



Izopren

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Isoprene

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

MICHAŁ KLIMCZAK

<https://orcid.org/0000-0003-4779-9019>

e-mail: michal.klimczak@umed.lodz.pl

ANNA KILANOWICZ-SAPOTA

<https://orcid.org/0000-0001-6261-0769>

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Medical University of Lodz, Łódź, Poland

NDS	8 mg/m ³ (2,8 ppm)
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Carc. 1B	rakotwórczość, kategoria 1B

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6-8.07.2022 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.10.2022 r.

Streszczenie

Izopren jest bezbarwną cieczą o dużej lotności, powszechnie stosowaną w przemyśle, głównie w produkcji polimerów. Jest także związkiem powstającym endogennie u zwierząt i ludzi. W Polsce liczba osób narażonych na izopren w 2020 r. wyniosła 36, w tym 8 kobiet. W latach 2020-2021 nie odnotowano pracowników zatrudnionych w warunkach powyżej 0,1 wartości NDS (tj. 10 mg/m³), jak i przekroczeń tej wartości. Dane o toksyczności izoprenu u ludzi są nieliczne, obserwowano jedynie słabe działanie drażniące na błonę śluzową nosa, gardła i krtani. W badaniach toksyczności przewlekłej izoprenu u myszy i szczurów (narażenie inhalacyjne) stwierdzano zaburzenia hematologiczne, atrofie jąder, zmiany przednowotworowe oraz różne nowotwory. U myszy stwierdzono także skutki neurotoksyczne i trwałą degenerację istoty białej rdzenia kręgowego. Izopren u zwierząt doświadczalnych nie wpływał na rozrodczość oraz nie wywoływał toksyczności rozwojowej. W badaniach in vivo wykazywał działanie genotoksyczne, za które odpowiadał jego metabolit

¹ Wartość NDS izoprenu została w dniu 20.10.2022 r. przyjęta na 103. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 119) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr II.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

– diepoksyd. Z uwagi na działanie rakotwórcze izoprenu na myszy i szczury związek uznano za rakotwórczy kategorii 1B. Za podstawę do zaproponowania wartości NDS dla izoprenu przyjęto jego działanie neurotoksyczne obserwowane u myszy narażanych inhalacyjnie. Najniższe zastosowane stężenie 70 ppm ($\approx 200 \text{ mg/m}^3$) uznano za wartość LOAEC dla tego skutku. Zaproponowano stężenie 8 mg/m^3 (2,8 ppm) jako wartość NDS dla izoprenu oraz oznakowanie substancji symbolem „Carc. 1B”. Brak jest podstaw do wyznaczenia wartości chwilowej NDSC_h oraz dopuszczalnej w materiale biologicznym DSB, jak również do adnotacji „skóra”. Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: izopren, toksyczność, rakotwórczość, narażenie zawodowe, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

Isoprene is a colourless liquid with high volatility commonly used in industry, mainly in the production of polymers. It is also synthesized endogenously in animals and humans. In Poland, the number of people exposed to isoprene in 2020 was 36, including 8 women. In 2020-2021, there were no workers exposed above 0.1 of the MAC value (i.e. 10 mg/m^3) or MAC value. Data on the toxicity of isoprene in humans are scarce. Only weak irritant effects on the mucous membranes of the nose, throat and larynx were observed. Effects of chronic isoprene toxicity studies in mice and rats (inhalation exposure) include haematological disorders, testicular atrophy, pre-neoplastic lesions and various tumours. Neurotoxic effects and degeneration of the white matter of the spinal cord were also observed in mice. Isoprene in experimental animals did not affect reproduction or cause developmental toxicity. In in vivo studies, it showed genotoxic effects mediated by its metabolite diepoxide. Due to the carcinogenicity of isoprene in mice and rats, the compound was considered as a carcinogen category 1B. The proposed MAC value for isoprene (8 mg/m^3 (2.8 ppm)) is based on the neurotoxic effects observed in mice exposed to isoprene by inhalation (LOAEC value of 70 ppm ($\approx 200 \text{ mg/m}^3$)). There is no basis for setting the STEL and BEI values nor for label labelling with the symbol “skin”. Isoprene is labelled with the symbol “Carc. 1B”. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

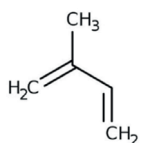
Keywords: isoprene, toxicity, carcinogenicity, occupational exposure, MAC, OEL, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka izoprenu (GESTIS 2022; PubChem 2022; RAC 2022a):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna
- nazwa zwyczajowa
- numer CAS
- numer WE
- numer indeksowy
- synonimy:

2-metylobuta-
-1,3-dien
izopren
78-79-5
201-143-3
601-014-00-5
2-metylobuta-
-1,3-dien, 2-me-
tylodiwinyl,

beta-metylodiwinyl,
izoterpen,
2-metylobutadien, izopentadien.

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.) izopren ma zharmonizowaną klasyfikację wg tabeli 3 załącznika VI. Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie wg tabeli 3 załącznika VI do rozporządzenia 1272/2008 przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 1.

leków, środków zapachowych, perfum czy utwardzaczy epoksydowych (OECD 2005). Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. dotyczącego produktów kosmetycznych (Dz. Urz. UE L 342/59 z dnia 30.11.2009 r. ze zm.) stosowanie izoprenu jest zakazane w kosmetykach.

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 (REACH) izopren został zarejestrowany w Europejskiej Agencji Chemikaliów przez 72 podmioty rejestrujące (RAC 2022a), w tym z Polski przez Firmę Oponiarską Dębica SA (ul. 1 Maja 1, 39-200 Dębica), (ECHA 2022). Produkcja i/lub import tej substancji do Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG) mieści się w zakresie 100 000 ÷ 1 000 000 ton rocznie (RAC 2022a). W USA import izoprenu w 2003 r. wynosił ok. 6500 ton, w 2004 r. – ok. 890 ton (NTP 2021). Szacowane wykorzystanie izoprenu na świecie w 2000 r. wynosiło 579 000 ton (OECD 2005). W 2009 r. odnotowano 22 światowych producentów izoprenu, z czego 12 z USA, a związek ten był dostępny od 23 dostawców, w tym od 12 z USA (NTP 2021).

Zgodnie z przyjętą opinią Komitetu Doradczego ds. Bezpieczeństwa, Higieny i Ochrony Zdrowia w Miejscu Pracy (The Advisory Committee for Safety and Health at Work, ACSH) izopren znalazł się w grupie substancji priorytetowych, dla których w trybie pilnym należy ustalić lub zrewidować normatywy higieniczne w miejscu pracy (ACSH 2021).

Ze względu na wysoką prężność par narażenie zawodowe na izopren (głównie w zakładach produkujących i wykorzystujących syntetyczny kauczuk) zachodzi przede wszystkim drogą

inhalacyjną (DFG 2015; RAC 2022a). Monitoring powietrza przeprowadzony w 3 zakładach w USA produkujących monomery lub polimery izoprenu (łącznie 325 narażonych pracowników) wykazał w 98,5% próbek stężenia izoprenu poniżej 10 ppm ($\approx 28 \text{ mg/m}^3$), w tym 91,3% poniżej 1 ppm ($\approx 2,8 \text{ mg/m}^3$), (Leber 2001). Z dokumentacji rejestracyjnej REACH wynika, że oszacowane zawodowe narażenie inhalacyjne na izopren nie przekracza 7 mg/m^3 (2,45 ppm), a w przypadku narażenia dermalnego – $8 \text{ mg/kg mc./dzień}$ (zastosowano metodę ukierunkowanej oceny ryzyka), (RAC 2022a).

