

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
dr ANNA KILANOWICZ
Uniwersytet Medyczny
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

Bromometan

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 5 mg/m³
NDSch: 15 mg/m³
NDSP: –
DSB: –

I – substancja o działaniu drażniącym

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Ft – substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24.06.2004

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 15.11.2004

Słowa kluczowe: bromometan, działanie drażniące, wchłanianie przez skórę, wartości NDS i NDSCh.

Key words: bromomethane, irritation, skin notation, MAC (TWA) and MAC (STEL) values.

Bromometan (BM) jest bezbarwnym gazem (lub cieczą w temperaturze poniżej 3,56 °C) o charakterystycznym, podobnym do chloroformu zapachu. Związek ten, ze względu na swoje biocydowe właściwości, znalazł wszechstronne zastosowanie w rolnictwie jako pestycyd (insektycyd, fungicyd i herbicyd), fumigant przy kwarantannie towarów (odymianiu), a także jako półprodukt wielu syntez chemicznych (czynnik metylujący).

Bromometan wchłania się dobrze przez drogi oddechowe, skórę oraz z przewodu pokarmowego. Związek ten (w postaci gazu i cieczy) wykazuje silne działanie drażniące na błony śluzowe oczu i dróg oddechowych oraz na skórę. W działaniu miejscowym na skórę, ze względu na łatwość penetracji przez ubranie (przechodzi także przez rękawice gumowe) może powodować oparzenia II° lub odmrożenia. Obraz zatrucia ostrego bromometanem u ludzi cechują trzy podstawowe objawy: obrzęk płuc, niewydolność krążenia oraz zaburzenia neurologiczne. Śmiertelne zatrucia ludzi dotyczą narażenia na związek o dużym stężeniu (33 000 ÷ 233 400 mg/m³). W badaniach ostrej toksyczności inhalacyjnej bromometanu u wszystkich badanych gatunków zwierząt obserwowano: obrzęk płuc połączony z niewydolnością oddechową, zmiany patologiczne w narządach (płucach, wątrobie i nerkach) oraz objawy neurologiczne (zaburzenia koordynacji ruchowej, drgawki i paraliż). Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących działania uczulającego bromometanu.

Na podstawie wyników badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej u szczurów i myszy narażanych drogą inhalacyjną wykazano, że bromometan działa narządowo przede wszystkim na: mózg, nerki, nabłonek węchowy, serce, nadnercza, płuca, wątrobę i gonady (jądra), a także powoduje zaburzenia neurobehawioralne. Związek działa mutagenie i genotoksycznie zarówno w warunkach in vivo, jak i in vitro. Na podstawie wyników badań

* Wartości normatywne bromometanu są zgodne z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

Metoda oznaczania stężenia bromometanu w powietrzu na stanowiskach pracy została zawarta w normie PN-86/Z-04164/02.

dotyczących wpływu bromometanu na rozrodczość, embriotoksyczność i teratogenność wynika, że bromometan wykazuje u myszy i szczurów działanie hamujące procesy spermatogenezy, powoduje resorpcję płodów u szczurów oraz występowanie wad wrodzonych u królików (brak pęcherza moczowego i płata ogoniastego płuca). Bromometan nie jest klasyfikowany przez IARC jako kancerogen u ludzi.

Za podstawę obliczenia wartości NDS bromometanu przyjęto wyniki badań epidemiologicznych (ankiety) przeprowadzonych w Japonii. Z analizy przeprowadzonych ankiet wynika, że u pracowników narażonych przewlekłe na bromometan wystąpiły następujące objawy działania drażniącego: swędzenie skóry; pęcherze, obrzmienie i zaczerwienienie dłoni, wysuszenie i zrogowacenie skóry oraz wyciek z nosa. Ponadto wystąpiły następujące objawy ze strony układu nerwowego: ośpienie, oszołomienie, zmęczenie, odrętwienie, zaburzenia czucia oraz osłabienie mięśni kończyn.

Stężenie 21,39 mg/m³ bromometanu przyjęto za wartość LOAEL i przy zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności zaproponowano wartość NDS bromometanu równą 5 mg/m³ oraz, ze względu na działanie drażniące związku – wartość NDSch równą 15 mg/m³.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka

Ogólne informacje charakteryzujące bromometan (ACGIH 2003; Cheminfo 2004):

– nazwa chemiczna	bromometan, bromek metylu
– wzór chemiczny	CH ₃ Br
– wzór strukturalny	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Br} \\ \\ \text{H} \end{array}$
– nazwa CAS	bromomethane
– numer CAS	74-83-9
– numer RTECS	PA4900000
– numer indeksowy	602-002-00-2
– numer WE	200-813-2
– synonimy:	bromomethane; monobromomethane; methyl bromide; Halo 1001; Haltox; Iscobrome; MB; MBX; Mebr; monobromometan, bromek metylu, metyl bromawy, R40 i B1
– preparaty handlowe:	Dowfume, Mebrom i Metabrom.

Bromometan znajduje się w wykazie substancji niebezpiecznych 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). Związek ten został zaklasyfikowany jako: Muta. Kat. 3 – produkt o możliwym działaniu mutagennym na człowieka, R68 – możliwe ryzyko powstania nieodwracalnych zmian w stanie zdrowia, T – produkt toksyczny, R23/25 – działa toksycznie przez drogi oddechowe i po połknięciu, Xn – produkt szkodliwy, R48/20 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe i stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia, Xi – produkt o działaniu drażniącym, R36/37/38 – działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę, N – produkt niebezpieczny dla środowiska, R50 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne oraz R59 – stwarza zagrożenie dla warstwy ozonowej.

Właściwości fizykochemiczne

Najważniejsze właściwości fizykochemiczne bromometanu (ACGIH 2003; Cheminfo 2004):

– postać i wygląd	bezbarwny gaz lub ciecz (w temp. poniżej 3,56 °C) o charakterystycznym, podobnym do chloroformu zapachu i piekącym smaku
– masa cząsteczkowa	94,95
– temperatura topnienia	- 93,66 °C
– temperatura wrzenia	3,56 °C
– temperatura zapłonu	194 °C
– temperatura samozapłonu	537 °C
– gęstość	1,730 g/cm ³ (w temp. 3,5 °C)
– względna gęstość par	3,27 (powietrze = 1 w temp. 20 °C)
– prężność par	1890 kPa (w temp. 20 °C)
– granice stężeń wybuchowych	13,5 ÷ 14,5% obj. w powietrzu
– rozpuszczalność w wodzie	17,5 ÷ 18,5 g/l (w temp. 20 °C)
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	dobrze rozpuszcza się w alkoholu etylowym, chloroformie, eterze, disiarczku węgla, benzenie i tetrachlorometanie
– reaktywność chemiczna:	produkty rozkładu powodują korozję metali; reaguje gwałtownie z metalami alkalicznymi, metalami ziem alkalicznych, amidkami metali alkalicznych (litowców), proszkami metali, siarczkami metali i tlenkiem etylenu; tworzy wybuchowe mieszaniny z acetylenem i fluorem F ₂ ; z glinem, magnezem i cynkiem tworzy związki Grigniarda ulegające samozapłonowi
– współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (temp. 25 °C; ciśn. 101,3 kPa)	1 ppm ≈ 3,89 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,26 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Bromometan występuje w atmosferze, a jego emisja wynosi, zdaniem różnych autorów, od 75 do około 220 tys. ton rocznie. Głównym źródłem naturalnej emisji bromometanu do atmosfery są procesy biologiczne zachodzące w oceanach, których mechanizmy nie są wyjaśnione. Szacunkowe dane dotyczące ilości emitowanego do atmosfery w ten sposób bromometanu są bardzo rozbieżne (35 ÷ 300 tys. ton w ciągu roku). Szacunkowe dane dotyczące emisji bromometanu wynikającej z działalności człowieka stanowią około 25 ± 10% całkowitej emisji. Uważa się, że trwałość bromometanu w atmosferze wynosi od roku do dwóch lat (IPCS 1995).

Na skalę przemysłową bromometan jest otrzymywany w reakcji syntezy bezwodnego metanolu z bromowodorem lub tribromkiem fosforu (IPCS 1995). Roczna produkcja bromometanu w państwach Unii Europejskiej w 1990 r. wynosiła około 19 tys. ton, natomiast w państwach Ameryki Północnej około 28 tys. ton (ACGIH 2002; IPCS 1995).

Bromometan ma, ze względu na swoje biocydowe właściwości, wszechstronne zastosowanie w rolnictwie jako insektycyd i fungicyd, a w różnych gałęziach przemysłu jako fu-

migrant oraz również przy kwarantannie towarów. Stosowany jest także jako półprodukt wielu syntez chemicznych (czynnik metylujący), a powszechnie jest stosowany do odymiania zbiorów z upraw i takich ich przetworów, jak np.: ziarna zbóż, kasze, przyprawy korzenne, orzechy, suszone i świeże owoce oraz warzywa czy tytoń. Duże stężenia bromometanu występujące bezpośrednio po procesie odymiania, zazwyczaj spadają gwałtownie i po kilku tygodniach są niewykrywalne.

Bromometan był dawniej powszechnie stosowany w gaśnicach ogniowych jako czynnik chłodzący, jednak z uwagi na kilka przypadków zatruc śmiertelnych został z nich wycofany i obecnie występuje tylko w specjalnych gaśnicach służących do dogaszania pożarów.

Związek ten jest stosowany także jako środek chłodzący w chłodniach. W handlu występuje zwykle w formie sprężonej w ciśnieniowych butlach gazowych.

Narażenie zawodowe na bromometan jest przede wszystkim związane z zastosowaniem tego związku jako pestycydu (insektycydy, herbicydy czy fungicydy), fumiganta oraz przy jego syntezie. Podczas narażenia zawodowego dominującą rolę odgrywa wchłanianie związku przez układ oddechowy i skórę. Stężenia bromometanu w powietrzu podczas jego syntezy w zakładach pracy w USA wynosiły $78 \div 116 \text{ mg/m}^3$ (IPCS 1995). W jednej z fabryk w Japonii, podczas syntezy bromometanu średnie jego stężenia w strefie oddychania pracowników wynosiły $17 \div 33 \text{ mg/m}^3$ (Kishi i in. 1991).

Podczas fumigacji pomieszczeń (gazowanie, odymianie) wykorzystywano bromometan o bardzo zróżnicowanych stężeniach. Stwierdzono, na podstawie danych pochodzących z badań wykonanych w Szwajcarii podczas fumigacji pomieszczeń oraz gleby, że stosowano wówczas bromometan o stężeniach od $< 0,8$ do 646 mg/m^3 (Guillemain i in. 1990). W trakcie odymiania cieplarni stosowano bromometan o stężeniach znacznie większych – $320 \div 4000 \text{ mg/m}^3$, aczkolwiek w innym podobnym przypadku w trakcie fumigacji pomieszczenia stężenia tego związku wynosiły $117 \div 11700 \text{ mg/m}^3$ (Van den Oever i in. 1982).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre u ludzi

Bromometan wykazuje zarówno w postaci gazowej, jak i ciekłej silne działanie drażniące na błony śluzowe oczu i dróg oddechowych oraz skórę.

W działaniu miejscowym na skórę bromometan może powodować oparzenia II°, ze względu na łatwość penetracji związku przez ubranie (przechodzi także przez rękawice gumowe) i doskonałe wchłanianie przez skórę. Skażenie skóry płynnym bromometanem powoduje odmrożenia.

