 mg/kg m.c./ dzień 90 mg/kg m.c./ dzień	10 dni	przekrwienie serca, wątroby i nerek, zmiany zwyrodnieniowe mięśnia sercowego i mięszu wątroby	<i>Almeev, Karmazin</i> 1969
Królik	podskórna	50 mg/kg m.c. 3 razy w pierwszym tygodniu, potem 100 mg/kg m.c. 3 razy w tygodniu	38 ÷ 80 dni	uszkodzenie obwodowego układu nerwowego	<i>He</i> 1980
Mysz	dożołądkowa	300 mg/kg m.c.	2 ÷ 17 tygodni (3 razy w tygodniu)	osłabienie mięśni tylnych kończyn, przygarbienie grzbietu, zaburzenia chodu w trzecim miesiącu narażenia	<i>He</i> 1981
		500 mg/kg m.c.		osłabienie mięśni tylnych kończyn, przygarbienie grzbietu, zaburzenia chodu w pierwszym miesiącu narażenia	
Królik	inhalacyjna	206 mg/m ³	3 miesiące (6 h dziennie, 6 dni w tygodniu)	uszkodzenie nerwów obwodowych, osłabienie mięśni kończyn, zaburzenia chodu, paraliż.	<i>Lu</i> 1982

Gatunek zwierzęcia	Droga narażenia	Stężenie lub dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
cd. tab. 3.				Zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie i nerkach oraz płucach	
Szczur	dożołądkowa	55 mg/kg m.c./ dzień 57 mg/kg m.c./ dzień 73 mg/kg m.c./ dzień 77 mg/kg m.c./dzień	78 tygodni	brak zmian nowotworowych połowa zwierząt padła przed 38. tygodniem doświadczenia; brak zmian nowotworowych brak zmian nowotworowych połowa zwierząt padła do 14. tygodnia doświadczenia; brak zmian nowotworowych	NCI 1978
Mysz	dożołądkowa	129 mg/kg m.c./ dzień 172 mg/kg m.c./ dzień 199 mg/kg m.c./ dzień 258 mg/kg m.c./ dzień	78 tygodni	zmiany nowotworowe u 3/47 50% zwierząt padło do 27. tygodnia badania, zmiany nowotworowe u 3/45 zmiany nowotworowe u 2/36 brak zmian nowotworowych (0/10)	NCI 1978
Szczur	inhalacyjna	94 mg/m ³ 940 mg/m ³	6. ÷ 15. dniem ciąży (okres organogenezy)	brak działania teratogenego opóźnienie rozwoju kośćca u dzieci, wzrost masy wątroby i nerek u matek	Deacon 1980
Królik	inhalacyjna	94 mg/m ³ 940 mg/m ³	6. ÷ 18. dniem ciąży (okres organogenezy)	brak działania teratogenego i objawów embriotoksyczności brak działania teratogenego i objawów embriotoksyczności, wzrost masy wątroby u matek	Deacon 1980
Mysz	dożołądkowa	500 mg/kg m.c./ dzień	6. ÷ 13. dniem ciąży	padnięcie 50% matek, brak wpływu na przeżywalność potomstwa, jego urodzeniową masę	Hardin 1987

Gatunek zwierzęcia	Droga narażenia	Stężenie lub dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
				ciała i dalszy przyrost masy ciała	

Na podstawie obserwacji dokonanych w przemyśle (NIOSH 1976) wynika, że ciekły chlorek allilu działa drażniąco na skórę, powodując zapalenie skóry, a nawet oparzenia chemiczne.

Pary chlorku allilu o stężeniach $908 \div 227\,240 \text{ mg/m}^3$ ($290 \div 72\,600 \text{ ppm}$) działały nar-kotycznie na szczury, myszy i świnki morskie (*Silverman, Abreu* 1938; *Adams* i in. 1940). Podatność na działanie znieczulające chlorku allilu było zależne od gatunku zwierzęcia (najbardziej wrażliwymi na narażenie okazały się świnki morskie). Działania znieczulającego chlorku allilu nie zanotowano u ludzi, aż do narażenia na związek o stężeniu 354 mg/m^3 (113 ppm,) (NIOSH 1976; *Hausler, Lenich* 1968).