Z danych NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health, Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy) wynika, że liczba pracowników potencjalnie narażonych na izopren w latach 1972-1974 w ponad 30 różnych gałęziach przemysłu w USA wynosiła około 58 000. Natomiast w latach 1981-1983 było to około 3700 pracowników, w tym 578 kobiet (NTP 2021). Liczbę osób narażonych na izopren w Polsce w latach 2012-2020 przedstawiono w tabeli 2. W latach 2020-2021 nie odnotowano pracowników zatrudnionych w warunkach powyżej 0,1 wartości NDS (100 mg/m^3), jak i przekroczeń tej wartości (IMP 2022). Według Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych w Polsce, w latach 2012-2021 nie stwierdzono przypadków chorób zawodowych spowodowanych narażeniem na tę substancję (IMP 2022).

W przypadku narażenia środowiskowego ze względu na emisję izoprenu do atmosfery ze źródeł naturalnych oraz antropogenicznych główną drogą narażenia jest również droga inhalacyjna. Ponieważ jednak izopren łatwo ulega procesom degradacji w środowisku, związek nie powinien

Tabela 2. Liczba osób narażonych na izopren w Polsce w latach 2012-2019 (IMP 2022)

Table 2. The number of people exposed to isoprene in Poland in 2012-2019 (IMP 2022)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych osób	
			razem	w tym kobiet
2012	1	1	2	1
2014	2	2	6	4
2015	4	4	74	62
2016	2	3	13	8
2017	2	3	2	1
2018	4	4	14	2
2019	5	6	37	8
2020	3	3	36	8

stanowią zagrożenia dla populacji generalnej (DFG 2015; RAC 2022a). Dodatkowym źródłem narażenia na izopren jest palenie tytoniu, zarówno aktywne, jak i bierne. Izopren jest jednym z głównych składników dymu tytoniowego, a jego

zwartość w papierosie waha się $0,39 \div \sim 700 \mu\text{g}$. Wyniki badań stężenia izoprenu w pomieszczeniach zamkniętych, w których pali się papierosy, mieszczą się w zakresie $\sim 50 \div 650 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Alvis i in. 2016; IARC 2004).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że jest bardzo niewiele danych dotyczących szkodliwego działania izoprenu u ludzi. W wyniku narażenia inhalacyjnego 2 kobiet i 1 mężczyzny na izopren w zakresie stężeń $278 \div 27\ 800 \text{ mg}/\text{m}^3$ (w przybliżeniu: $97 \div 9730 \text{ ppm}$) przez 5 min najniższe stężenie uznano za granicę zapachu, natomiast dopiero przy stężeniu $695 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($\approx 243 \text{ ppm}$) zapach izoprenu był dobrze wyczuwalny. U pracowników narażonych na izopren o stężeniu $13\ 900 \text{ mg}/\text{m}^3$ (4865 ppm) odnotowano silne bóle głowy, a przy najwyższym stężeniu $27\ 800 \text{ mg}/\text{m}^3$ (9730 ppm) stwierdzono działanie drażniące na układ oddechowy (BG Chemie 2000). W innym badaniu przeprowadzonym z udziałem 10 ochotników narażanych na izopren o stężeniu $160 \text{ mg}/\text{m}^3$ (56 ppm ; brak szczegółów na temat płci i czasu narażenia) jedynym odnotowanym objawem było działanie drażniące na błonę śluzową nosa, gardła i krtani (BG Chemie 2000).

Zatrucia przewlekłe. Badania epidemiologiczne

Brak jest danych epidemiologicznych oraz informacji dotyczących przewlekłego narażenia ludzi na izopren.

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

W literaturze znaleźć można nieliczne dane dotyczące toksyczności ostrej izoprenu u zwierząt doświadczalnych. Mediana dawki śmiertelnej LD_{50} (*per os*) dla tego związku u samców szczurów Wistar mieści się w zakresie $2043 \div 2210 \text{ mg}/\text{kg}$ mc. (DFG 2015; ECHA 2022; OECD 2005), a po podaniu dootrzewnowym wynosi $1390 \text{ mg}/\text{kg}$ mc. (BG Chemie 2000). Wartość LC_{50} (4 h) w przypadku narażenia inhalacyjnego wynosi dla szczurów $183\ 950 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($\approx 64\ 380 \text{ ppm}$). W przypadku

myszy narażanych na izopren przez 2 lub 4 h wartość LC_{50} wynosiła odpowiednio: $141\ 500 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($\approx 49\ 500 \text{ ppm}$) i $214\ 000 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($74\ 900 \text{ ppm}$), (DFG 2015; ECHA 2022). Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 izopren nie jest zakwalifikowany do żadnej kategorii w ramach toksyczności ostrej.

Oszacowana wartość RD_{50} dla myszy wynosi $57\ 200 \text{ ppm}$ ($\approx 161\ 870 \text{ mg}/\text{m}^3$), (Wilkins i in. 2001; Wolkoff i in. 2000). Z badań przeprowadzonych przez Bonda i in. (1991) wynika, że po narażeniu inhalacyjnym samców myszy B6C3F₁ na izopren o stężeniach: 20, 200 lub 2000 ppm ($\approx 57, 570, 5700 \text{ mg}/\text{m}^3$) przez 6 h najwyższe stężenie izoprenu spowodowało istotne zmniejszenie częstości oddechów (244 ± 29 oddechów/min vs kontrola – 347 ± 6 oddechów/min) oraz wentylacji minutowej płuc ($54,6 \pm 6,2 \text{ ml}/\text{min}$ vs kontrola – $70,7 \pm 7,6 \text{ ml}/\text{min}$), (Bond i in. 1991).

Jednokrotna aplikacja na skórę samców szczurów Wistar izoprenu o stężeniu $1 \text{ ml}/\text{kg}$ mc. (ok. $680 \text{ mg}/\text{kg}$ mc.) nie wywołała żadnych oznak toksyczności ani padnięć zwierząt (BG Chemie 2000; ECHA 2022). Narażenie dermalne 2 królików nowozelandzkich na czysty izopren dwukrotnie w ciągu dnia przez 5 kolejnych dni wywołało jedynie przemijający rumień skórny (BG Chemie 2000). Biorąc pod uwagę powyższe badania, w ocenie OECD (2005) oraz RAC (2022a) uznano, że izopren wykazuje bardzo słabe działanie drażniące (OECD 2005; RAC 2022a).

W badaniu przeprowadzonym przez Melnicka i in. (1990) samice i samce szczurów F344/N (po 10 zwierząt w grupie) narażano inhalacyjnie przez okres 2 tygodni (6 h/dobę, 5 dni/tydzień) na izopren o stężeniach: 438, 875, 1750, 3500 lub 7000 ppm ($\approx 1240, 2480, 4950, 9900, 19\ 800 \text{ mg}/\text{m}^3$). Po zakończonym narażeniu u narażanych zwierząt nie stwierdzono żadnych oznak toksyczności (jedynie nieistotne zmniejszenie przyrostu masy

ciała w grupie samców narażonych na najwyższe stężenie, tj. 19 800 mg/m³ (7000 ppm)), (*Melnick* 1995; *Melnick* i in. 1990).