Obraz zatrucia bromometanem u ludzi cechują trzy podstawowe objawy: obrzęk płuc, niewydolność krążenia oraz zaburzenia neurologiczne. Główne objawy działania drażniącego związku na układ oddechowy manifestują się następującymi objawami: kaszel, drapanie w gardle, duszność z możliwością wystąpienia skurczu oskrzeli oraz obrzęku płuc (bezpośrednio po narażeniu lub po 48 h), a następnie zapalenie oskrzeli lub/i płuc. W zależności od ciężkości zatrucia na plan pierwszy wysuwają się objawy sercowo-płucne lub objawy neurologiczne. W ciężkich zatruciach ze skutkiem śmiertelnym w obrazie klinicznym dominują objawy obrzęku płuc z wyraźną sinicą i szybko rozwijającą się śpiączką. Śmierć następuje w ciągu 24 h przy objawach znacznego przyspieszenia tętna i wysokiej temperatury ciała. Mogą występować drgawki przypominające napad padaczkowy, a u niektórych pacjentów obserwowano ostrą niewydolność nerek w wyniku uszkodzenia kanalików nerkowych. W zatruciach średnio ciężkich po okresie utajenia, trwającym niekiedy kilkanaście godzin, występują silne bóle i

zawroty głowy, wymioty, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji, chwiejny chód i zaburzenia koordynacji ruchów. Charakterystycznym objawem zatrucia jest długo utrzymująca się sinica, połączona z typowym słodkawym zapachem wydychanego powietrza. Po jednorazowym ostrym zatruciu uszkodzenia organizmu zazwyczaj nie utrzymują się trwale. Niemniej jednak opisano przypadki osób, u których występowały utrzymujące się zawroty głowy, ataksja, objawy pozapiramidowe, charakteropatie, demencja, halucynacje, lęki, depresja, atrofia nerwu wzrokowego, a także polineuropatie (Patty`s... 2001).

W dostępnym piśmiennictwie opisanych jest bardzo wiele przypadków osób zatrutych bromometanem po narażeniu zawodowym podczas fumigacji zarówno gazowym, jak i ciekłym bromometanem. Pierwsze opisane przypadki pochodziły z 1899 r. Najbardziej niebezpieczne dla życia objawy działania toksycznego u osób narażonych zawodowo obserwowano po narażeniu na bromometan o dużych stężeniach (około 33 000 mg/m³), natomiast objawy o mniejszym stopniu nasilenia obserwowano, gdy stężenia bromometanu wynosiły 390 ÷ 1950 mg/m³ (Patty`s... 2001).

W piśmiennictwie opisano wiele przypadków śmiertelnego zatrucia ludzi bromometanem, przy czym większość raportów zawiera dane fragmentaryczne. W latach 1899-1952 wykazano 47 śmiertelnych i 174 ciężkich przypadków zatrucia bromometanem (Patty`s... 2001).

Śmiertelne zatrucia ludzi dotyczą głównie narażenia na bromometan o dużych stężeniach (33 000 ÷ 233 400 mg/m³), (Holling, Clarke 1944, cyt. za NTP 1992). Natomiast objawy działania toksycznego bromometanu bez skutku śmiertelnego były już opisywane, gdy występowało narażenie na bromometan o stężeniu 390 mg/m³ (Holling, Clarke 1944). Kliniczne objawy zatrucia bromometanem manifestują się w zależności od jego stężenia w różnym czasie od narażenia – najczęściej między 2 a 48 h (Holling, Clarke 1944).

U osób, które były narażone na bromometan, występowała apatia, zawroty głowy i znacznie podwyższona temperatura ciała. Obserwowano u nich drżenia mięśniowe prowadzące do napadów padaczkowych. Zgon był zwykle poprzedzony objawami neurologicznymi, tj. zanikami pamięci, stanami depresyjnymi, drżeniami mięśniowymi, napadami padaczkowymi oraz niewyraźną mową (Wyers 1945; Sax i in. 1984; Gosselin i in. 1984; IPCS 1995). U pracowników narażonych przez dwa tygodnie na bromometan o stężeniu około 136 mg/m³ stwierdzono zmiany skórne (powierzchniowe niewielkie poparzenia) oraz działanie drażniące na błony śluzowe nosa i górnych dróg oddechowych (uporczywy kaszel). Pracownicy skarżyli się ponadto na bóle głowy, którym towarzyszyły wymioty i ogólne złe samopoczucie (Watrous 1942). W innych raportach (brak informacji o wielkości stężeń i czasie trwania narażenia) dotyczących zatrucia ludzi bromometanem opisano także objawy działania związku na układ nerwowy: stany depresyjne, halucynacje, splątanie, niewyraźna mowa i zaburzenia koordynacji ruchów. Z raportów tych wynika, że za małe stężenia bromometanu uważa się zakres 390 ÷ 1950 mg/m³ (IPCS 1995).

Z uwagi na fakt, iż ciekły bromometan z łatwością przenika przez ubranie, w piśmiennictwie opisano także przypadki działania silnie drażniącego na skórę zarówno w postaci gazowej, jak i ciekłej. U pracowników narażonych przez 40 min na bromometan o stężeniu około 35 000 mg/m³ stwierdzono na skórze ostro oddzielone od siebie rumienie z krwawymi i dużymi pęcherzami, które wyglądały jak powierzchniowe oparzenia. Po upływie 4 tygodni zmiany te ustąpiły, z wyjątkiem kilku przypadków z drobnymi przebarwieniami (ACGIH 2001; Hezemans-Boer i in. 1988).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe u ludzi

W piśmiennictwie opisano bardzo wiele przypadków narażenia przewlekłego pracowników na bromometan o dużym stężeniu, jednakże w większości tych raportów nie ma danych dotyczących czasu narażenia i wielkości stężeń związku (IPCS 1995).

Do głównych objawów klinicznych toksyczności przewlekłej bromometanu należą przemijające objawy działania drażniącego na skórę i błony śluzowe górnych dróg oddechowych, a także objawy neurologiczne. *Kishi i in.* (1991) opisywali, że u pracowników narażonych na bromometan o stężeniu 58 mg/m^3 stwierdzono zapalenie nerwu wzrokowego.

Za narządy krytyczne podczas narażenia przewlekłego na bromometan uważa się: układ nerwowy, płuca, nabłonek węchowy, nerki, oczy i skórę (IPCS 1995).

Badania epidemiologiczne

Jedyne badania epidemiologiczne narażenia na bromometan zostały przeprowadzone za pomocą ankiet w Japonii (*Kishi i in.* 1991). Badaniami objęto 56 pracowników zatrudnionych przez okres od roku do 27 lat (średnio 7 lat) przy produkcji i dystrybucji bromometanu oraz 56 osób tworzących grupę kontrolną. Średnie stężenia bromometanu w ciągu ostatnich 10 lat mierzone 2 razy w roku wynosiły $12 \div 32 \text{ mg/m}^3$. Z analizy przeprowadzonych ankiet wynika, że u pracowników narażonych przewlekłe na bromometan wystąpiły objawy działania drażniącego: swędzenie skóry, pęcherze, obrzmienie i zaczerwienienie dłoni, wysuszenie i zrogowacenie skóry oraz wyciek z nosa. Ponadto obserwowano objawy ze strony układu nerwowego: otępienie, oszołomienie, zmęczenie, odrętwienie, zaburzenia czucia oraz osłabienie mięśni kończyn. Częstość występowania powyższych objawów u osób narażonych na bromometan różniła się statystycznie w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (*Kishi i in.* 1991).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych stężeń i dawek letalnych bromometanu dla różnych gatunków zwierząt przedstawiono w tabeli 1. Wartości medialnych stężeń letalnych dla szczurów i myszy dotyczą głównie narażenia inhalacyjnego. W zależności od czasu narażenia badanych zwierząt wartości stężeń są zróżnicowane, przy czym wartości LC_{50} mieszczą się w zakresie od 1575 mg/m^3 dla myszy do 3034 mg/m^3 dla szczurów.

Wartość LD_{50} dla szczurów po podaniu bromometanu drogą dożołądkową wynosi 214 mg/kg m.c. Zgodnie z kryteriami toksyczności bromometan można zaliczyć do grupy związków toksycznych.

Ze względu na fakt, iż bromometan jest gazem w temperaturze 4°C , większość badań toksyczności ostrej na zwierzętach doświadczalnych dotyczy głównie narażenia inhalacyjnego, a badania po narażeniu dożołądkowym mają mniejsze znaczenie.

Najmniejsze dawki letalne opublikowane w piśmiennictwie po dożołądkowym podaniu bromometanu wynoszą: dla królików $60 \div 65 \text{ mg/kg m.c.}$ (*Dudley, Neal* 1942) i dla szczurów 100 mg/kg m.c. (*Miller, Haggard* 1943). Według *Danse i in.* (1984) medialna dawka letalna (LD_{50}) po dożołądkowym podaniu bromometanu dla szczurów wynosi 214 mg/kg m.c. , natomiast po podaniu podskórnym – 135 mg/kg m.c. (*Tanaka i in.* 1988).

Badania toksyczności ostrej bromometanu po narażeniu inhalacyjnym przeprowadzono na różnych gatunkach zwierząt doświadczalnych z bardzo zróżnicowanymi czasami i wielkościami narażenia.

Tabela 1.

Wartości medialnych stężeń (dawek) letalnych bromometanu dla różnych gatunków zwierząt doświadczalnych

Gatunek Zwierząt	Droga narażenia	Wartość LC ₅₀ , mg/m ³ (czas narażenia)	Piśmiennictwo
Myszy	inhalacyjna	1575 (4 h)	<i>Yamano</i> 1991, cyt. za <i>IPCS</i> 1995
Myszy	inhalacyjna	1540 (2 h)	<i>Balander</i> i in. 1962
Myszy	inhalacyjna	4680 (1 h)	<i>Alexeeff</i> i in. 1985
Myszy	inhalacyjna	6600 (30 min)	<i>Bakhishev</i> 1973
Szczury	inhalacyjna	11000 (30 min)	<i>Bakhishev</i> 1973
Szczury	inhalacyjna	7300 (1 h)	<i>Zwart</i> 1988; <i>Zwart</i> i in. 1992, cyt. za <i>IPCS</i> 1995
Szczury	inhalacyjna	3034 (4 h)	<i>Kato</i> i in. 1986
Szczury	inhalacyjna	1175 (8 h)	<i>Honma</i> i in. 1985
Szczury	dożołądkowa	214 mg/kg.m.c (LD ₅₀)	<i>Danse</i> i in. 1984
Szczury	podskórnice	135mg/kg.m.c (LD ₅₀)	<i>Tanaka</i> i in. 1988
Świnki morskie	inhalacyjna	1170 (LC ₀ / 9 h)	<i>IPCS</i> 1995
Szczury	inhalacyjna	12 137 (LC ₀ / 15 min)	<i>IPCS</i> 1995
Króliki	inhalacyjna	24 993 (LC ₀ / 1 h)	<i>IPCS</i> 1995
Króliki	inhalacyjna	2000 (LC ₀ / 11 h)	<i>IPCS</i> 1995

LC₀ – najmniejsze stężenie letalne.

Wartość medialnego stężenia letalnego (LC₅₀) bromometanu dla szczurów (8 h) wynosi około 1178 mg/m³, natomiast dla myszy (1 h) 4680 mg/m³ (*Honma* i in. 1985). Do objawów poprzedzających padnięcie zwierząt (bez względu na wielkość stężenia bromometanu) należą: działanie drażniące na oczy i błonę śluzową nosa, zaburzenia koordynacji ruchowej oraz drżenia mięśniowe i drgawki. Narażanie myszy na bromometan o stężeniu poniżej 1720 mg/m³ przez 1 h nie powodowało widocznych objawów działania toksycznego bromometanu (*Alexeeff* i in. 1985).

Do głównych objawów ostrej toksyczności inhalacyjnej obserwowanych u wszystkich badanych zwierząt po narażeniu na bromometan należą: obrzęk płuc i odoskrzelowe zapalenie płuc połączone z niewydolnością oddechową (*Alexeeff* i in. 1985).

Po godzinnym inhalacyjnym narażeniu myszy na bromometan o stężeniach 2200 ÷ 2700 mg/m³ stwierdzono znamienne statystycznie spadek masy wątroby i płuc w porównaniu z wynikami badań osób z grup kontrolnych, natomiast po narażeniu na bromometan o stężeniu równym 3500 mg/m³ wykazano działanie toksyczne związku na nerki (uszkodzenie kanalików nerkowych). Po narażeniu inhalacyjnym zwierząt (myszy i szczury) na bromometan o stężeniu większym niż 3500 mg/m³ obserwowano, oprócz działania narządowego: zmiany w płucach, wątrobie i nerkach, także objawy neurologiczne: zaburzenia koordynacji ruchowej, drżenia mięśniowe, paraliż kończyn oraz drgawki (*Alexeeff* i in. 1985).