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych *Hauslera* i *Lenicha* (1968) przypuszcza się, że zmiany w testach czynnościowych wątroby u 60 pracowników narażonych na chlorek allilu korelowały ze zmianami jego stężeń w powietrzu. Otrzymane wyniki badań wskazywały na występowanie uszkodzeń wątroby u narażonych pracowników o nasileniu proporcjonalnym do wielkości narażenia.

Zarówno ostre, jak i przewlekłe narażenie zwierząt na chlorek allilu powodowało uszkodzenia wątroby, nerek oraz płuc (*Torkelson* i in. 1959; NIOSH 1976; *Silverman* i *Abreu* 1938; *Adams* i in. 1940). Uszkodzenie wątroby występowało najczęściej w wyniku narażenia przewlekłego (*Torkelson* i in. 1959), podczas gdy uszkodzenia płuc obserwowano po narażeniu ostrym (*Adams* i in. 1940). Niewielkie uszkodzenie wątroby zaobserwowano u samic szczurów narażanych 7 h dziennie przez 5 dni w tygodniu w ciągu 180 \div 194 dni na pary chlorku allilu o stężeniu $9,4 \text{ mg/m}^3$ (3 ppm). Narażane samice zabito natychmiast po zakończeniu narażenia. U pozostałych samic (które pozostawiono przy życiu przez 2 miesiące po zakończeniu badań), jak również u samców szczurów, królików, świnek morskich i psów uszkodzenia wątroby po narażeniu na chlorek allilu o tym stężeniu nie stwierdzono (*Torkelson* i in. 1959). Ci sami autorzy opisali rozległe uszkodzenia wątroby u zwierząt narażanych na chlorek allilu o stężeniu 25 mg/m^3 (8 ppm) przez 35 dni (7 h dziennie, 5 dni w tygodniu). Chlorek allilu o tym stężeniu działał również uszkadzająco na nerki. Rozległe uszkodzenie wątroby oraz płuc występowało u myszy narażanych dziesięciokrotnie przez 60 min na chlorek allilu o stężeniu 404 mg/m^3 (129 ppm), (NIOSH 1976). Niewielkie zmiany w wątrobie przy jednoczesnym poważnym uszkodzeniu płuc oraz nerek zaobserwowano u świnek morskich i szczurów narażanych na chlorek allilu o stężeniach $907 \div 91709 \text{ mg/m}^3$ ($290 \div 29300 \text{ ppm}$) przez okres 10 min \div 9 h (*Adams* i in. 1940).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce nie ustalono dotąd wartości NDS dla chlorku allilu. Zestawienie istniejących normatywów higienicznych dla omawianego związku przedstawiono w tabeli 4. W światowych

wykazach normatywów higienicznych w większości państw dopuszczalne stężenia chlorku allilu ustalono na poziomie 3 mg/m^3 . Uzasadnienie wartości TLV (ACGIH 2001) opiera się na wynikach badań na zwierzętach laboratoryjnych, które narażano inhalacyjnie na związek o stężeniach $9,4 \div 25 \text{ mg/m}^3$ ($3 \div 8 \text{ ppm}$), (Torkelson 1959). Ustalona wartość ma zabezpieczyć przed działaniem hepato- i nefrotoksycznym chlorku allilu, a ponadto ma zminimalizować jego działanie drażniące na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych.

Biorąc pod uwagę doniesienia z przemysłu o występowaniu u pracowników objawów zatrucia po narażeniu dermalnym na chlorek allilu, ACGIH zaleca oznakowanie substancji indeksem o wchłanianiu przez skórę „SK”. Wyniki badań nad działaniem rakotwórczym chlorku allilu wskazują, że działa on rakotwórczo na myszy, powodując zmiany nowotworowe w przełyku po 78-tygodniowym podawaniu związku przez zgłębnik. Obserwowano również nowotwory skóry po podaniu chlorku allilu na skórę myszy. Nie ma jednak dowodów na działanie rakotwórcze związku na ludzi, dlatego też związek został zaliczony przez ACGIH do grupy A3 (związek rakotwórczy dla zwierząt). Również eksperci Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) zaliczyli chlorek allilu do Grupy 3. (związek, który nie może być sklasyfikowany jako rakotwórczy dla człowieka). Nie znaleziono podstaw do oznakowania chlorku allilu indeksem o działaniu uczulającym.