Podobny schemat badawczy zastosowano dla myszy B6C3F₁ (obu płci, po 10 zwierząt w każdej grupie), które także narażano przez 2 tygodnie na ten sam zakres stężeń (1240 ÷ 19 800 mg/m³, 438 ÷ 7000 ppm). W przeciwieństwie do szczurów u myszy objawy toksyczności izoprenu obserwowano po narażeniu na wszystkie zastosowane stężenia. Zarówno u samców, jak i samic wykazano zależność od stężenia zmiany w bezwzględnych oraz względnych masach narządów wewnętrznych. Masy wątroby u wszystkich narażanych myszy były istotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej, a masy śledziony u samców ze wszystkich grup narażenia były istotnie niższe. Z wyjątkiem narażenia na izopren o najniższym stężeniu (1240 mg/m³, 438 ppm), zastosowanie pozostałych stężeń spowodowało także znaczące zmniejszenie masy grasicy oraz jąder u samców myszy. W przypadku samic myszy już najniższe zastosowane stężenie izoprenu (1240 mg/m³, 438 ppm) spowodowało istotne zmniejszenie masy grasicy w porównaniu do grupy kontrolnej (*Melnick* 1995; *Melnick* i in. 1990).

Narażenie samców myszy na izopren we wszystkich grupach badanych wiązało się także ze zmianami mikroskopowymi stwierdzanymi w wątrobie (wakuolizacja hepatocytów). Narażenie na izopren o stężeniach od 2480 mg/m³ (875 ppm) wywołało u samców dodatkowo hiperplazję nabłonka przedżołądka, grasicy, jąder oraz jamy nosowej; w przypadku 2 najwyższych stężeń stwierdzono degenerację nabłonka węchowego, a po narażeniu na najwyższe stężenie także atrofię grasicy i jąder. W przypadku samic we wszystkich grupach narażanych na izopren odnotowano jedynie zmiany w przedżołądku. Po 5 dniach narażenia myszy na izopren wykonano podstawowe badania hematologiczne. Wszystkie zastosowane stężenia izoprenu wywołały u zwierząt istotne zmniejszenie liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny oraz hematokrytu (*Melnick* 1995; *Melnick* i in. 1990).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W badaniach 13-tygodniowych samice i samce szczura F344/N (po 10 zwierząt w grupie) narażano w komorze inhalacyjnej (6 h/dobę, 5 dni/tydzień) na izopren o stężeniach: 200, 620, 1980, 6230 lub 19 800 mg/m³, co w przybliżeniu odpowiada: 70, 220, 700, 2200 lub 7000 ppm. U narażonych

zwierząt nie obserwowano zmian w końcowej masie ciała i masach narządów wewnętrznych oraz nie stwierdzono żadnych klinicznych oznak toksyczności izoprenu, z wyjątkiem nieznacznych odchyłeń hematologicznych u samic (zmniejszona liczba neutrofilów, niewielkie obniżenie: hematokrytu, liczby erytrocytów oraz stężenia hemoglobiny). U samców po narażeniu na najwyższe stężenie izoprenu jedyną obserwowaną zmianą była zmniejszona liczba neutrofilów (*Melnick* 1995; *Melnick* i in. 1994).

Analogiczny schemat badania zastosowano u myszy obu płci B6C3F₁ (po 10 zwierząt w grupie), które także narażano inhalacyjnie przez 13 tygodni na izopren w takim samym zakresie stężeń (200, 620, 1980, 6230 lub 19 800 mg/m³, tj. w przybliżeniu: 70, 220, 700, 2200 lub 7000 ppm) przez 6 h/dobę, 5 dni/tydzień. Już po 3 dniach narażenia na izopren o stężeniach: 700, 2200 oraz 7000 ppm u myszy obu płci obserwowano pierwsze objawy łagodnej anemii. W 24. dniu narażenia na izopren o stężeniach od 700 ppm zarówno u samców, jak i samic stwierdzono już anemię makrocytarną, która utrzymywała się do końca okresu narażenia (*Melnick* 1995; *Melnick* i in. 1994). Po zakończonym okresie narażenia na izopren o 3 najwyższych stężeniach wykazano zmniejszenie masy śledziony (w porównaniu do grupy kontrolnej) zarówno u samic, jak i samców myszy. U samców narażanych na izopren o stężeniu 7000 ppm odnotowano dodatkowo zmniejszenie masy jąder. Istotne zwiększenie masy nerek obserwowano tylko u samic, przy czym miało to miejsce w całym zakresie zastosowanych stężeń. U obu płci myszy narażanych na najwyższe stężenie izoprenu stwierdzono także istotne zwiększenie masy wątroby. W badaniach mikroskopowych zanotowano zmiany w wątrobie, przedżołądku, grasicy oraz jamie nosowej. Stężenia 700 ÷ 7000 ppm wywołały hiperplazję nabłonka przedżołądka u samic i samców. Degenerację nabłonka węchowego i atrofię grasicy stwierdzono jedynie u samców narażanych na najwyższe stężenie izoprenu (*Melnick* 1995; *Melnick* i in. 1994).

W kolejnym badaniu trwającym 26 tygodni narażano samce szczura F344/N (40 zwierząt na grupę). Zastosowano takie same stężenia izoprenu, jak w badaniu 13-tygodniowym, tj. 70, 220, 700, 2200 lub 7000 ppm (≈ 200, 620, 1980, 6230, 19 800 mg/m³). Po zakończonym okresie narażenia zwierzęta obserwowano przez następne 26 tygodni. Nie odnotowano zmian w masie ciała zarówno

po 6, jak i po 12 miesiącach trwania badania. We wszystkich grupach badanych po zakończeniu narażenia stwierdzono zwiększoną masę nerek, a w przypadku zastosowania izoprenu o największym stężeniu również zwiększenie masy wątroby. Izopren o stężeniu 7000 ppm wywołał u wszystkich samców hiperplazję komórek Leydiga. Skutek ten przypisano działaniu izoprenu, ponieważ zmiany te nie występują spontanicznie u szczurów do 12. miesiąca życia. Po 26 tygodniach obserwacji odnotowano statystycznie istotnie więcej przypadków z hiperplazją komórek Leydiga (z wyjątkiem grupy narażonej na stężenie 220 ppm) w porównaniu do grupy kontrolnej. Częstość występowania tych zmian była właściwie taka sama we wszystkich grupach badanych (kontrola: 83%, 70 ppm: 100%, 220 ppm: 93%, od 700 ppm: 100%). Dodatkowo obserwowano nieistotne statystycznie zwiększenie częstości występowania guzów z komórek Leydiga. Nie obserwowano innych oznak toksyczności izoprenu, w tym zmian w parametrach hematologicznych (Melnick 1995; Melnick i in. 1994).