W badaniach na zwierzętach (szczury i myszy) bromometan wykazywał silne działanie drażniące na skórę, błonę śluzową nosa i oczy. *Irish* i in. (1940) wykazali działanie drażniące na oczy u szczurów narażonych jednorazowo inhalacyjnie na bromometan o stężeniu 10 000 mg/m³, u których stwierdzono obfite łzawienie. Podobny eksperyment przeprowadzili na myszach *Kalander* i *Polyak* (1962), którzy wykazali działanie silnie drażniące na oczy po narażeniu inhalacyjnym bromometanu o stężeniu 3200 mg/m³.

Po naniesieniu ciekłego bromometanu na skórę szczurów stwierdzono, że związek działa miejscowo cytotoksycznie, tj. wykazano zmiany morfologiczne w komórkach naskórka, fibroblastach i naczyniach krwionośnych (*Yamamoto* i in. 2000).

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących działania uczulającego bromometanu.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Ocenę skutków toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej bromometanu dla różnych gatunków zwierząt doświadczalnych narażanych drogą inhalacyjną i pokarmową przedstawiono w tabeli 2. i 3.

Na podstawie wyników badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej u szczurów i myszy po narażeniu drogą inhalacyjną stwierdzono, że bromometan działa toksycznie wielonarządowo, przede wszystkim na: mózg, nerki, nabłonek węchowy, serce, nadnercza, płuca, wątrobę i jądra (*Irish* i in. 1940; *Hurt* i in. 1987; *Eustis* i in. 1988), a także płuca (*Bond* i in. 1985; *Kato* i in. 1986; *Jaskot* i in. 1988). W większości opisanych eksperymentów zmiany histopatologiczne w badanych narządach były bardzo podobne, bez względu na czas narażania zwierząt.

W eksperymencie przeprowadzonym przez *Eustisa* i in. (1988) na myszach i szczurach obu płci narażanych przez 6 tygodni (6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu) na bromometan o stężeniu 622 mg/m³ stwierdzono zmiany histopatologiczne w takich narządach, jak: mózg – symetryczne zmiany martwicze w części grzbietowo bocznej kory mózgu, zmiany gąbczaste i proliferacyjne komórek glejowych, zmiany martwicze w jądrach podstawy i pnia mózgu; nerki – martwica kanalików nerkowych, zwłóknienie i szkliwienie śródmiąższowe kłębuszków nerkowych; jądra – zanik nabłonka plemnikotwórczego oraz cechy zahamowania spermatogenezy, występowanie komórek olbrzymich w kanalikach jądra; nabłonek węchowy – zwyrodnienie lub zanik nabłonka węchowego; serce – ogniska martwicy mięśnia sercowego, włóknienie mięśnia sercowego, nacieki z śródmiąższowych komórek wrzecionowatych; nadnercza – zmniejszenie liczby komórek X kory nadnerczy, wakuolizacja kory; wątroba – martwica pojedynczych komórek, stłuszczenie wątroby; grasica i śledziona – zanik tkanki limfatycznej (utkania limfatycznego). Podobne wyniki z badań 6-tygodniowych na szczurach narażanych na bromometan o różnych stężeniach (584 ÷ 1712 mg/m³) uzyskał *Kato* i in. (1986).

Oprócz wymienionych wcześniej objawów, u zwierząt doświadczalnych narażanych drogą inhalacyjną obserwowano także: zmniejszenie masy ciała i masy większości narządów oraz zmiany hematologiczne (Japanese Ministry of Labour 1992, cyt. za IPCS 1995). Zmiany zwyrodnieniowe w sercu, mózgu, metaplazja i zanik nabłonka węchowego u myszy i szczurów (czas narażania od 2 tygodni do 2 lat) wykazali także inni autorzy m.in.: *Kato* i in. 1986; *Reuzel* i in. 1991; NTP 1992. W eksperymencie 13-tygodniowym zmiany hematologiczne u szczurów wystąpiły już po narażeniu na bromometan o stężeniu 73 mg/m³ (Japanese Ministry of Labour 1992, cyt. za IPCS 1995).

Tabela 2.

Skutki podprzewlekłego i przewlekłego działania bromometanu na zwierzęta laboratoryjne

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne				
Szczur SPF Wistar: samce (6)	150 375 750	2 tygodnie (6 h/dz. 5 dni/tyg.)	≥ 150 mg/m ³ : zmniejszenie masy ciała i masy wątroby 750 mg/m ³ : przekrwienie płuc	NTP 1992
Szczur F344/DuCrj: samce (10), samice(10)	599 778 1011 1315 1712	2 tygodnie (6 h/dz. 5 dni/tyg.)	≥ 599 mg/m ³ : metaplasja nabłonka węchowego (samice) i zmniejszenie masy ciała ≥ 778 mg/m ³ : zmniejszenie masy ciała, wakuolizacja nadnerczy, zmiany degeneracyjne w sercu ≥ 1315 mg/m ³ : zwiększenie liczby padnięć zwierząt; 1712 mg/m ³ : płuca – przekrwienie i krwawe wybroczyny; wątroba – martwica i stłuszczenie; nerki – martwica kanalików nerkowych	Japanese Ministry of Labour 1992, cyt. za IPCS 1995
Szczur SPF Wistar: samce (6), samice (6)	70 200 600	1 tydzień; 2 i 3 tygodnie (6 h/dz., 5 dni/tyg.); 4 tygodnie (6 h/dz., 7 dni/tyg.)	70 mg/m ³ brak zmian (NOAEL) ≥ 200 mg/m ³ istotne zmniejszenie masy ciała 600 mg/m ³ : wzrost padnięć zwierząt, histopatologiczne zmiany w mięśniu sercowym i w płucach	NTP 1992
Szczur Sprague-Dawley: samce (10 ÷ 12)	584 778 1167 1556	6 tygodni (4 h/dz., 5 dni/tyg.)	≥ 584 mg/m ³ : zmniejszenie masy nadnerczy, zmiany zwyrodnieniowe w sercu ≥ 778 mg/m ³ : istotne zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie masy serca (niezależnie od dawki) i wątroby; ≥ 1167 mg/m ³ : zmniejszenie masy jąder i zmiany degeneracyjne w jądrach 1556 mg/m ³ : zmiany histopatologiczne w mózgu i nerkach, zmniejszenie masy śledziony	Kato i in.1986
Szczur Wistar: samce (10), samice (10)	4 25 166	13 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	166 mg/m ³ : niewielkie zmiany histopatologiczne w wątrobie 25 mg/m ³ NOAEL	Wilmer i in. 1983, cyt. za IPCS 1995

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur F3344/N: samce (18), samice (18)	117 234 467	13 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	117 mg/m ³ brak zmian (NOAEL) ≥ 234 mg/m ³ : samice – zmniejszenie masy ciała 467 mg/m ³ : zmniejszenie masy ciała, obniżone parametry hematologiczne, tj: Hct i Hb; spadek liczby erytrocytów RBC; dysplazja nabłonka węchowego z obecnością cyst	<i>Haber i in.</i> 1985, cyt. za IPCS 1995
Szczur: samce (10), samice (10)	29 73 183 455 1140	13 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	29 mg/m ³ brak zmian (NOAEL) ≥ 73 mg/m ³ : zmiany w parametrach biochemicznych we krwi > 455 mg/m ³ : zmniejszenie masy ciała, zmiany parametrów hematologicznych we krwi (wzrost: Hct, Hb, MCV i liczby płytek) 1140 mg/m ³ : mózg – martwica i zmiany zwyrodnieniowe z cechami zaniku kory mózgu; grasica – zanik; nerki – martwica, zmiany o cechach martwicy obejmujące kanaliki nerkowe; jądra – zanik; układ oddechowy – obrzęk płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, martwica nabłonka węchowego nosa; nadnercza – wakuolizacja; serce – zmiany zwyrodnieniowe	Japanese Ministry of Labour 199, cyt. za IPCS 1995
Szczur Wistar: samce (90), samice (80)	12 117 350	29 miesięcy (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	≥ 12 mg/m ³ : nieznaczne zmiany w nabłonku węchowym (NOAEL) ≥ 117 mg/m ³ : martwica i metaplasja nabłonka węchowego 350 mg/m ³ : zmniejszenie masy ciała; zmniejszenie masy mózgu; serce – zmiany degeneracyjne i zakrzepy; zmiany zwyrodnieniowe w przelyku i przedzoiadku oraz przebarwienia	<i>Dreefvan der Meulen i in.</i> 1989, cyt. za IPCS 1995
Szczur F344/DuCr: samce (50), samice (50)	16 78 389	2 lata (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	≥ 16 mg/m ³ samce: jama nosowa – cechy zapalenia poglębiające się po kolejnym narażeniu ≥ 78 mg/m ³ samce: białkomocz 389 mg/m ³ : znamienne zmniejszenie masy ciała, zmiany parametrów hematologicznych i biochemicznych we krwi i w moczu; martwica i metaplasja nabłonka węchowego NOAEL samce: < 16 mg/m ³	Japanese Ministry of Labour 1992, cyt. za IPCS 1995

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1: samce (10), samice (10)	47 97 195 389 778	2 tygodnie (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	778 mg/m ³ wzrost padnięć zwierząt u samic i samców	NTP 1992
Myszy Crj:BDF1: samce (10), samice (10)	467 599 778 1011 1315 1712	2 tygodnie (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	≥ 467 mg/m ³ : wzrost padnięć zwierząt; zmniejszenie masy ciała; zmiany histopatologiczne w mózgu, nerkach, sercu, nadnerczach, grasicy samice: wzrost MCV, wzrost białka w moczu	Japanese Ministry of Labour 1992, cyt. za IPCS 1995
Myszy B6C3F1: samce(15), samice(15)	622	6 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	letarg (śpiączka), drżenia mięśniowe, zmniejszenie masy: płuc, serca, grasicy i wątroby; zmiany hematologiczne (zmniejszona liczba erytrocytów i u samic zwiększenie liczby białych krwinek); zmiany zwyrodnieniowe w narządach: mózg – symetryczne zmiany martwicze w części grzbietowo bocznej kory mózgu; zmiany gąbczaste i proliferacyjne komórek glejowych	Eustis i in. 1988
Myszy B6C3F1: samce (15) samice (15)	622	6 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	zmiany martwicze w jądrach podstawy i pnia mózgu; nerki – martwica kanalików nerkowych; zwłóknienie i szkliwienie śródmiąższowe kłębuszków nerkowych; jądra – zanik nabłonka plemnikotwórczego oraz cechy zahamowania spermatogenezy; występowanie komórek olbrzymich w kanalikach jądra; nabłonek węchowy – zwyrodnienie lub zanik nabłonka węchowego; serce – ogniska martwicy mięśnia sercowego; włóknienie mięśnia sercowego; nacieki z śródmiąższowych komórek wrzecionowatych; nadnercza – zmniejszenie liczby komórek X kory nadnerczy; wakuolizacja kory; wątroba – martwica pojedynczych komórek, stłuszczenie wątroby; grasica i śledziona – zanik tkanki limfatycznej (utkania limfatycznego)	Eustis i in. 1988

cd. tab.2.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1: samce (18÷30), samice (18÷30)	39 78 156 311 467	13 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	156 mg/m ³ : (samce) zmiany hematologiczne (wzrost liczby erytrocytów; obniżony poziom Hb; zmniejszona wartość MCV) 467 mg/m ³ : wzrost padnięć zwierząt; istotne zmniejszenie masy ciała, krzyżowanie tylnych łap i drżenie łap przednich; wartość NOAEL 78 mg/m ³	NTP 1992
Myszy Crj:BDF1: samce (10), samice (10)	29 58 117 234	13 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	234 mg/m ³ : zmniejszenie masy ciała; samice – wzrost MCV i wzrost białka w moczu	Japanese Ministry of Labour 1992, cyt. za IPCS 1995
Myszy B6C3F1: samce (86), samice (86)	39 128 389	2 lata (6 h/dz., 5 dni/tyg.) (sekcja po 6. i 15 mies.)	389 mg/m ³ : wzrost padnięć zwierząt po 20 tygodniach, zmniejszenie masy ciała; zmniejszenie masy grasicy; zmiany w mózgu, kościach, sercu i jamie nosowej, a także zmiany behawioralne, drżenia mięśniowe i paraliż tylnych łap	NTP 1992
Myszy Crj:BDF1: samce (50), samice (50)	16 62 250	2 lata (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	250 mg/m ³ : zmniejszenie masy ciała, zmiany biochemiczne we krwi, mózg – zanik kory mózgu	Japanese Ministry of Labour 1992, cyt. za IPCS 1995
Podanie dożołądkowe				
Szczur Wistar: samce (10), samice (10)	0,4 2 10 50	13 tygodni 5 dni/tyg. zgłębnikiem	> 10 mg/kg mc: zmiany proliferacyjne błony śluzowej przedżołądka; 50 mg/kg mc: przypadki raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego (13/20) poprzedzone zmianami zapalnymi i hiperplazją, zmiany parametrów hematologicznych; wartość NOAEL 2 mg/kg m.c.	Danse i in. 1984
Szczur F344: samce (60), samice (60)	3 7	2 lata w paszy	7 mg/kg m.c.: zmniejszenie masy ciała; wartość NOAEL 3 mg/kg m.c.	Mitsumori i in. 1990
Pies rasy Beagle: samce (3), samice (1)	0,06/0,07 0,13/0,12 0,28/0,27 samce/ samice	rok w paszy	wartość NOAEL 0,28 mg/ kg m.c.	Wilson i in. 1998

Tabela 3.