Tabela 4.

Wartości normatywów higienicznych dla chlorku allilu w poszczególnych państwach (RTECS 2002; ACGIH 2002)

Państwo/organizacja/ instytucja	Rok ustanowienia	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSh, mg/m^3	Uwagi
Australia	1993	3	6	
Austria	1999	3	–	podejrzany o działanie rakotwórcze
Belgia	1993	3	6	
Dania	1999	3	–	
Finlandia	1999	3	9	
Francja	1999	3	–	
Holandia	1999	3	–	
Indie	1993	3	6	
Niemcy	1999	3	–	3B (związek rakotwórczy)
Norwegia	1999	–	–	
Rosja	1993	0,3	–	skóra
Szwajcaria	1999	3	6	
Szwecja	1999	3	9	skóra
Turcja	1993	3	–	
U.K.	1993	3	6	
USA:				
– ACGIH	1996	3	6	A3
(TLV)	1992	3	6	
– NIOSH (REL)	1994	3	–	
– OSHA (PEL)				
Węgry	1993	3	6	

A3 – związek o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla zwierząt i niepotwierdzonym działaniu rakotwórczym dla ludzi.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Za podstawę ustalenia wartości NDS chlorku allilu przyjęto wyniki pięciomiesięcznego badania na królikach oraz szczurach (*Lu* i in. 1982), w których ustalono wartość NOAEL dla działania neurotoksycznego chlorku allilu na poziomie 17 mg/m^3 .

Do wyliczenia wartości NDS chlorku allilu przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi
- $B = 2$, związany z różnicami międzygatunkowymi
- $C = 2$, przejście z badań toksyczności podprzewlekłych do długoterminowych
- $D = 1$, związany z zastosowaniem wartości NOAEL
- $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny.

Po podstawieniu wartości współczynników do wzoru obliczamy wartość NDS:

$$\text{NDS} = 17 \text{ mg/m}^3 / (2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1) \approx 2,125 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie stężenia 2 mg/m^3 za wartości NDS chlorku allilu.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości NDSCh chlorku allilu, ponieważ proponowana wartość NDS jest wielokrotnie mniejsza niż przedział $0,01 \div 0,1 \text{ RD}_{50}$ zabezpieczający przed działaniem drażniącym związku (uzyskana w doświadczeniu *Nielsona* i *Bakbo* na myszach wartość $\text{RD}_{50} = 7293 \text{ mg/m}^3$).

Nie znaleziono też podstaw do ustalenia wartości DSB chlorku allilu.

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

dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
91-348 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, błony śluzowe oczu, wątrobę i nerki oraz badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, A1AT i AspAT) oraz badanie ogólne moczu, a w zależności od wskazań badanie przewodnictwa nerwów obwodowych.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, błony śluzowe oczu, wątrobę i nerki oraz badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, A1AT i AspAT) oraz badanie ogólne moczu, a w zależności od wskazań badanie przewodnictwa nerwów obwodowych.

Częstotliwość badań okresowych: co rok lub co 2 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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, błony śluzowe oczu, wątrobę i nerki oraz badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, A1AT i AspAT) oraz badanie ogólne moczu i badanie przewodnictwa nerwów obwodowych.

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, błony śluzowe oczu, wątroba, nerki i obwodowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek oraz choroby obwodowego układu nerwowego (polineuropatie).

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 (1991) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th ed. Cincinnati.

Adams E.M., Spencer H.C., Irish D.D. (1940) The acute vapor toxicity of allyl chloride. J. Ind. Hyg. Toxicol. 22, 79-86.