Badania toksyczności izoprenu trwające 26 tygodni (oraz 26 tygodni obserwacji) przeprowadzono także na samcach myszy B6C3F₁ z wykorzystaniem takich samych stężeń, jak w przypadku szczurów, tj. 70, 220, 700, 2200 lub 7000 ppm (\approx 200, 620, 1980, 6230, 19 800 mg/m³). U myszy pod koniec okresu narażenia na izopren o stężeniach od 220 ppm obserwowano zmniejszenie siły chwytu kończyn i nieprawidłową postawę ciała. Po zakończonym okresie narażenia u samców myszy narażonych na 3 najwyższe stężenia izoprenu (tj. 700, 2200 lub 7000 ppm) odnotowano zmniejszoną masę ciała, zmniejszony przyrost masy, istotne zwiększenie masy wątroby, zmniejszenie masy: mózgu, śledziony oraz jąder. Podobnie jak w przypadku narażenia 13-tygodniowego, u myszy stwierdzono anemię makrocytarną. Zmiany w masach wątroby oraz śledziony obserwowano również u myszy po narażeniu na izopren o stężeniu 2200 ppm. W grupie myszy narażonych na izopren o stężeniu 7000 ppm stwierdzono znaczące objawy toksyczności substancji, w tym zwiększoną liczbę padnięć (6/30, kontrola – 1/30). Przyczyną padnięć myszy były zmiany nowotworowe; część zwierząt uśmiercono z powodu całkowitego paraliżu kończyn tylnych (Melnick 1995; Melnick i in. 1994). U myszy stwierdzono zmiany histologiczne, w tym również nowotworowe, w przedzwołdka,

wątrobie, gruczole Hardera, płucach, jamie nosowej, jądrach, rdzeniu kręgowym i mięśniach szkieletowych. Po narażeniu na izopren o stężeniach 700 ÷ 7000 ppm odnotowano istotnie zwiększoną częstość hiperplazji komórek nabłonkowych przedzwołdka. Dodatkowo u 4/10 samców narażonych na najwyższe stężenie stwierdzono niewielką atrofię mięśni szkieletowych, u połowy zwierząt wykazano atrofię jąder, a u wszystkich narażonych zwierząt również degenerację nabłonka węchowego oraz komórek istoty białej rdzenia kręgowego, czym tłumaczono zaburzenia funkcji kończyn (paraliż), (Melnick 1995; Melnick i in. 1994). Zmiany nowotworowe powstałe u myszy w wyniku narażenia na izopren opisano w podrozdziale „Działanie rakotwórcze”.

Po 26-tygodniowym okresie obserwacji po narażeniu u wszystkich narażonych zwierząt nie obserwowano anemii, atrofii jąder ani zmian w końcowej masie ciała. Po 3 miesiącach od zakończenia narażenia cofnęły się także objawy zaburzeń funkcji kończyn tylnych. Jednakże narażenie na najwyższe stężenie izoprenu istotnie wpłynęło na przeżywalność zwierząt (obserwowano więcej padnięć: 9/30 vs 3/30 – kontrola). Po okresie obserwacji w grupie myszy narażonych na 3 najwyższe stężenia izoprenu (700, 2200, 7000 ppm) nadal utrzymywały się większe masy wątroby. Po zakończonym okresie obserwacji u myszy narażonych na 2 najwyższe stężenia izoprenu masa śledziony była istotnie większa w porównaniu z grupą kontrolną (Melnick 1995; Melnick i in. 1994). Po narażeniu na stężenia 700 lub 2200 ppm u myszy stwierdzano również zwiększoną częstość hiperplazji komórek nabłonkowych przedzwołdka. We wszystkich pozostałych grupach (oprócz najniższego stężenia) odnotowano także statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania degeneracji nabłonka węchowego, a we wszystkich grupach niezależnie od zastosowanego stężenia izoprenu również istotnie więcej przypadków degeneracji komórek istoty białej rdzenia kręgowego (Melnick 1995; Melnick i in. 1994). Zmiany nowotworowe obserwowane po 6 miesiącach od zakończenia narażenia myszy opisano w podrozdziale „Działanie rakotwórcze”.

Podsumowanie opisanych badań toksyczności podprzewlekłej oraz przewlekłej u myszy oraz szczurów przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Wyniki badań toksyczności izoprenu przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych
Table 3. Results of toxicity studies for isoprene in experimental animals

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Stężenie izoprenu, ppm (mg/m ³)	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur F344/N ♂, ♀ 10/grupę	inhalacyjne 6 h/dzień 5 dni/tydzień 2 tygodnie	438 (1240) 875 (2480) 1750 (4950) 3500 (9900) 7000 (19 800)	brak skutków ↓ przyrostu mc.	<i>Melnick i in.</i> 1990; <i>Melnick</i> 1995
Szczur F344/N ♂, ♀ 10/grupę	inhalacyjne 6 h/dzień 5 dni/tydzień 13 tygodni	70 (200) 220 (620) 700 (1980) 2200 (6230) 7000 (19 800)	brak skutków	<i>Melnick i in.</i> 1994; <i>Melnick</i> 1995
Szczur F344/N ♂ 40/grupę	inhalacyjne 6 h/dzień 5 dni/tydzień 26 tygodni	70 (200) 220 (620) 700 (1980) 2200 (6230) 7000 (19 800)	brak skutków hiperplazja komórek Leydiga (100% zwierząt)	<i>Melnick i in.</i> 1994; <i>Melnick</i> 1995
	po 26 tyg. obserwacji od zakończenia narażenia	70 (200) 220 (620) 700 (1980) 2200 (6230) 7000 (19 800)	hiperplazja komórek Leydiga (100% zwierząt)	
Szczur F344/N ♂, ♀ 40/grupę	inhalacyjne 6 h/dzień 5 dni/tydzień 105 tygodni	220 (620) 700 (1980) 7000 (19 800)	brak skutków ♂: zmiany zwłóknieniowe w śledzionie, hiperplazja komórek kanałów nerkowych ♂: zmiany zwłóknieniowe w śledzionie, hiperplazja komórek kanałów nerkowych, przytarczyc i przewodów żółciowych, zapalenia ropne w nosie	NTP 1999
Mysz B6C3F ₁ ♂, ♀ 10/grupę	inhalacyjne 6 h/dzień 5 dni/tydzień 2 tygodni	438 (1240)	♂, ♀: ↓ hematokrytu, ↓ stężenia hemoglobiny, ↓ liczby erytrocytów, ↓ masy grasicy, hiperplazja nabłonka przedzołądka ♂: ↓ masy śledziony oraz jąder, ↓ masy ciała, wakuolizacja hepatocytów, ♀: ↑ masy wątroby	<i>Melnick i in.</i> 1994; <i>Melnick</i> 1995
		875 (2480)	♂, ♀: ↓ hematokrytu, ↓ stężenia hemoglobiny, ↓ liczby erytrocytów, ↓ masy grasicy, hiperplazja nabłonka przedzołądka ♂: ↓ masy ciała, ↑ masy wątroby, ↓ masy śledziony oraz jąder, wakuolizacja hepatocytów ♀: ↑ masy wątroby	
		1750 (4950)	♂, ♀: ↓ hematokrytu, ↓ stężenia hemoglobiny, ↓ liczby erytrocytów, ↓ masy grasicy, hiperplazja nabłonka przedzołądka ♂: ↓ masy ciała, ↑ masy wątroby, ↓ masy śledziony oraz jąder, degeneracja nabłonka węchowego, wakuolizacja hepatocytów ♀: ↑ masy wątroby	
		3500 (9900)	♂, ♀: ↓ hematokrytu, ↓ stężenia hemoglobiny, ↓ liczby erytrocytów, ↓ masy grasicy, hiperplazja nabłonka przedzołądka ♂: ↓ masy ciała, ↑ masy wątroby, ↓ masy śledziony oraz jąder, degeneracja nabłonka węchowego, wakuolizacja hepatocytów, ♀: ↑ masy wątroby	
		7000 (19 800)	♂, ♀: ↓ hematokrytu, ↓ stężenia hemoglobiny, ↓ liczby erytrocytów ↓ masy grasicy hiperplazja nabłonka przedzołądka ♂: ↓ masy ciała, atrofia śledziony i jąder, wakuolizacja hepatocytów ♀: ↑ masy wątroby, ↓ masy śledziony	