Wartości progowe bromometanu wyznaczone w badaniach

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³ ; dawka, mg/kg m.c.	Czas narażania, droga podania	Objawy działania toksycznego	Wartość NOA-EL	Piśmiennictwo
Szczur Wistar (samce i samice)	73 mg/m ³ 166 mg/m ³	13 tygodni, inhalacyjna	nieznaczne odchylenia parametrów biochemicznych we krwi; niewielkie zmiany histopatologiczne w wątrobie	28 mg/m ³ 25 mg/m ³	<i>Wilmer i in.</i> 1983 Japanese Ministry of Labour 1992, cyt. za IPCS 1995
Mysz B6C3F1 (samce i samice)	156 mg/m ³	13 tygodni, inhalacyjna	samce: zmiany parametrów hematologicznych we krwi	78 mg/m ³	NTP 1992
Szczur Wistar (samce i samice)	117 mg/m ³	29 miesięcy, inhalacyjna	nieznaczne zmiany w nabłonku węchowym (bez cech metaplastji)	12 mg/m ³	<i>Dreef van der Meulen i in.</i> 1989, cyt. za IPCS 1995
Szczur Wistar (samce i samice)	16 mg/m ³	2 lata, inhalacyjna	samce: cechy zapalenia w obrębie jamy nosowej	16 mg/m ³	Japanese Ministry of Labour 1992, cyt. za IPCS 1995
Szczur Wistar (samce i samice)	10 mg/kg m.c.	13 tygodni, pokarmowa	zmiany proliferacyjne błony śluzowej przedżołądka	2 mg/kg m.c.	<i>Danse i in.</i> 1984
Szczur Wistar (samce i samice)	7 mg/kg m.c.	2 lata, pokarmowa	zmniejszenie masy ciała	3 mg/kg m.c.	<i>Mitsumori i in.</i> 1990

Za najmniejsze stężenie (NOAEL) bromometanu, które nie powodowało pojawienia się cech metaplastji nabłonka węchowego u szczurów (obu płci) narażanych inhalacyjnie przez 2 lata, przyjęto stężenie 16 mg/m³ (Japanese Ministry of Labour 1992, cyt. za IPCS 1995). Bromometan po narażeniu drogą inhalacyjną wykazuje, oprócz wcześniej wymienionych objawów działania narządowego, także działanie neurotoksyczne u zwierząt doświadczalnych (głównie u królików). W badaniach przeprowadzonych przez *Russo i in.* (1984) na królikach (samcach New Zeland) narażanych na bromometan (7,5 h/dzień/4 dni/tydzień) o stężeniu 103 mg/m³ przez 8 miesięcy lub o stężeniu 253 mg/m³ przez 6 miesięcy (*Anger i in.* 1981) wykazano odchylenia w testach neurobehawioralnych. Autorzy tego eksperymentu stwierdzili u królików m.in. zwolnienie prędkości przewodzenia w nerwach kulszowym i łokciowym, a także zwiększenie siły odruchu mrugania. Nie zaobserwowano natomiast innych objawów działania toksycznego bromometanu.

W piśmiennictwie opisano także badania toksyczności podprzewlekłej (13 tygodni) i przewlekłej (rok lub 2 lata) bromometanu u zwierząt doświadczalnych (szczury, psy) po narażeniu drogą pokarmową. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że główne objawy działania toksycznego bromometanu były związane z drogą narażenia. Danse i in. (1984) w 13-tygodniowym eksperymencie wykazali, że u szczurów narażanych na bromometan o dawce ≥ 10 mg/kg m.c. obserwowano jedynie zmiany proliferacyjne i zwyrodnieniowe nabłonka przedłożądka.

Na podstawie wyników badań tygodniowych przeprowadzonych na szczurach po narażeniu pokarmowym za najmniejszą dawkę bromometanu, po której nie wykazano zmian proliferacyjnych w nabłonku błony śluzowej przedłożądka, przyjęto dawkę równą 2 mg/kg m.c. (IPCS 1995).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Bromometan działa mutagennie i genotoksycznie zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro* (Bolt, Gansewendt 1993; IPCS 1995).

Aktywność mutagenną bromometanu wyrażoną wzrostem częstości spontanicznych mutacji powrotnych badano na szczepach testowych *Salmonella typhimurium*: TA 100, TA 98, TA 1535, TA 1537 i TA 1535/pSk 1002 z dodatkiem aktywatora frakcji S9 wątroby szczura lub bez niego. We wszystkich tych testach otrzymany wynik był pozytywny (Moriya i in. 1983; Kramers i in. 1985a). Związek wywoływał także mutacje postępowe w testach bakteryjnych na *Klebsiella pneumoniae* oraz na komórkach szpiku kostnego myszy (Kramers i in. 1985a).

W eksperymentach *in vivo* w tygodniowym narażeniu inhalacyjnym *Drosophila melanogaster* przez 6 h/dzień/5 dni/tydzień na bromometan o stężeniach $150 \div 487$ mg/m³ stwierdzono wzrost przypadków recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią (Kramers i in. 1985b), przy czym skutku takiego nie wykazano w zakresie stężeń $272 \div 750$ mg/m³ bromometanu po narażeniu jednorazowym (McGregor 1981).

Bromometan powodował wzrost częstości występowania wymiany chromatyd siostrzanych i aberracji chromosomowych zarówno w warunkach *in vitro* (z wykorzystaniem m.in. komórek jajnika chomika chińskiego oraz limfocytów ludzkich (Tucker i in. 1985, cyt. za IPCS 1995; Garry i in. 1990; NTP 1992), jak i *in vivo* w komórkach szpiku kostnego myszy (B6C3F₁) po inhalacyjnym narażeniu przez 12 tygodni (6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu) na bromometan o stężeniu 778 mg/m³. W badaniach tych (*in vivo*) nie stwierdzono natomiast dominujących mutacji letalnych (McGregor 1981).

Po narażeniu inhalacyjnym lub pokarmowym bromometan tworzy wiązania kowalencyjne (*in vivo*) z DNA u szczurów i myszy (Gansewendt i in. 1991).

Z przedstawionych danych wynika, że bromometan wykazuje działanie mutagenne i genotoksyczne zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro*.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze bromometanu badano na różnych gatunkach zwierząt doświadczalnych (myszy, szczury i psy Beagle) po narażeniu drogą pokarmową i inhalacyjną.

Z doświadczeń przeprowadzonych przez różnych autorów na szczurach (samce i samice), którym przez 90 dni podawano drogą pokarmową (sondą dożołądkową w oleju) bromometan w dawkach: 0,4; 2; 10 lub 50 mg/kg m.c., wynika, że u szczurów narażonych na

bromometan w małych dawkach ($0,4 \div 10$ mg/kg m.c.) w badaniu pośmiertnym wykazano zmiany histopatologiczne w obrębie przedłożądka. U wszystkich badanych zwierząt stwierdzono, bez względu na podaną dawkę: zapalenie i przerost akantotyczny nabłonka przedłożądka, a także włóknienie z cechami zrogowacenia błony śluzowej. W przedłożądku badanych zwierząt wykazano natomiast liczne owrzodzenia, rozrost rzekomo nowotworowy pod postacią hyperkeratozy i akantozy (rozrost komórek kolczystych) oraz tworzenie się śródściennych gniazd nabłonkowych, martwicy i złuszczeń, nie stwierdzono jednak przypadków raka (Daise i in. 1984; Boorman i in. 1986; Hubbs, Harrington 1986).

W innych badaniach toksyczności przewlekłej przeprowadzanych przez 2 lata na szczurach i myszach obu płci (Mitsumori i in. 1990) lub przez rok na psach Beagle obu płci (Wilson i in. 1998) narażanych na bromometan drogą pokarmową (w paszy lub karmie fumi-gowanej) nie stwierdzono działania kancerogennego związku.

Brak działania rakotwórczego bromometanu stwierdzono także w badaniach na myszach (obu płci) narażanych inhalacyjnie przez 2 lata na bromometan o stężeniach: 39; 128 i 389 mg/m³ (NTP 1992).

Według IARC bromometan należy do grupy 3., a wg EPA do grupy D, natomiast w ACGIH zakwalifikowano ten związek do grupy A4.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Zdolności reprodukcyjne zwierząt doświadczalnych narażanych inhalacyjnie na bromometan badano na myszach i szczurach obu płci. Na podstawie otrzymanych danych (tab. 4) wynika, że bromometan wykazuje u samców (zarówno u myszy, jak i u szczurów) działanie hamujące procesy spermatogenezy. Eustis i in. (1988) wykazali, że u samców szczurów i myszy narażanych inhalacyjnie na bromometan o stężeniu 622 mg/m³ wystąpiły istotne zmiany zwyrodnieniowe w gonadach obejmujące zwyrodnienie (z cechami martwicy) nabłonka kanalików nasiennych, a także częściowy zanik jąder. W świetle kanalików nasiennych występowały liczne spermatoblasty, komórki olbrzymie oraz martwe spermatocyty (Eustis i in. 1988). Podobne wyniki badań wskazujące na hamujące działanie bromometanu na spermatogenezę u myszy i szczurów uzyskali Kato i in. (1986) oraz Morrissey i in. (1988).

Inhalacyjne narażenie przez 13 tygodni szczurów na bromometan o stężeniach powyżej 117 mg/m³ i myszy powyżej 39 mg/m³ wykazało u samców obu płci: znamienne statystycznie w porównaniu do zwierząt z grup kontrolnych zmniejszenie masy jąder, zmniejszenie masy najądrza, zmniejszoną ruchliwość plemników, zmniejszoną gęstość nasienia i zwiększony odsetek martwych lub nieprawidłowych plemników. Natomiast u samic obu gatunków, u których badano: częstotliwość zapłodnień (ciąż), liczbę ciałek żółtych na ciążę i odsetek martwych płodów, nie stwierdzono żadnych anomalii i nieprawidłowości (McGregor 1981).

Wykazano, na podstawie wyników 8-miesięcznych badań dwupokoleniowych przeprowadzonych przez American Biogenics Corporations (1986) na szczurach obu płci narażanych inhalacyjnie, że bromometan o stężeniu 350 mg/m³ powodował istotne zmiany masy narządów pokolenia rodziców (zmniejszenie masy ciała, wzrost masy wątroby oraz zmniejszenie masy mózgu), natomiast o stężeniu ≥ 117 mg/m³ również zmniejszenie masy ciała u osesków. Ponadto stwierdzono, że po narażeniu na bromometan o stężeniu 350 mg/m³, nastąpiło istotne zwiększenie padnięć osesków (F_{1a}) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (American Biogenics Corporations 1986, cyt. za IPCS 1995).

Tabela 4.