Almeev K.S., Karamazin V.E. (1969) Effect of allyl alcohol and allyl chloride on the pathomorphology of animal organs. Factory Vneshn. Sredy. Ikh. Znach. Zdorov'ya Naseleniya 1, 35-38.

Bignami M. i in. (1980) Mutagenicity of halogenated aliphatic hydrocarbons in *Salmonella typhimurium*, *Sterptomyces coelicolor* and *Aspergillus nidulans*. Chem.-Biol. Interaction. 30, 1, 9-23.

Boquin L., Shuwei D., Airu Y. (1982) Studies on the toxicity of allyl chloride. Ecotoxicol. Environ. Safety 6, 19.

Deacon M.M. i in. (1980) The effects of inhaled allyl chloride on embryonal and fetal development in rats and rabbits, work done for the chemical manufacturers association by The Dow Chemical Co., August 13.

CESARS, Chemical Evaluation Search and Retrieval System (May 2003) Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Issue 2003-2.

Encyklopedia PWN (2003) Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN S.A.

Genium's Handbook of safety, health, and environmental (1999) Data for common hazardous substances. Vol. 2. N.Y., Genium Publishing Corporation 2271.

Grant W.M. (1986) Toxicology of eye. 3rd ed. Springfield, Charles C. Thomas Publisher.

Guseinov V.G. (1983) Toxicological characteristics of allyl chloride. Toksikol. Gig. Klin. i Prof. Vozdeistviya, Klorist. Allila na Organizm Rabotayushchikh 6-37.

Hardin B.D., Shuler R.L., Burg J.R. (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. Teratol. Carcinog. Mutagen. 7, 29-48.

Hausler M., Lenich R. (1968) Effect of chronic occupational allyl chloride exposure. Archiv. Toxicol. 23, 209-214.

He F. i in. (1980) Toxic polyneuropathy due to chronic allyl chloride intoxication. A clinical and experimental study. Chin. Med. J. 93, 3, 177-182.

He F., Jacobs J.M., Scaravilli (1981) The pathology of allyl chloride neurotoxicity in mice. Acta Neuropathol. 55, 2, 125-133.

He F. i in. (1985) Chronic allyl chloride poisoning. An epidemiology, clinical, toxicological and neuropathological study. G. Ital. Med. Lav. 7, 1, 5-15.

He F., Zhang S. (1985) Effects of allyl chloride on occupationally exposed subjects. Scand. J. Work. Environ. Health 11, 4, 43-45.

HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2003) [komputerowa baza danych].

IARC (1999) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Geneva, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Vol. 71.

IARC (1999) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Geneva, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer 1972-Present, Vol. 71, 1231.

Jacobs J.M. i in. (1981) Acta Neuropathol. 55, 2, 125-134.

John J.A. i in. (1983) Teratologic evaluation of inhaled epichlorohydrin and allyl chloride in rats and rabbits. Fundam Appl. Toxicol. 3 (5), 437-432.

Karmazin V.E. (1966) Effects of allyl chloride on the general sanitary system of reservoirs and on animals. Vopr. Kommunal'n Gig. 6, 108-111.

Kaye C.M., Clapp J.J., Young L. (1972) The metabolic formation of mercapturic acids from allyl halides. Xenobiotica 2, 129-139.

Lu B. i in. (1982) Studies on the toxicity of allyl chloride. Ecotoxicol. Envir. Safety 6, 1, 19-27.

McCoy C.M., Burrows L., Rosenkrantz H.S. (1978) Mutat. Res. 57, 11.

NCI, National Cancer Institute (1978) Bioassay of allyl chloride for possible carcinogenicity. TR-73.

Nielson G.D., Bakbo J.C (1985) Sensory irritating effects of allyl halides and a role of hydrogen bonding as a likely feature at the receptor site. Acta Pharmacol. Toxicol. 57, 106-116.

NIOSH (1976) Criteria for a recommended standard: occupational exposure to allyl chloride. Cincinnati U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.

Occupational safety and health guideline for allyl chloride (1992) U.S. Department of Health and Human Services, NIOSH.

Patty's Industrial hygiene and toxicology (1981) Vol. II A. 3rd ed. New York, Interscience.