cd. tab. 3 / Table 3 cont.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Stężenie izoprenu, ppm (mg/m ³)	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Mysz B6C3F ₁ , ♂, ♀ 10/grupę	inhalacyjne 6 h/dzień 5 dni/tydzień 13 tygodni	70 (200) 220 (620) 700 (1980) 2200 (6230) 7000 (19 800)	♀: ↓ przyrostu masy ciała niezależnie od stężenia ♀: ↑ masy nerek ↓ hematokrytu, ↓ stężenia hemoglobiny, ↓ liczby erytrocytów, anemia makrocytarna, ↓ masy śledziony, hiperplazja nabłonka przedzwołodka ↓ hematokrytu, ↓ stężenia hemoglobiny, ↓ liczby erytrocytów, ↑ liczby ciałek Howella-Jolly'ego, anemia makrocytarna, ↓ masy śledziony, ↓ masy jąder, hiperplazja nabłonka przedzwołodka, wakuolizacja hepatocytów ♂, ♀: ↓ hematokrytu, ↓ stężenia hemoglobiny, ↓ liczby erytrocytów, ↑ liczby ciałek Howella-Jolly'ego, anemia makrocytarna, ↑ masy wątroby, ↓ masy śledziony, ↓ poziomu GST w płucach i wątrobie, hiperplazja nabłonka przedzwołodka, wakuolizacja hepatocytów ♂: atrofia jąder, ↓ liczby plemników, degeneracja nabłonka węchowego ♀: wydłużenie długości cyklu	Melnick i in. 1994; Melnick 1995
Mysz B6C3F ₁ , ♂ 40/grupę	inhalacyjne 6 h/dzień 5 dni/tydzień 26 tygodni	70 (200) 220 (620) 700 (1980) 2200 (6230) 7000 (19 800)	brak skutków ↓ siły chwytu kończyn ↓ siły chwytu kończyn, hiperplazja nabłonka przedzwołodka, anemia makrocytarna ↑ śmiertelności, ↓ siły chwytu kończyn, hiperplazja nabłonka przedzwołodka, anemia makrocytarna, degeneracja nabłonka węchowego oraz istoty białej rdzenia kręgowego	Melnick i in. 1994; Melnick 1995
	po 26 tyg. obserwacji od zakończenia narażenia	70 (200) 220 (620) 700 (1980) 2200 (6230) 7000 (19 800)	degeneracja nabłonka węchowego oraz istoty białej rdzenia kręgowego degeneracja nabłonka węchowego oraz istoty białej rdzenia kręgowego, hiperplazja nabłonka w przedzwołodku i pęcherzykach płuc ↑ śmiertelności, ↑ liczby przypadków guzów, degeneracja nabłonka węchowego oraz istoty białej rdzenia kręgowego, hiperplazja nabłonka w przedzwołodku i pęcherzykach płuc	
Mysz B6C3F ₁ , ♂ 50/grupę	inhalacyjne 8 h/dzień 5 dni/tydzień 80 tygodni +25 tygodni obserwacji	10 (28) 70 (220) 280 (790) 700 (1980) 2200 (6230)	proliferaacja komórek hematopoetycznych w śledzionie, hiperplazja komórek szpiku kostnego proliferaacja komórek hematopoetycznych w śledzionie ↓ masy jąder, proliferaacja komórek hematopoetycznych w śledzionie	Placke i in. 1996
Mysz B6C3F ₁ , ♀ 50/grupę	inhalacyjne 8 h/dzień 5 dni/tydzień 80 tygodni + 25 tygodni obserwacji	10 (28) 70 (220)	proliferaacja komórek hematopoetycznych w śledzionie	Placke i in. 1996

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

↑ – zwiększenie.

↓ – zmniejszenie.

GST – transferaza glutationowa.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat mutagennego i genotoksycznego działania izoprenu u ludzi.

W badaniach genotoksyczności przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na różnych szczepach *Salmonella* Typhimurium (TA98, TA100, TA102, TA104, TA1530, TA1535, TA1537 oraz TA1538) zarówno bez, jak i w obecności aktywacji metabolicznej izopren nie wykazywał działania mutagennego. Również w testach wymiany chromatyd siostrzanych oraz aberracji chromosomowych na komórkach jajnika chomika chińskiego nie wykazano działania genotoksycznego (Tice 1988; Tice i in. 1988). W teście mutacji powrotnych na szczepie *Salmonella* Typhimurium TA100 *Gervasi* i in. (1985) nie stwierdzili działania mutagennego 2 metabolitów izoprenu – monoepoksydów (EPOX I oraz EPOX II; szczegóły opisano w rozdziale „Toksykokinetyka”), natomiast inny metabolit – diepoksyd (DIEPOX) działał mutagennie (przy czym jedynie bez aktywacji metabolicznej), (*Gervasi* i in. 1985). W badaniach przeprowadzonych przez *Fabianego* i in. (2007) wykazano, że izopren powoduje uszkodzenia DNA w teście kometyowym na jednojądrzastych komórkach krwi oraz komórkach ludzkiej białaczki HL60 przy użyciu aktywacji metabolicznej. Monoepoksyd EPOX I indukował te zmiany bez aktywacji metabolicznej (*Fabiani* i in. 2007).

U samców myszy narażanych na izopren o stężeniach od 220 ppm ($\approx 620 \text{ mg/m}^3$) przez 12 dni w komórkach szpiku kostnego wykazano zwiększenie częstości występowania wymiany chromatyd siostrzanych. Ponadto w badaniach toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej, w których myszy narażano na izopren inhalacyjnie, obserwowano zwiększoną liczbę erytrocytów z mikrojądrami. Izopren nie powodował u myszy aberracji chromosomowych w szpiku kostnym (*Melnick* 1995; NTP 1999; *Placke* i in. 1996; *Shelby* 1990).

Po narażeniu myszy (obu płci) inhalacyjnie na izopren o stężeniu 2200 ppm ($\approx 6230 \text{ mg/m}^3$) przez 26 tygodni (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) z zachowaniem 26-tygodniowego okresu obserwacji w komórkach guzów gruczołu Hardera, płuc oraz przedłożądka wykazano występowanie

zwiększonej liczby mutacji *K-ras* oraz *H-ras* (*Hong* i in. 1997; *Sills* i in. 1999; 2001).

Działanie rakotwórcze**Ludzie**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat rakotwórczego działania izoprenu u ludzi.

Zwierzęta

Na podstawie oceny IARC (1999) w oparciu o wystarczające dowody działania rakotwórczego na zwierzęta doświadczalne izopren został uznany za substancję przypuszczalnie rakotwórczą dla ludzi (Grupa 2B), (IARC 1999).

W 2-letnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym w ramach NTP (1999) samce i samice szczurów F344/N narażano w komorach inhalacyjnych (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) na izopren o stężeniach: 220, 700 lub 7000 ppm (≈ 620 , 1980 lub 19 800 mg/m^3). We wszystkich grupach badanych nie stwierdzono zmian przeżywalności zwierząt oraz zmian w końcowej masie ciała. Odnotowano natomiast istotne zwiększenie częstości powstawania różnych nowotworów (tab. 4), (NTP 1999).