Wpływ bromometanu na rozrodczość zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne				
Szczur (samce) Mysz (samce)	622	6 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	u obu gatunków (szczury > myszy) stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku kanalików nasiennych i zanik jąder; w świetle kanalików wykazano obecność spermatoblastów oraz komórek olbrzymich	<i>Eustis i in.</i> 1988
Szczur (samce)	584 778 1167 1556	11 tygodni (4 h/dz., 5 dni/tyg.) 6 tygodni (4 h/dz., 5 dni/tyg.)	≥ 584 mg/m ³ h: histopatologiczne zmiany w nerkach, sercu i śledzionie ≥ 1167 mg/m ³ : działanie na nabłonek plemnikotwórczy, komórki olbrzymie w świetle kanalików jądra i nagromadzenie martwych spermatocytów; zmniejszenie masy jąder	<i>Kato i in.</i> 1986
Szczur F344 (samce i samice)	117 233 467	13 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	≥ 117 mg/m ³ : samce – zmniejszenie masy ciała i ogona najądrza; wzrost masy jąder; zmniejszona ruchliwość plemników; nie stwierdzono anomalii u samic	<i>Morrissey i in.</i> 1988
Szczur F344 (samce)	778	5 dni 6 h/dz.	obniżony poziom testosteronu w surowicy i niebiałkowych grup sulfhydrylowych w wątrobie i jądrach	<i>Hurt, Working</i> 1988
Szczur CD Sprague-Dawley Mysz B6C3F1 (samce i samice)	78 272	5 dni 7 h/dz.	u samców obu gatunków nie wykazano zmian w liczbie ruchliwości i kształcie plemników; u samic nie stwierdzono zmian w liczbie ciałek, procencie przedwczesnych śmierci płodów	<i>McGregor</i> 1981
Szczur CD Sprague-Dawley (samce i samice)	12 117 350	8 miesięcy (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	badania przeprowadzono na dwóch pokoleniach (F ₀ , F ₁ , F ₂): 350 mg/m ³ : istotny wzrost masy wątroby (F ₀), u samców – spadek masy ciała (F ₀ , F ₁ f), zmniejszenie masy mózgu (F ₀ , F ₁ m+f) > 117 mg/m ³ zmniejszenie masy ciała osesków (F ₁ a, F ₂ a, F ₂ b) 350 mg/m ³ : zmniejszona przeżywalność osesków (F ₁ a) i zmniejszony indeks płodności u samic (F ₂ a)	American Biogenics Corporation 1986, cyt. za IPCS 1995
Mysz B6C3F1 (samce i samice)	39 156 467	13 tygodni (6 h/dz., 5 dni/tyg.)	> 39 mg/m ³ : u samców stwierdzono wzrost najądrzy i jąder, zmniejszoną gęstość nasienia, zwiększony procent nieprawidłowych i zniekształconych plemników	<i>Morrissey i in.</i> 1988

Działanie embriotoksyczne i teratogenne bromometanu na zwierzęta doświadczalne (szczury i króliki) badano po narażeniu drogą inhalacyjną i pokarmową (tab. 5).

Tabela 5.

Ocena działania embriotoksycznego i teratogennego bromometanu u zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³ ; dawka, mg/kg m.c.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur Wistar (samice)	inhalacyjnie 78 272	3 tygodnie (7 h/dz) przed łączeniem w pary + 1 dzień między 1. a 19. dniem ciąży	brak toksyczności u matek i płodów, brak zmian liczebności płodów, liczby resorpcji płodów i ich masy, brak wzrostu liczby wad rozwojowych	<i>Sikov i in.</i> 1981, cyt. za IPCS 1995
Królik New Zeland (samice)	inhalacyjnie 78 272	od 1. dnia po sztucznym zapłodnieniu do 24. dnia ciąży (7 h/dz., 5 dni/tyg.) narażenie przerwano po 15 dniach	78 mg/m ³ : nie stwierdzono działania toksycznego dla matek; sekcję wykonano w 30. dniu ciąży; nie stwierdzono efektów embriotoksycznych i teratogennych duża liczba padnięć ciężarnych samic; nie oceniano efektów embriotoksycznych i teratogennych	<i>Sikov i in.</i> 1981, cyt. za IPCS 1995
Królik New Zeland (samice zapłodnione)	inhalacyjnie 78 156 311	od 7. do 19. dnia ciąży 6 h/dz., badania sekcyjne wykonano w 28. dniu ciąży	311 mg/m ³ : u matek stwierdzono – zmniejszenie masy ciała, objawy podobne do śpiączki, ataksję, prawostronne skrzywienie głowy i boczne układanie ciała; w badaniu sekcyjnym wykazano zmiany histopatologiczne w mózgu obejmujące – rozległe ogniska zapalne, obustronną symetryczną martwicę i gąbczastość śródmózgowia; u płodów stwierdzono – zmniejszenie masy ciała płodów, zrośnięte żebra oraz wady rozwojowe – brak pęcherza i brak płata ogoniastego płuca	<i>Breslin i in.</i> 1990, cyt. za IPCS 1995
Szczur (samice ciężarne)	dożołądkowo (mg/kg m.c.) 0,5 5 25 50	od 5. do 20. dnia ciąży	≥ 25 mg/kg m.c.: objawy toksyczności dla matek, po dawce 50 mg/kg m.c.: całkowita resorpcja embrionów, a po dawce 25 mg/kg: brak wzrostu liczby wad rozwojowych	<i>Peters i in.</i> 1982, cyt. za IPCS 1995

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³ ; dawka, mg/kg m.c.	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur Crj:CD (samice ciężarne)	dożołądkowo (mg/kg m.c.) 3 10 30	od 6. do 15. dnia ciąży; sekcje wykono- nano w 20. dniu ciąży	po dawce 30 mg/kg m.c. stwierdzono: zmniejszenie masy ciała matek i w badaniach histopatologicznych zmiany nadżerkowe w żołądku; u płodów nie stwierdzono efektów emriotoksycznych i teratogennych	<i>Kaneda i in.</i> 1998
Królik Kbl:JW (samice zapłodnione)	dożołądkowo (mg/kg m.c.) 1 3 10	od 6. do 18. dnia ciąży; sekcję wykono- nano w 27. dniu ciąży	po dawce 10 mg/kg m.c.: zmniejszenie masy ciała matek i w badaniach histopatologicznych zmiany nadżerkowe w żołądku; u płodów nie stwierdzono efektów emriotoksycznych i teratogennych	<i>Kaneda i in.</i> 1998

W badaniach *Petersa i in.* (1982) stwierdzono, że po podaniu ciężarnym samicom szczurów bromometanu w dawce 50 mg/kg m.c. drogą dożołądkową nastąpiła całkowita resorpcja płodów. Skutku takiego nie obserwowano natomiast po dawce 25 mg/kg m.c. bromometanu, pomimo wyraźnych oznak działania toksycznego związku dla ciężarnych matek (*Peters i in.* 1982, cyt. za IPCS 1995).

Embriotoksyczność i działanie teratogenne bromometanu po narażeniu inhalacyjnym u zapłodnionych samic królika (New Zeland) badali *Breslin i in.* (1990). Autorzy tego eksperymentu stwierdzili, że związek o stężeniu 311 mg/m³ powodował istotny w porównaniu z grupami kontrolnymi wzrost występowania wad rozwojowych u płodów (brak pęcherza i płata ogoniastego płuca), a także istotne zmniejszenie masy ciała płodów. Autorzy tych badań stwierdzili ponadto, iż narażenie na bromometan o tym stężeniu jest bardzo toksyczne dla ciężarnych matek, u których obserwowano: istotne zmniejszenie masy ciała, objawy podobne do letargu (śpiączka), ataksję, prawostronny skręt głowy i boczne ułożenie ciała. Natomiast w badaniach sekcyjnych u narażanych samic stwierdzono zmiany histopatologiczne w mózgu – rozległe ogniska zapalne kory mózgu i obustronną symetryczną martwicę z cechami gąbczastości śródmózgowia (*Breslin i in.* 1990, cyt. za IPCS 1995).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczanie

Z eksperymentów przeprowadzonych na ochotnikach i zwierzętach doświadczalnych (szczurach i psach) wynika, że bromometan łatwo wchłania się w płucach, a jego retencja wynosi około 50% (*Andersen i in.* 1980; *Medinsky i in.* 1985; *Raabe* 1986; 1988, cyt. za IPCS 1995).

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań inhalacyjnych na szczurach samcach (F344), które przez 6 h narażano przez nos jednorazowo na pary BM-¹⁴C o stężeniach: 4,75; 28,5; 541,5 i 988 mg/m³ wynika, że retencja związku w płucach dla bromometanu o dwóch najmniejszych stężeniach wynosiła około 48%. W przypadku większych stężeń reten-

cja ulegała zmniejszeniu (odpowiednio 37 i 27%), co wskazuje na wysycenie procesów wchłaniania drogą wziewną (*Medinsky i in.* 1985). Związek łatwo wchłania się także przez skórę zarówno u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych. U pracowników wykonujących odymianie pomieszczenia wykazano zwiększenie stężenia bromometanu w osoczu (*Iwasaki i in.* 1989).

Nie ma danych ilościowych dotyczących wchłaniania bromometanu przez skórę. Po wchłonięciu do organizmu bromometan ulega szybkiej dystrybucji narządowej oraz tkankowej i równie szybkim przemianom ustrojowym. W czasie narażenia inhalacyjnego już po 1 h osiąga maksymalne stężenie w większości narządów i tkanek, głównie w tkance tłuszczowej, wątrobie, płucach oraz w nerkach i utrzymuje się praktycznie na takim samym poziomie przez 8 h ciągłego narażenia (*Bond i in.* 1985; *Honma i in.* 1985; *Jaskot i in.* 1988).

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm i wydalanie bromometanu badano na szczurach samcach F-344 narażanych przez nos na pary $\text{BM-}^{14}\text{C}$ o stężeniu 35 mg/m^3 przez 6 h. Wydalanie węgla ^{14}C z moczem, kałem i powietrzem wydychanym, a także w tkankach mierzono przez 65 h po zakończeniu inhalacji (*Bond i in.* 1985). Główną drogą wydalania znacznika było powietrze wydychane (około 48% całkowitej ilości wchłoniętej $^{14}\text{CO}_2$). Wydalanie $^{14}\text{CO}_2$ miało charakter dwufazowy. W pierwszej fazie wydaliło się około 85% całkowitego $^{14}\text{CO}_2$ ($t_{1/2} = 3,9 \text{ h}$), natomiast w drugiej fazie pozostałe 15% ($t_{1/2} = 11,4 \text{ h}$). Okresy połowicznego półtrwania ($t_{1/2}$) ^{14}C dla moczu i kału wynosiły odpowiednio: 9,6 i 16,1 h. Z moczem wydaliło się około 23%, natomiast z kałem około 2% wchłoniętej dawki znacznika. Łącznie po 65 h wydaliło się około 75% znacznika, natomiast pozostałe 25% pozostało w ustroju. Największe stężenia węgla ^{14}C po rozpoczęciu inhalacji wykazano w płucach, nadnerczach, nerkach, wątrobie i małżowinach sitowych nabłonka węchowego nosa. Po zakończonym narażeniu 17% wchłoniętego ^{14}C pozostało w wątrobie. Jedynie 10% znacznika w tkankach zidentyfikowano jako niezmienny związek (*Bond i in.* 1985).