Quast J.F., Henck J.W., Schuetz D.J., McKenna M.J. (1982a) Allyl chloride – Subchronic Studies. IA - 90 – day inhalation study in laboratory rodents (CDF-Fischer 344 rats and B6C3F1 mice).

Quast J.F. i in. (1982b) Allyl chloride. Subchronic Studies. IB – Results of an inhalation 4-day probe and 90-day subchronic study in laboratory rodents. OTS Document #FYI-AX-0782-0199.

Richardson M.L., Gangolli S. (1993) The dictionary of substances and their effects. Cambridge, England, Royal Society of Chemistry, Vol. 4, 824-825.

Rooij B.M. i in. (1997) Allylmercapturic acid as urinary biomarker of human exposure to allyl chloride. Occup. Environ. Med. 54, 653-661.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji i preparatów chemicznych. DzU nr 171, poz. 1666.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. Załącznik. DzU nr 201, poz. 1674.

RTECS (2002) National Institute for Occupational Safety and Health [baza danych].

Sax N.J., Lewis R.J. (2000) Sax's Dangerous properties of industrial materials. Vol.2, 10th ed. New York, Van Nostrand Reinhold 1428.

Schiffmann D. i in. (1983) Induction of unscheduled DNA synthesis in HeLa cells by allylic compounds. Cancer Letters. 20, 3, 263-269.

Shamilov T.A., Abasov D.M. (1973) Tr. Azerb., Nauchno-Issled. Inst. Gig.Tr. Prof. Zabol. 8, 12.

Silverman M., Abreu B.E. (1938) The toxic and anesthetic properties of certain mono-chlor-propenes. Berkeley, Univ. Calif., Publ. Pharmacol. 1, 119-128.

Smyth H.F., Carpenter C.P. (1948) Further experience with the range finding test in the industrial toxicology laboratory. J. Ind. Hyg. Toxicol. 30, 66.

Strusevich E.A., Ekshtat B.Y. (1973) Investigation of the functional pancreatic gland in a sanitary toxicological experiment. Gig. Sanit. 8, 73-75.

Foreign compound metabolism in mammals. (1975) Vol. 3. London, The Chemical Society.

Theiss J.C., Shimkin M.B., Poirer L.A. (1979) Induction of pulmonary adenomas in strain A mice by substituted organohalides. Cancer Res. 39, 391-395.

Torkelson T.R. i in. (1959) Vapor toxicity of allyl chloride as determined on laboratory animals. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 20, 217-223.

Van Duuren B.L. i in. (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and alifatic hydrocarbons in mice. J. Natl. Cancer Inst., 63, 6, 1433-1439.

KATARZYNA MIRANOWICZ-DZIERŻAWSKA

Allyl chloride

A b s t r a c t

Allyl chloride is a synonym of the compound 3-chloropropene, also referred to as 3-chloro, 1-propene. Allyl chloride is a volatile, highly reactive, liquid halogenated hydrocarbon with a characteristic pungent (garlic-like) odor. The high-temperature chlorination of propylene is believed to be the only production method of allyl chloride

used commercially. Allyl chloride is used as an intermediate in chemical reactions. The major commercial derivative of allyl chloride is epichlorohydrin which is used in the manufacture of epoxy resins. Allyl chloride is also important in commercial glycerol production. The major routes for occupational exposure to allyl chloride are dermal and inhalation. Allyl chloride is irritating to eyes, the skin and the upper respiratory tract.

The effects of allyl chloride on human, after repeated or chronic exposure, are functional changes in the liver and kidneys. It also had an influence on CNS. Acute and chronic exposure to allyl chloride in animals has resulted in hepatic, renal and pulmonary damage. The LD₅₀ value, following oral administration in rats, is 450 mg/kg body weight and 2026 mg/kg b.w. after dermal treatment. The International Agency for Research on Cancer has classified allyl chloride to Group 3 (not classifiable as to carcinogenicity to humans). The recommended maximum exposure limit (MAC) for allyl chloride is 2 mg/m³. No STEL and BEI have been proposed.