U samców szczurów obserwowano zależne od stężenia zwiększenie częstości występowania gruczolakowłókniaka gruczołu mlekowego, jednak istotnie większą częstość tego nowotworu stwierdzono jedynie po narażeniu na najwyższe stężenie (7000 ppm (19 800 mg/m^3), 14% zwierząt vs 2% – kontrola). U samic częstość tych zmian była istotnie większa po narażeniu na wszystkie stężenia izoprenu, tj. 220 ppm (620 mg/m^3 , 24%), 700 ppm (1980 mg/m^3 , 38%) lub 7000 ppm (19 800 mg/m^3 , 34%), w porównaniu do grupy kontrolnej (14%). U samców stwierdzono również istotnie więcej gruczolaków kanalików nerkowych, ale tylko po narażeniu na 2 najwyższe stężenia (16% oraz 30% vs 4%). Dodatkowym skutkiem związanym z nefropatią u szczurów był rozrost przytarczyc, co stwierdzono u samców po narażeniu na najwyższą dawkę. Ponadto 2-letnie narażenie samców na te stężenia powodowało również znaczące zwiększenie częstości występowania obustronnego gruczolaka z komórek Leydiga w porównaniu do grupy

kontrolnej (74% oraz 96% vs 40%) oraz użytej w badaniu kontroli historycznej. W badaniach tych zauważono również, że u obu płci występowały pojedyncze przypadki nowotworów mózgu bardzo rzadko spontanicznie powstających u szczurów, m.in. złośliwego gwiaździaka, glejaka czy rdzeniaka (NTP 1999).

W opisanych wcześniej badaniach, w których narażano samce myszy B6C3F₁ na izopren przez 26 tygodni, a następnie obserwowano przez kolejne 26 tygodni, po zakończeniu narażenia na izopren o najniższym stężeniu (220 ppm, 620 mg/m³) u 2/10 samców stwierdzono występowanie gruczolaka wątrobowokomórkowego, a u 1/10 z grupy narażanej na najwyższe stężenie – gruczolakoraka oskrzelikowo-pęcherzykowego. Po zakończonym okresie obserwacji odnotowano istotnie zwiększoną częstość występowania gruczolaków gruczołu Hardera, gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych (od 700 ppm, 1980 mg/m³) oraz gruczolaków i raków oskrzelikowo-pęcherzykowych (od 2200 ppm, 6230 mg/m³), brodawczaka i raka płaskonabłonkowego przedłożadka (7000 ppm, 19 800 mg/m³), (tab. 5), (Melnick 1995; Melnick i in. 1994).

W badaniach przeprowadzonych przez Plackeà i in. (1996) oraz Cox i in. (1996) samce myszy B6C3F₁ narażano drogą inhalacyjną (8 h/dzień, 5 dni w tygodniu) na izopren o stężeniach: 10, 70, 280, 700 i 2200 ppm (28; 200; 790; 1980 i 6230 mg/m³) przez 20, 40 lub 80 tygodni, z okresem obserwacji trwającym do 104 tygodni. Już po 20 tyg. narażenia samców myszy na izopren o stężeniach 280 lub 2200 ppm stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania gruczolaka gruczołu Hardera. Po 40 tyg. narażenia stwierdzono również (po narażeniu na te same stężenia izoprenu) istotnie częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych. Narażenie na izopren przez 80 tyg. spowodowało zwiększoną częstość występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego i gruczolaka gruczołu Hardera (od stężenia 280 ppm), a powyżej stężenia 700 ppm gruczolaka i raka oskrzelikowo-pęcherzykowego (tab. 6). W przypadku samic, które były narażane jedynie na 2 stężenia izoprenu, tj. 10 lub 70 ppm (28 lub 220 mg/m³), istotnie częściej w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono występowanie przypadków gruczolaka gruczołu Hardera i przysadki mózgowej (tab. 7).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u ludzi

Brak jest danych dotyczących wpływu izoprenu na rozrodczość oraz toksyczności prenatalnej izoprenu u ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt

Wyniki badań toksyczności rozwojowej przedstawiono szczegółowo w tabeli 8. W badaniach NTP (Melnick 1995) zarówno szczury F334/N, jak i myszy B6C3F₁ narażano inhalacyjnie na izopren o stężeniach: 70, 700 lub 7000 ppm (\approx 220, 1980, 19 800 mg/m³) przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 13 tygodni. W przypadku szczurów najwyższe zastosowane w badaniu stężenie na podstawie braku zmian w narządach płciowych uznano za wartość NOAEC dla działania na rozrodczość. U samców myszy narażanych na izopren o stężeniach 700 lub 7000 ppm stwierdzono zmniejszoną masę bezwzględną najądrzy, niższą ruchliwość plemników oraz zmniejszoną liczbę spermatyd. U myszy po narażeniu na izopren o najwyższym stężeniu obserwowano również zmniejszoną masę jąder oraz ich atrofię. Narażenie samic myszy na stężenie izoprenu 7000 ppm spowodowało wydłużenie cyklu estralnego. Za wartość NOAEC dla toksyczności reprodukcyjnej dla myszy przyjęto stężenie 70 ppm (Melnick 1995).

Po 6 miesiącach narażania samców szczurów na izopren o stężeniu 7000 ppm obserwowano istotne w porównaniu do kontroli zwiększenie częstości występowania rozrostu komórek Leydiga, a po kolejnych 6 miesiącach (obserwacja) stwierdzono występowanie gruczolaka tych komórek (przy czym zmiany te nie były istotne), (Melnick 1995).

Mast i in. (1989) przeprowadzili badanie toksyczności prenatalnej u ciężarnych samic szczura Sprague-Dawley, które 6. ÷ 19. dnia ciąży narażano inhalacyjnie na izopren o stężeniach: 280, 1400, 7000 ppm (\approx 790, 3960, 19 800 mg/m³). Nie stwierdzono toksyczności matczynej oraz wpływu izoprenu na rozwijające się płody. Nie wykazano wad wrodzonych, nie stwierdzono również zmian w liczbie płodów w przeliczeniu na miot ani cech opóźnienia kostnienia. Stężenie 7000 ppm uznano za wartość NOAEC dla toksyczności matczynej i rozwojowej izoprenu (tab. 8), (Mast i in. 1989).

Badanie toksyczności prenatalnej izoprenu przeprowadzono także u ciężarnych samic myszy CD-1 Swiss, które narażano 6. ÷ 17. dnia ciąży na 3 stężenia: 280, 1400, 7000 ppm (\approx 790, 3960, 19 800 mg/m³). W wyniku narażenia ciężarnych myszy na izopren o najwyższym stężeniu, tj. 7000 ppm, stwierdzono objawy toksyczności zarówno u matek, jak i płodów. U narażanych matek stwierdzono zmniejszoną końcową masę ciała oraz zmniejszone masy macicy, a także zwiększone względne masy wątroby i nerek. W przypadku płodów przy wszystkich zastosowanych stężeniach izoprenu stwierdzono istotne i zależne od stężenia zmniejszenie masy ciała żeńskich płodów. Skutek

ten u męskich płodów obserwowano jedynie dla 2 najwyższych stężeń. Niezależnie od zastosowanego stężenia izoprenu nie odnotowano zmian w stosunku liczby płodów samiec/samica w porównaniu do grupy kontrolnej. U płodów matek narażanych na stężenia izoprenu 1400 lub 7000 ppm stwierdzono pojedyncze przypadki rozszczepu podniebienia (nieistotne statystycznie), a po narażeniu na najwyższe stężenie izoprenu u płodów częściej obserwowano opóźnienie kostnienia manifestujące się występowaniem dodatkowych żeber (działanie fetotoksyczne). Stężenie 1400 ppm uznano w tym badaniu za wartość NOAEC dla toksyczności matczynej (Mast i in. 1989).