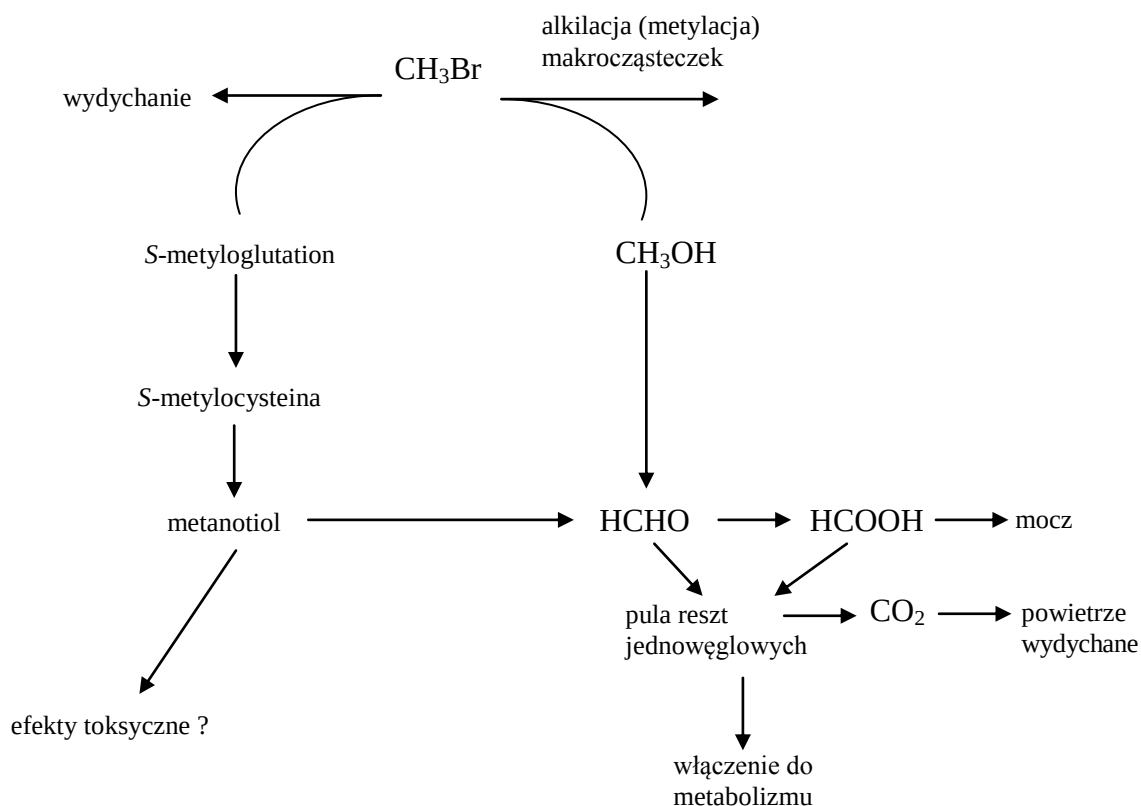
W badaniach *in vitro* wykazano, że bromometan ulega w cytozolu erytrocytów ludzkich spontanicznemu, nieenzymatycznemu sprzęganiu z glutationem, tworząc S-metyloglutation. W tym eksperymencie zbadano również sprzęganie z udziałem erytrocytarnej S-transferazy glutationu. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że istnieją duże różnice międzyosobnicze w metabolizmie bromometanu u ludzi, co jest najprawdopodobniej związane z polimorfizmem genetycznym genu kodującego izoenzym GSTT1. Stwierdzono, że u osób zawodowo narażonych na bromometan, u których nie występuje GSTT1 (genotyp GSTT1 null), metabolizm przebiega innym torem, co jest związane z brakiem sprzęgania z GSH (*Gansewendt i in.* 1991; *IPCS* 1995). Brak tego enzymu wykazano u pewnej części badanej populacji (*Hallier i in.* 1990).

W badaniach przeprowadzonych przez *Honma i in.* (1985) na szczurach narażanych jednorazowo na bromometan (8 h) o stężeniach: 250; 500 i 750 mg/m^3 wykazano, że bromometan ulegał przemianie do metanolu. Po narażeniu na bromometan o stężeniu największym (750 mg/m^3) stężenie metanolu we krwi wynosiło 22 mg/l . Autorzy tych badań stwierdzili, że obserwowane w badaniach toksyczności ostrej objawy działania neurotoksycznego bromometanu nie mogły być więc spowodowane działaniem powstałego metanolu (*Honma i in.* 1985).

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie innych danych dotyczących zidentyfikowanych metabolitów bromometanu, a jego metabolizm nie został jeszcze w pełni wyjaśniony.

Przez analogię do chlorku i jodku metylu *Kornbrust i Bus* (1982) oraz *Bolt i Gansewendt* (1993) zaproponowali wspólny schemat metabolizmu halogenków metylu (rys.1). Jak przedstawiono na rysunku 1., metabolizm bromometanu przebiega trójtorowo. Część bromometanu zostaje trwale związana z makrocząsteczkami w procesach alkilacji. Drugi tor przemiany, przy udziale cytochromu P-450 (2E1), prowadzi do powstania formaldehydu, a następnie kwasu mrówkowego wydalonego z moczem. Zarówno kwas mrówkowy, jak i formaldehyd ulegają dalszej przemianie do ditlenku węgla usuwanego z powietrzem wydychanym.

Trzeci tor przemiany przy udziale *S*-transferazy glutationu prowadzi do powstania *S*-metyloglutationu, a następnie *S*-metylocysteiny i metanotiolu. Ten ostatni metabolit charakteryzuje się dużą toksycznością, ale może również ulegać przemianie do formaldehydu i kwasu mrówkowego (Kornbrust, Bus 1982; Bolt, Gansewendt 1993).



Rys. 1. Schemat metabolizmu bromometanu (Kornbrust, Bus 1982; Bolt, Gansewendt 1993)

W moczu osób narażonych na bromometan wykazano niewielkie ilości bromków, dla których okres połowicznego wydalenia wynosi około 5 dni (Honma i in. 1985). U ludzi narażonych zawodowo na bromek metylu zalecany jest pomiar bromometanu we krwi lub moczu (Tanaka i in. 1991), chociaż korelacja stężenia bromometanu we krwi z wielkością narażenia jest niewielka (IPCS 1995). Fakt, że nie ma korelacji między stężeniem bromometanu w powietrzu a objawami neurologicznymi wynikającymi z zatrucia powoduje, że ocena znaczenia wyników pomiarów we krwi jest bardzo trudna (Verberk i in. 1979). Opisano przypadek śmiertelny człowieka, u którego stężenie bromometanu wynosiło 30 mg/l, podczas gdy u innych ludzi stężenia powyżej 200 mg/l nie były śmiertelne (Hustinx i in. 1993). Natomiast z innych raportów wynika, (IPCS 1995) że stężenia bromometanu w moczu ludzi zawodowo narażonych przy fumigacji były porównywalne z poziomami w grupie z populacji generalnej (około 5 mg/l).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Bromometan jest czynnikiem metylującym. W różnych biologicznych układach *in vitro* i *in vivo* wykazano jego działanie metylujące na różnego typu makrocząsteczki (białka, DNA), które w konsekwencji prowadzi do skutków mutagennych i genotoksycznych.

Najważniejszym skutkiem działania układowego bromometanu u ludzi jest neurotoksyczność. Wprawdzie mechanizm toksycznego działania bromometanu nie został dotąd jedno-

znacznie wyjaśniony, uważa się, że podstawową rolę odgrywa w nim inhibicja układów enzymatycznych przez metylowanie grup sulfhydrylowych i zmniejszenie stężenia glutationu. Bardzo istotne znaczenie w tych przemianach odgrywa także polimorfizm genetyczny S-transferazy glutationu (hGSTT1-1), który w konsekwencji wpływa na powszechne indywidualne zróżnicowanie skutków neurotoksycznych obserwowanych u ludzi. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że duże różnice międzyosobnicze w metabolizmie bromometanu u ludzi są związane z polimorfizmem genetycznym genu kodującego izoenzym GSTT1. Stwierdzono, że u osób zawodowo narażonych na bromometan, u których występuje brak GSTT1 (genotyp GSTT1 null), metabolizm przebiega innym torem, co jest związane z brakiem sprzęgania z GSH (Gansewendt i in. 1993; IPCS 1995).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na ten temat.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W piśmiennictwie opisano wiele przypadków zatruc ostrych bromometanem u ludzi (narażenie zawodowe podczas fumigacji zarówno gazowym, jak i ciekłym bromometanem). Najbardziej niebezpieczne dla życia objawy działania toksycznego bromometanu u osób narażonych zawodowo obserwowano, gdy narażenie dotyczyło związku o dużych stężeniach (około 33 000 mg/m³), natomiast objawy o mniejszym stopniu nasilenia obserwowano, gdy stężenie bromometanu wynosiło 390 ÷ 1950 mg/m³ (Patty's ... 2001).

Śmiertelne zatrucia ludzi bromometanem dotyczą głównie narażenia na związek o dużych stężeniach (33 000 ÷ 233 400 mg/m³), (Holling, Clarke 1944, cyt. za NTP 1992). Natomiast objawy działania toksycznego bromometanu bez skutku śmiertelnego były opisywane, gdy stężenie bromometanu wynosiło 390 mg/m³ (Holling, Clarke 1944). Osoby narażone na bromometan były apatyczne, skarżyły się na zawroty głowy i stwierdzono u nich znacznie podwyższoną temperaturę ciała oraz drżenia mięśniowe, które prowadziły do napadów padaczkowych. U pracowników narażonych przez dwa tygodnie na bromometan o stężeniu około 136 mg/m³ stwierdzono zmiany skórne (powierzchniowe niewielkie poparzenia) oraz działanie drażniące na błony śluzowe nosa i górnych dróg oddechowych (uporczywy kaszel). Pracownicy skarżyli się ponadto na bóle głowy, którym towarzyszyły wymioty i ogólne złe samopoczucie (Watrous 1942).

Natomiast u pracowników narażonych przez 40 min na bromometan o stężeniu około 35 000 mg/m³ stwierdzono na skórze ostro oddzielone od siebie rumienie z krwawymi i dużymi pęcherzami, które wyglądały jak powierzchniowe oparzenia. Po upływie 4 tygodni zmiany te minęły, z wyjątkiem kilku przypadków z drobnymi przebarwieniami na skórze (ACGIH 2001; Hezemans-Boer i in. 1988). Do głównych objawów klinicznych toksyczności przewlekłej bromometanu należą: przemijające objawy działania drażniącego na skórę i błony śluzowe górnych dróg oddechowych, a także symptomy neurologiczne. Kishi i in. (1991) opisywali, że u pracowników narażonych na bromometan o stężeniu 58 mg/m³ stwierdzono zapalenie nerwu wzrokowego. Jedyne dane epidemiologiczne (ankiety) pochodzą z badań przeprowadzonych w Japonii przez Kishi i in. (1991). Badaniami objęto 56 pracowników zatrudnionych przez okres od roku do 27 lat (średnio 7 lat) przy produkcji i dystrybucji bromometanu oraz 56 osób tworzących grupę kontrolną. Średnie stężenia bromometanu w ciągu ostatnich 10 lat mierzone 2 razy w roku wynosiły 21,39 ± 9,73 mg/m³.

Z analizy przeprowadzonych ankiet wynika, że u pracowników narażonych przewlekłe na bromometan wystąpiły następujące objawy działania drażniącego: swędzenie skóry, pęcherze, obrzmienie i zaczerwienienie dłoni, wysuszenie i zrogowacenie skóry oraz wyciek z nosa.

Ponadto wystąpiły następujące objawy ze strony układu nerwowego: otępienie, oszołomienie, zmęczenie, odrętwienie, zaburzenia czucia oraz osłabienie mięśni kończyn. Wszystkie wymienione objawy, które obserwowano u osób narażonych na bromometan, różniły się statystycznie w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Stężenie 21,39 mg/m³ bromometanu uznano za wartość LOAEL.

Większość danych o toksycznym działaniu bromometanu u zwierząt doświadczalnych (szczury, myszy) pochodzi z badań podprzewlekłych i przewlekłych, szczególnie po narażeniu inhalacyjnym (tab. 2 i 3).

Na podstawie wyników badań podprzewlekłych przeprowadzonych na myszach i szczurach narażanych na bromometan przez 13 tygodni wynika, że po narażeniu szczurów na bromometan o stężeniu 25 ÷ 28 mg/m³ nie obserwowano żadnych objawów działania toksycznego i odchyłeń w badaniach biochemicznych (Wilmer i in. 1983; Japanese Ministry of Labour 1992), natomiast u myszy stężenie to wynosiło 78 mg/m³ (NTP 1992). Nieznaczne odchylenia w parametrach hematologicznych i biochemicznych we krwi obserwowano podczas narażenia na bromometan o stężeniach: ≥ 73 mg/m³ u szczurów i 156 mg/m³ u myszy (Wilmer i in. 1983; Japanese Ministry of Labour 1992). Na podstawie wyników tych badań stwierdzono, że dopiero po narażeniu szczurów na bromometan o stężeniu 1140 mg/m³ występowały, oprócz zmian hematologicznych, takie istotne zmiany histopatologiczne w różnych narządach, jak: martwica i zmiany zwyrodnieniowe z cechami zaniku kory mózgu w mózgu, zanik grasicy, w nerkach martwica i zmiany o cechach martwicy obejmujące kanaliki nerkowe, zanik jąder, w układzie oddechowym obrzęk płuc i odoskrzelowe zapalenie płuc, a także rozległa martwica nabłonka węchowego nosa, w nadnerczach wakuolizacja, a w sercu zmiany zwyrodnieniowe (Japanese Ministry of Labour 1992). Natomiast po narażeniu 13-tygodniowym szczurów na bromometan drogą pokarmową (podanie dożołądkowe) wykazano, że dawka, po której nie było skutków działania toksycznego, wynosi 2 mg/kg m.c. (NOAEL), natomiast zmiany proliferacyjne błony śluzowej przedżołądka pojawiają się po podaniu bromometanu w dawce 10 mg/kg m.c. (Danse i in. 1984).