Tabela 4. Częstość występowania nowotworów u szczurów F334/N narażanych inhalacyjnie na izopren przez 105 tygodni (NTP 1999)
Table 4. Incidences of neoplasms in F334/N rats exposed by inhalation to isoprene for 105 weeks (NTP 1999)

Rodzaj nowotworu	Poziom narażenia, ppm (mg/m ³)							
	samce				samice			
	0	220 (620)	700 (1980)	7000 (19 800)	0	220 (620)	700 (1980)	7000 (19 800)
Jądra – jednostronny i obustronny gruczolak z komórek Leydiga	33/50 (66%)	37/50 (74%)	44/50* (88%)	48/50** (96%)				
Nerki – gruczolak kanalików nerkowych	2/50 (4%)	4/50 (8%)	8/50* (16%)	15/50** (30%)				
Gruczoł mlekowy – gruczolakowłókniak	2/50 (4%)	4/50 (8%)	6/50 (12%)	21/50* (42%)	19/50 (38%)	35/50** (70%)	32/50** (64%)	32/50** (64%)
– rak	0/42 (0%)	1/43 (2%)	1/47 (2%)	2/44 (5%)	0/42 (0%)	1/43 (2%)	1/47 (2%)	2/44 (5%)
Układ nerwowy – złośliwy gwiaździak	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	0/50 (0%)
– łagodny guz ziarnistokomórkowy opon mózgowych	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	1/50 (2%)	1/50 (2%)
– guz ziarnistokomórkowy	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)
– łagodny gwiaździak	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)
– złośliwy glejak	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)
– złośliwy rdzenniak	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)
– mięsak opon mózgowych	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)
Układ limfohematopoetyczny – białaczka komórek jednojądrzastych					14/50 28%	15/50 30%	21/50 42%	21/50 42%

Objaśnienia:

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ (dokładny test Fishera).

Tabela 5. Częstość występowania nowotworów u samców myszy B6C3F₁ narażanych inhalacyjnie na izopren przez 26 tygodni (+26 tygodni obserwacji), (Melnick 1995; Melnick i in. 1994)

Table 5. Incidences of neoplasms in male B6C3F₁ mice exposed by inhalation to isoprene for 26 weeks (+ 26 weeks of observation period), (Melnick 1995; Melnick i in. 1994)

Rodzaj nowotworu	Poziom narażenia, ppm (mg/m ³)					
	0	70 (200)	220 (620)	700 (1980)	2200 (6230)	7000 (19 800)
Gruzoł Hardera – gruczolak	2/30 (7%)	6/30 (20%)	4/30 (13%)	14/30*** (47%)	13/30***# (43%)	12/30*** (40%)
Wątroba						
– gruczolak wątrobowokomórkowy	4/30 (13%)	2/30 (7%)	6/29 (21%)	15/30*** (50%)	18/30*** (60%)	16/29*** (57%)
– rak wątrobowokomórkowy	4/30 (13%)	1/30 (3%)	3/29 (10%)	5/30 (17%)	4/30 (13%)	9/28* (32%)
– gruczolak i rak wątrobowokomórkowy	7/30 (22%)	3/30 (10%)	7/29 (24%)	15/30* (50%)	18/30*** (60%)	17/28*** (61%)
Płuca						
– gruczolakorak oskrzelikowo- – pęcherzykowy	2/30 (7%)	2/30 (7%)	1/29 (3%)	4/30 (13%)	10/30* (33%)	8/28* (29%)
– rak oskrzelikowo-pęcherzykowy	0/30 (0%)	0/30 (0%)	0/29 (0%)	1/30 (3%)	1/30 (3%)	3/28 (11%)
– gruczolakorak i rak oskrzelikowo- – pęcherzykowy	2/30 (7%)	2/30 (7%)	1/29 (3%)	5/30 (17%)	10/30* (33%)	9/28*** (32%)
Przedzółądek						
– brodawczak płaskonabłonkowy	0/30 (0%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)	1/30 (3%)	2/30 (7%)	5/30 (17%)
– rak płaskonabłonkowy	0/30 (0%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)	2/30 (7%)	1/30 (3%)
– brodawczak i rak płaskonabłonkowy	0/30 (0%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)	1/30 (3%)	4/30 (13%)	6/30* (20%)

Objaśnienia:

u 1 myszy dodatkowo rak; * $p \leq 0,05$ (test regresji logistycznej); ** $p \leq 0,01$ (dokładny test Fishera); *** $p \leq 0,01$ (test regresji logistycznej).

Tabela 6. Częstość występowania nowotworów u samców myszy B6C3F₁ narażanych inhalacyjnie na izopren przez 80 tyg. – notowane po 25 tyg. obserwacji od zakończenia narażenia (Cox i in. 1996; Placke i in. 1996)

Table 6. Incidences of neoplasms observed in male B6C3F₁ mice 25 weeks after 80 weeks of inhalation exposure to isoprene (Cox i in. 1996; Placke i in. 1996)

Rodzaj nowotworu	Poziom narażenia, ppm (mg/m ³)					
	0	10 (28)	70 (200)	280 (790)	700 (1980)	2200 (6230)
Płuca						
– gruczolakorak oskrzelikowo-pęcherzykowy	11/50 (22%)	16/50 (32%)	4/50 (8%)	13/50 (26%)	23/50* (46%)	30/50* (60%)
– rak oskrzelikowo-pęcherzykowy	0/50 (0%)	1/50 (2%)	2/50 (4%)	1/50 (2%)	7/50* (14%)	7/50* (14%)
Wątroba						
– gruczolak wątrobowokomórkowy	11/50 (22%)	12/50 (24%)	15/50 (30%)	24/50* (48%)	27/48* (56%)	30/50* (60%)
– rak wątrobowokomórkowy	9/50 (18%)	6/50 (12%)	9/50 (18%)	16/50 (18%)	17/50 (35%)	16/50 (18%)
Gruzoł Hardera						
– gruczolak	4/47 (8%)	4/49 (8%)	9/50 (18%)	17/50* (34%)	26/49* (52%)	35/50* (70%)
– rak	0/47 (0%)	0/49 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	3/49 (6%)	2/50 (4%)

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Rodzaj nowotworu	Poziom narażenia, ppm (mg/m ³)					
	0	10 (28)	70 (200)	280 (790)	700 (1980)	2200 (6230)
Serce						
– naczyńiakomięsak	0/49 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	2/50 (4%)	1/50 (2%)	1/50 (2%)
Śledziona						
– naczyńiakomięsak	1/49 (2%)	3/48 (6%)	2/50 (4%)	1/50 (2%)	2/48 (4%)	1/49 (8%)
Przedzółądek						
– brodawczak płaskonabłonkowy	0/50 (0%)	0/48 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/47 (2%)	1/50 (2%)
– rak płaskonabłonkowy	0/50 (0%)	0/48 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	0/47 (0%)	3/50 (6%)
Mięsak histiocytarny	0/50 (0%)	2/50 (4%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)	2/50 (4%)	2/50 (4%)
Chłoniaki	2/50 (4%)	1/50 (2%)	2/50 (8%)	2/50 (10%)	4/50 (8%)	6/50 (12%)

Objaśnienie:

* $p \leq 0,05$ (dokładny test Fishera).