Na podstawie wyników badań toksyczności przewlekłej inhalacyjnej (2 lata, 29 miesięcy) wynika, że narażenie na bromometan o stężeniach 12 ÷ 16 mg/m³ powoduje jedynie nieznaczne zmiany zapalne w nabłonku węchowym, bez cech metaplastji (Dreef van der Meulen i in. 1989; Japanese Ministry of Labour 1992). W badaniach 2-letnich szczurów narażanych na bromometan o największym stężeniu wynoszącym 389 mg/m³ obserwowano u zwierząt martwicę i metaplastję nabłonka węchowego jamy nosowej, a w badaniach 29-miesięcznych, oprócz zmian w nabłonku węchowym (Japanese Ministry of Labour 1992), stwierdzono także zmiany degeneracyjne i zwyrodnieniowe w przełyku i żołądka (Dreef van der Meulen i in. 1989).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W tabeli 6. przedstawiono normatywy higieniczne bromometanu pochodzące z wielu państw Unii Europejskiej i Stanów Zjednoczonych. W większości państw europejskich wartość NDS bromometanu wynosi 20 mg/m³, z wyjątkiem Finlandii i Szwecji, w których wartość NDS wynosi 60 mg/m³, natomiast na Węgrzech przyjęto stężenie 10 mg/m³ bromometanu za wartość NDS. W Niemczech nie ustalono wartości NDS bromometanu, ale zaliczono związek do grupy IIIB obejmującej związki uważane za potencjalnie kancerogenne. W Polsce dotychczasowa wartość NDS bromometanu wynosi 5 mg/m³.

Tabela 6.

Odpowiedniki dopuszczalnych stężeń bromometanu przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2003)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS		Wartość NDSC	
	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm
Australia	20 (S)	5	–	–
Austria	20	5	–	–
Belgia	19 (S)	5	–	–
Dania	20 (S)	5	–	–
Finlandia	60 (S)	15	97	25
Francja	20	5	–	–
Irlandia	20 (S)	5	60	15
Polska	5 (Sk, A, I)	–	40	–
UE	substancja rozpatrywana przez SCOEL	działanie mu- tagenne, genotoksyczne		
Szwecja	60 (S)	5	80	20
Szwajcaria	20 (S)	5	40	10
Niemcy	–	III B	–	–
Wielka Brytania	20 (S)	5	59	15
Węgry	10 (S)	–	20	–
USA:				
– ACGIH (1997)	3,89 A4, skin	1	–	–
– OSHA	–	–	80 STEL(C)	20
– NIOSH	możliwe najmniejsze stężenie	–	–	–

Sk – substancja wchłania się przez skórę.

A – substancja o działaniu uczulającym.

I – substancja o działaniu drażniącym.

A4 (ACGIH) – związek nieklasyfikowany jako kancerogen u ludzi.

C – kancerogen.

IIIB (MAK) – związek uznany za potencjalny kancerogen.

NIOSH – kancerogen nieklasyfikowany.

IARC: grupa 3 – związek nieklasyfikowany jako kancerogen u ludzi.

Według ACGIH wartość TLV bromometanu wynosi 3,89 mg/m³ (1 ppm). Zaproponowana przez ACGIH wartość TLV-TWA powinna zdaniem autorów zminimalizować potencjalne działanie drażniące tego związku na skórę i drogi oddechowe. Przyjęta wartość powinna dodatkowo chronić przed obrzękiem płuc i przemijającymi objawami neurotoksycznymi, obserwowanymi po narażeniu na bromometan o dużych stężeniach. Wchłanianie bromometanu w ilościach toksycznych przez skórę, obserwowane u pracowników zabezpieczonych w ma-

ski, uzasadnia wprowadzenie odpowiedniego oznakowania związku literami „Skin”. Bromometan zaliczono do grupy A4, tj. związków nieklasyfikowanych jako kancerogenne dla ludzi, na podstawie negatywnych wyników z trzech różnych doświadczeń na gryzoniach. Nie było wystarczających danych w dostępnym piśmiennictwie do wprowadzenia wartości TLV-STEL oraz oznaczenia, że związek wykazuje działanie uczulające (ACGIH 2001; 2003).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Z przedstawionych w niniejszym opracowaniu danych wynika, że podczas narażenia inhalacyjnego bromometan w wysokich stężeniach wykazuje działanie narządowe oraz działanie neurotoksyczne. Bromometan u zwierząt doświadczalnych wykazuje działanie drażniące na skórę oraz błony śluzowe oczu nosa i dróg oddechowych. Natomiast u ludzi związek ten w dużych stężeniach wykazuje także działanie drażniące na oczy, skórę (możliwość poparzeń II^o) i drogi oddechowe (obrzęk płuc) oraz działanie neurotoksyczne.

Za podstawę obliczenia wartości NDS bromometanu przyjęto wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Japonii przez *Kishi* i in. (1991). Badaniami objęto 56 pracowników zatrudnionych przez okres od roku do 27 lat (średnio 7 lat) przy produkcji i dystrybucji bromometanu oraz 56 osób (grupa kontrolna). Średnie stężenia bromometanu w ciągu ostatnich 10 lat, mierzone 2 razy w roku, wynosiły $21,39 \pm 9,73 \text{ mg/m}^3$. Z analizy przeprowadzonych podczas badań ankiet wynika, że u pracowników narażonych przewlekłe na bromometan wystąpiły następujące objawy działania drażniącego: swędzenie skóry, pęcherze, obrzmienie i zaczerwienienie dłoni, wysuszenie i zrogowacenie skóry oraz wyciek z nosa. Ponadto wystąpiły następujące objawy ze strony układu nerwowego: otępienie, oszołomienie, zmęczenie, odrętwienie, zaburzenia czucia oraz osłabienie mięśni kończyn. Wszystkie objawy, które obserwowano u osób narażonych na bromometan, różniły się statystycznie w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Stężenie $21,39 \text{ mg/m}^3$ bromometanu przyjęto za wartość LOAEL.

Do obliczenia wartości NDS bromometanu przyjęto następujące współczynniki niepewności:

$A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi

$B = 1$ – różnice międzygatunkowe i droga podania

$C = 1$ – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych

$D = 2$ – zastosowanie do obliczeń wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL

$E = 1$ – współczynnik modyfikujący.

Wartość NDS obliczamy na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEL}}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = \frac{21,39}{4} = 5,35 \text{ mg/m}^3.$$

W Polsce obowiązująca wartość NDS bromometanu wynosi 5 mg/m^3 . Proponujemy pozostawienie tej wartości NDS. W państwach Unii Europejskiej oraz w większości państw obowiązuje wartość NDS bromometanu równa 20 mg/m^3 . Zaproponowana wartość NDS powinna zabezpieczyć pracowników przed potencjalnym działaniem drażniącym oraz układowym.

Ponieważ bromometan wykazuje działanie drażniące na skórę i drogi oddechowe, istnieje konieczność ustalenia także wartości NDSch.

Do wyprowadzenia wartości NDSch przyjęto równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(p) \cdot \log S_g$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot S_g^{u(p)}$$

gdzie:

- $u(P)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
- S_g – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach 1,5 ÷ 2,0)
- $\log S_g$ – w granicach 0,18 ÷ 0,30.

Po podstawieniu wartości do wzoru obliczamy wartość NDSCh:

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

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot 5 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 5 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDSCh} = 9,295 \div 14,440 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDSCh} \approx 15 \text{ mg/m}^3.$$

Za wartość NDSCh bromometanu proponujemy przyjąć stężenie 15 mg/m³, a normatyw dodatkowo oznaczyć literami: „I” – substancja o działaniu drażniącym, „Sk” – substancja wchłania się przez skórę i „Ft” – substancja działa toksycznie na płód (związek w badaniach na zwierzętach wykazywał działanie hamujące na procesy spermatogenezy i powodował wady rozwojowe płodów).

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne i dolne drogi oddechowe, nerki, spojówki i skórę. Badanie neurologiczne i okulistyczne w zależności od wskazań, a także spirometria, zdjęcie rtg płuc, ekg, badanie ogólne moczu oraz oznaczenie kreatyniny w surowicy.

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne i dolne drogi oddechowe, nerki, spojówki i skórę. Badanie neurologiczne, okulistyczne i spirometria w zależności od wskazań, zdjęcie rtg płuc i ekg w zależności od wskazań, a także badanie ogólne moczu i oznaczenie kreatyniny w surowicy.

Częstotliwość badań okresowych: co rok lub co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne i dolne drogi oddechowe, nerki, spojówki oraz skórę, badanie neurologiczne i okulistyczne, a także spirometria, zdjęcie rtg płuc, ekg, badanie ogólne moczu i oznaczenie kreatyniny w surowicy.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Układ nerwowy, układ oddechowy, nerki, spojówki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, choroby nerwu wzrokowego, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe nieżyty błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przewlekłe choroby nerek z zaburzeniami ich funkcji, przewlekłe stany zapalne skóry i przewlekłe nieżyty spojówek oraz ciąża.

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 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Methyl bromide.

ACGIH American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Guide to Occupational Exposure Values.

Alexeeff G.V. i in. (1985) Determination of acute toxic effects in mice following exposure to methyl bromide. J. Toxicol. Environ. Health 15, 109-123.

American Biogenics Corporation (1986) Two-generation reproduction study in albino rats with methyl bromide – results of both generations. Study No. 4500-1525.

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

Anger W.K. i in. (1981) Neurobehavioral effects of methyl bromide inhalation exposures. Scand. J. Work Environ. Health 7, 40- 47.

Bakhishev G.N. (1973) Relative toxicity of aliphatic halohydrocarbons to rats. Farmakol. W: Patty's Toxicology (2001) Appendix: United States and international standards. Vol. 8, New York, Wiley & Sons, Inc., 1234.

- Balander P.A., Polyak M.G.* (1962) Toxicological characteristics of methyl bromide. *Gig. i Toksikol.* 60, 412-419.
- Bolt H.M., Gansewendt H.* (1993) Mechanisms of carcinogenicity of methyl halides. *Crit. Rev. Toxicol* 23, 237-25.
- Bond J.A.* i in. (1985) Disposition of [^{14}C]methyl bromide in rats after inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 78, 259-267.
- Boorman G.A.* i in. (1986) Regression of methyl bromide induced forestomach lesions in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 86, 131-139.
- Breslin W.J.* i in. (1990) Methyl bromide inhalation teratology study in New Zealand white rabbits. Midland, The Dow Chemical Company.
- CHEMINFO (2004) data base.
- Danse LHJC., Van Elsen F.L., Van der Heijden C.A.* (1984) Methylbromide: carcinogenic effects in the rat forestomach. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 72, 262-271.
- Dreef-Van der Meulen H.C.* i in. (1989) Chronic inhalation toxicity of methyl bromide in rats. Third International Symposium on Soil Disinfestation. Leuven, September 26-30, 1998 *Acta Horti* 255, 313-315.
- Dudley H.C., Neal P.A.* (1942) Methyl bromide as a fumigant for foods. *Food Re.* 7, 412-429.
- Dyrektywa Rady 92/32/EEG dnia 30 kwietnia 1992z. dotycząca klasyfikacji, opakowania i oznakowania niebezpiecznych substancji.
- Eustis S.L.* i in. (1988) Toxicology and pathology of methyl bromide in F344 rats and B6C3F1 mice following repeated inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.* 11, 594-610.
- Gansewendt B.* i in. (1991) Formation of DNA adducts after oral administration or inhalation of [^{14}C]methyl bromide. *Food Chem. Toxicol.* 29, 557-563.
- Garry V.F.* i in. (1990) Preparation for human study of pesticide applicators: sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to selected fumigants. *Teratog. Carcinog. Mutagen* 10, 21-29.
- Gosselin R.E.* i in. (1984) Clinical toxicology of commercial products. Baltimore, Williams & Wilkins Company, III/280-III/284.
- Guillemain M.P., Hilier R.S., Bernhard C.A.* (1990) Occupational and hygiene assessment of fumigations with methyl bromide. *Ann. Occup. Hyg.* 34, 591-607.
- Haber S.B.* i in. (1985) Methyl bromide toxicity: a target organ? *Toxicologist* 5, 130 (abstract no. 518).
- Hallier E.* i in. (1990) A comparative investigation of the metabolism of methyl bromide and methyl iodide in human erythrocytes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 62, 221-225.
- Hezemans-Boer M.* i in. (1988) Skin lesions due to exposure to methyl bromide. *Arch. Dermatol.* 124, 917-921.
- Hine C.H.* (1969) Methyl bromide poisoning. A review of ten cases. *J. Occup. Med.* 11, 1-10.
- Holling H.E., Clarke C.A.* (1944) Methyl bromide intoxication. *J. R. Navy Med. Serv.* 30, 218-224.
- Honma T.* i in. (1985) Neurotoxicity and metabolism of methyl bromide in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 81, 183-19.
- Hubbs A.F., Harrington D.D.* (1986) Further evaluation of the potential gastric carcinogenic effects of subchronic methyl bromide administration. W: *Proceedings of the 36th Meeting of the American American College of Veterinary Pathology and the Annual Meeting of the American Society for Veterinary and Clinical Pathology.* Denver, December 1985, American Society for Veterinary and Clinical Pathology 92.

- Hurt M.E., Morgan K., Working P.K. (1987) Histopathology of acute toxic responses in selected tissues from rats exposed by inhalation to methyl bromide. *Fundam. Appl. Toxicol.* 9, 352-365.
- Hurt M.E., Working P.K. (1988) Evaluation of spermatogenesis and sperm quality in the rat following acute inhalation exposure to methyl bromide. *Fundam. Appl. Toxicol.* 10, 490-498.
- Hustinx W.N. i in. (1993) Systemic effects of inhalational methyl bromide poisoning; a study of nine cases occupationally exposed due to inadvertent spread during fumigation. *Br. J. Ind. Med.* 50, 155-159.
- IARC (1999) IARC Monogr. Eval. Carcinig. Risks. Hum. 71, part 2, 721-735.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1995) Environmental Health Criteria 166, Methyl bromide. Geneva, WHO.
- Irish D.D. i in. (1940) The response attending exposure of laboratory animals to vapors of methyl bromide. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 22, 218-230.
- Iwasaki K., Ito I., Kawaga J. (1989) Biological exposure monitoring of methyl bromide workers by determination of hemoglobin adducts. *Ind. Health* 27, 181-183.
- Japanese Ministry of Labour (1992) Toxicology and carcinogenesis studies of methyl bromide in F344 rats and B6D mice (inhalation studies). Tokyo, Industry Safety and Health Association, Japanese Bioassay Laboratory, 197 (praca niepublikowana).
- Jaskot R.H. i in. (1988) The distribution and toxicological effects of inhaled methyl bromide in the rat. *J. Am. Coll. Toxicol.* 7, 631-642.
- Kaneda M. i in. (1998) Oral teratogenicity studies of methyl bromide in rats and rabbits. *Food Chem. Toxicol.* 36, 421-427.
- Kato N., Morinobu S., Ishizu S. (1986) Subacute inhalation experiment for methyl bromide in rats. *Ind. Health* 24, 87-103.
- Kishi R. i in. (1991) Symptoms among workers with long-term exposure to methyl bromide. An epidemiological study. *Jpn. J. Ind. Health* 33, 241-250.
- Kornbrust D.J., Bus J.S. (1982) The role of glutathione and cytochrome P-450 in the metabolism of methyl chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 67, 246-256.
- Kramers P.G., Bissumbar B., Mout H.C. (1985b) Studies with gaseous mutagens in *Drosophila melanogaster*. W: Short-term bioassays in the analysis of complex environmental mixtures IV. New York, Plenum Press, 65-73.
- Kramers P.G. i in. (1985a) Mutagenicity of methyl bromide in a series of short-term tests. *Mutat. Res.* 155, 41-47.
- McGregor D.B. (1981) Tier II mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds. Report No. 32- Individual compound report: methyl bromide. Cincinnati, National Institute of Occupational Safety and Health, 190.
- Medinsky M.A. i in. (1985) Uptake and excretion of [¹⁴C]methyl bromide as influenced by exposure concentration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 78, 215-225.
- Miller D.P., Haggard H.W. (1943) Intracellular penetration of bromide as a feature in the toxicity of alkyl bromides. *J Ind Hyg Toxicol*, 25, 423-433.
- Mitsumori K. i in. (1990) Two-year oral chronic toxicity and carcinogenicity study in rats of diets fumigated with methyl bromide. *Food Chem. Toxicol.* 28, 109-119.
- Moriya M. i in. (1983) Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat. Res.* 116, 185-216.
- Morrissey R.E i in. (1988) Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week studies. *Fundam. Appl. Toxicol.* 11, 343-358.

NTP, National Toxicology Program (1992) Technical Report Series No. 385. Toxicology and carcinogenesis studies of methyl bromide (CAS No. 74-83-9) in B6C3F₁ mice (inhalation studies). U. S. Department of Health and Human Services.

Patty's Toxicology (2001) [Red.] E. Bingham i in. Appendix: United States and international standards. T. 8. Wiley-Interscience Publikation, New York, Wiley 1234.

Peters P.W. i in. (1982) Teratogenicity study of methyl bromide by oral administration. Bilthoven, National Institute for Public Health and Environmental Protection (RIVM Report No. 618102 002).

Raabe O.G. (1986) Inhalation uptake of selected chemical vapors at trace levels. Final report to the California Air Resources Board Control (No. A3-132-33). Springfield, National Technical Information Service, 290 (NTIS PB 86-209863).

Raabe O.G. (1988) Inhalation uptake of xenobiotic vapors by people (Final report August 1986 – March 1988). Davis, University of California, Laboratory for Energy-related Health Research, 94 (ISS ARB-R-88/338; PB 88-202726).

Reuzel P.G. i in. (1991) Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of methyl bromide in Wistar rats. Food Chem. Toxicol. 29, 31-39.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 roku o substancjach i preparatach chemicznych. DzU nr 199, poz. 1948.

Russo J.M. i in. (1984) Neurobehavioural assessment of chronic low-level methyl-bromide exposure in the rabbit. J. Toxicol. Environ. Health 14, 247-255.

Sax N.I. i in. (1984) Dangerous properties of industrial materials. 6th ed. New York, Van Nostrand Reinhold Company, 531.

Sikov M.R. i in. (1981) Teratologic assessment of buthylene oxide, styrene oxide and methyl bromide (Contract-No. 210-78-0025). Cincinnati, US Department of Health and Human Services, 84.

Tanaka S. i in. (1988) Acute effects of methyl bromide on electroencephalographic activity and sleep-wakefulness in rats. Ind. Health 26, 101-114.

Tanaka S. i in. (1991) Evaluation of methyl bromide exposure on the plant quarantine fumigators by environmental and biological monitoring. Ind Health 29, 11-21.

Toxicology and carcinogenesis studies of methyl bromide in F344 rats and BDF mice (inhalation studies). (1992) Tokyo, Japanese Ministry of Labour, Industrial Safety and Health Association, Japanese Bioassay Laboratory, 197 (unpublished report).

Tucker J.D. i in. (1985) Development of a method to detect volatile genotoxins using sister chromatid exchanges. Environ. Mutagen 7, 48.

Van den Oever R., Roosels D., Lahaye D. (1982) Actual hazard of methyl bromide fumigation in soil disinfection. Br. J. Ind. Med. 39, 140-144.

Verberk M.M. i in. (1979) Bromine in blood, EEG and transaminases in methyl bromide workers. Br. J. Ind. Med. 36, 59-62.

Watrous R.M. (1942) Methyl bromide – local and mild systemic effects. Ind. Med. 11, 5, 75-579.

Wilmer J.W. i in. (1983) Subchronic (13 week) inhalation toxicity study of methyl bromide in rats. Zeist, The Netherlands, CIVO Institutes, TNO, 46 pp (CIVO Report No. V82.378).

Wilson N.H. i in. (1998) Methyl bromide 1-year dietary study in dogs. Food Chem. Toxicol. 36 (7), 575-584.

Wyers H. (1945) Methyl bromide intoxication. Br. J. Ind. Med. 2, 24-29.

Xu D. i in. (1990) Hemoglobin adducts of monohalomethanes. Ind. Health 28, 212-123.

Yamamoto O. i in. (2000) Experimental exposure of rat skin to methyl bromide: a toxicokinetic and histopathological study. Arch. Toxicol. 73, 641-648.

Yamano Y. (1991) Experimental study on methyl bromide poisoning in mice. Acute inhalation study and the effect of glutathione as an antidote. Jpn. J. Ind. Health 33, 23-30.

Zwart A. (1988) Acute inhalation study of methylbromide in rats. Zeist, The Netherlands, CIVO Institutes, TNO, 17 pp (CIVO Report No. V88. 127/27).

Zwart A. i in. (1992) Alternative acute inhalation toxicity testing by determination of the concentration-time-mortality relationship: experimental comparison with standard LC₅₀ testing. Regul. Toxicol. Pharmacol. 15, 278-290.

ANDRZEJ SAPOTA, ANNA KILANOWICZ

Bromomethane

A b s t r a c t

Bromomethane (BM) is a colourless gas (or liquid in the temperature below 3.56 °C of a characteristic smell similar to that of chloroform. This compound, owing to its biocide properties, has found wide application in agriculture as a pesticide (insecticide, fungicide, herbicide), fumigant during the quarantine of goods (fumigation) and also as a semifinished product of numerous chemical syntheses (a methylating agent).

Bromomethane is well absorbed by airways, skin and the digestive tract. This compound (in the form of gas and liquid) demonstrates a strong irritating effect on eyes, airway mucosa and on skin. In local effect on skin due to easy penetration through clothes (it even penetrates through rubber gloves) it may cause second-degree burns or frostbite. The picture of active intoxication with bromomethane in humans is characterized by three basic symptoms: pulmonary oedema, circulatory failure and neurological disorders. Lethal intoxication of humans is mainly associated with exposure to high concentrations of the compound (33,000 ÷ 233,400 mg/m³). Investigating acute inhalatory toxicity of bromomethane demonstrated in all tested animal species pulmonary oedema connected with respiratory failure, pathological changes in organs (lungs, the liver and kidneys) and neurological symptoms (movement coordination dysfunction, seizures and paralysis).

In available literature there are no data on bromomethane allergic activity.

On the basis of the obtained results on subchronic and chronic toxicity in rats and mice exposed through inhalation, bromomethane was demonstrated to affect primarily the following organs: the brain, kidneys, olfactory epithelium, heart, adrenal glands, lungs, liver and gonads (testicles) and to cause neurobehavioural disturbances. The compound has a mutagenic and genotoxic activity both *in vitro* and *in vivo*. On the basis of the results concerning the effect of bromomethane on reproduction, embryotoxicity and teratogenicity, bromomethane demonstrates in rats and in mice activity inhibiting spermatogenesis, it causes resorption of rat fetuses and occurrence of congenital defects in rabbits (acystia and lack of lung caudate lobe). Bromomethane is not classified by IARC as a human carcinogen.

The results of epidemiological studies (questionnaires) carried out in Japan were accepted as a basis for calculating a MAC value for bromomethane. It results from an analysis of the questionnaires that in workers chronically exposed to bromomethane the following symptoms of irritating effect were observed: skin itching, blisters, swelling and reddening of hands, drying and keratinization of skin and rhinorrhoea. Furthermore, the following symptoms from the nervous system occurred: dementia, stupor, fatigue, numbness, dysaesthesia and muscular weakness of limbs.

The bromomethane concentration of 21.39 mg/cm³ was accepted as an LOAEL value and applying proper uncertainty coefficients, bromomethane TWA value was suggested to be 5 mg/m³ and, due to the compound irritating activity, a STEL value to be 15 mg/m³.