Tabela 7. Częstość występowania nowotworów u samic myszy B6C3F, narażanych inhalacyjnie na izopren przez 80 tyg. notowane – po 25 tyg. obserwacji od zakończenia narażenia (Cox i in. 1996; Placke i in. 1996)

Table 7. Incidences of neoplasms observed in female B6C3F, mice 25 weeks after 80 weeks of inhalation exposure to isoprene (Cox i in. 1996; Placke i in. 1996)

Rodzaj nowotworu	Poziom narażenia, ppm (mg/m ³)		
	0	10 (28)	70 (200)
Płuca			
– gruczolakorak oskrzelikowo-pęcherzykowy	5/50 (10%)	6/50 (12%)	5/50 (10%)
Wątroba			
– gruczolak wątrobowokomórkowy	4/50 (8%)	6/50 (12%)	3/50 (6%)
– rak wątrobowokomórkowy	2/50 (4%)	4/50 (8%)	2/50 (4%)
Gruczoł Hardera			
– gruczolak	2/49 (4%)	3/49 (6%)	8/49* (16%)
Śledziona			
– naczyńiakomięsak	1/50 (2%)	1/49 (2%)	4/50 (8%)
Przedzółądek			
– rak płaskonabłonkowy	1/50 (2%)	0/49 (0%)	0/50 (0%)
Mięsak histiocytarny	4/50 (8%)	5/50 (10%)	6/50 (12%)
Chłoniaki	9/50 (18%)	10/50 (20%)	12/50 (24%)
Gruczolak przysadki mózgowej	1/49 (2%)	6/46 (13%)	9/49* (18%)

Objaśnienie:

* $p \leq 0,05$ (dokładny test Fishera).

Tabela 8. Wyniki badań wpływu izoprenu na rozrodczość oraz toksyczność rozwojową u zwierząt doświadczalnych
Table 8. Results of reproductive and developmental toxicity studies for isoprene in experimental animals

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Stężenie, ppm (mg/m ³)	Skutki działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur F344/N ♂, ♀ 10/grupę	inhalacyjne 6 h/dzień 5 dni/tydzień 13 tygodni	70 (200) 700 (1980) 7000 (19 800)	brak skutków NOAEC	<i>Melnick 1995</i>
Szczur F344/N ♂ 40/grupę	inhalacyjne 6 h/dzień 5 dni/tydzień 26 tygodni	70 (200) 220 (620) 700 (1980) 2200 (6230) 7000 (19 800)	brak skutków rozrost komórek Leydiga	<i>Melnick 1995</i>
	po 26 tyg. obserwacji od zakończenia narażenia	70 (200) 220 (620) 700 (1980) 2200 (6230) 7000 (19 800)	brak skutków rozrost komórek Leydiga gruczolak komórek Leydiga	
Mysz B6C3F ₁ ♂, ♀ 10/grupę	inhalacyjne 6 h/dzień 5 dni/tydzień 13 tygodni	70 (200) 700 (1980) 7000 (19 800)	NOAEC ♂: ↓ masy bezwzględnej najądrzy, ruchliwości i liczby plemników, liczby spermatyd, ♂: atrofia jąder, ↓ masy bezwzględnej najądrzy, ruchliwości i liczby plemników, liczby spermatyd ♀: wydłużenie cyklu estralnego	<i>Melnick 1995</i>
Mysz B6C3F ₁ ♂ 40/grupę	inhalacyjne 6 h/dzień 5 dni/tydzień 26 tygodni	70 (200) 220 (620) 700 (1980) 2200 (6230) 7000 (19 800)	brak skutków atrofia jąder	<i>Melnick 1995</i>
	po 26 tyg. obserwacji od zakończenia narażenia	70 (200) 220 (620) 700 (1980) 2200 (6230) 7000 (19 800)	brak skutków	
Szczur Sprague-Dawley ♀ 24 ÷ 26/grupę	inhalacyjne GD 6-19 6 h/dzień 7 dni/tydzień badania w GD20	780 3900 19530	NOAEC: 19530 – płody NOAEC: 19530 – matki (w odniesieniu do braku padnięć i przyrostu masy ciała)	<i>Mast i in. 1989;</i> <i>Melnick 1995</i>
Mysz CD-1 Swiss ♀ 28 ÷ 30/grupę	inhalacyjne GD 6-17 6 h/dzień 7 dni/tydzień badania w GD18	280 (790)	płody: ♀: ↓ masy NOAEC	<i>Mast i in. 1989;</i> <i>Melnick 1995</i>
		1400 (3960)	płody: ↓ masy NOAEC matki: NOAEC	
		7000 (19 800)	płody: ↓ masy ↑ liczby płodów ze zmianami (opóźnienie kostnienia) matki: ↓ masy macicy, ↑ bezwzględnej i względnej masy nerek	

Objaśnienie:

GD – dzień ciąży (*gestation day*); ♂ – samce; ♀ – samice; ↑ – zwiększenie; ↓ – zmniejszenie.

TOKSYKOKINETYKA

Stężenie endogennego izoprenu

Izopren to związek powstający endogenicznie u ludzi i zwierząt, prawdopodobnie w szlaku mewalonomym z pirofosforanu dimetyloallilu – prekursora cholesterolu (Buszewski i in. 2007). Innym prawdopodobnym endogennym źródłem izoprenu może być rozkład grupy farnezylowej lub geranylogeranylowej prenylowanych białek (DFG 2015; RAC 2022a). Szacuje się, że szybkość powstawania endogennego izoprenu u ludzi wynosi 0,15 $\mu\text{mol/kg mc./h}$. Stężenie izoprenu we krwi u osób nie-narażonych zawodowo mieści się w bardzo szerokim zakresie 0,52 ÷ 70 nmol/l (Cailleux i in. 1992; Miekisch i in. 2001). Izopren jest także stwierdzany w wydychanym w ciągu doby powietrzu, a jego stężenie nie zależy od wieku ani płci, jednak zmniejsza się w trakcie snu (Taalman 1996; Watson i in. 2001). Z danych opracowanych przez DFG (2015) z ponad 30 badań przeprowadzonych w latach 1969-2007 wynika, że zakres stężeń izoprenu w wydychanym powietrzu wynosi 0,03 ÷ 1,34 mg/m³ (DFG 2015).

Endogenne powstawanie izoprenu u zwierząt zachodzi prawdopodobnie w znacznie mniejszym stopniu niż u ludzi. We krwi szczurów, królików, owiec i krów stężenia izoprenu wynosiły poniżej 1 nmol/l. U królików wartości te mieściły się w zakresie 0,3 ÷ 0,7 nmol/l, a u świń 0,2 ÷ 1,3 nmol/l (Cailleux i in. 1992; Miekisch i in. 2001).

Dystrybucja i wydalanie

Bond i in. (1991) przeprowadzili badania na samcach myszy B6C3F₁ narażanych inhalacyjnie (donosowo) na znakowany węglem ¹⁴C lub nieznanym izopren o stężeniach: 20, 200, 2000 ppm (\approx 57, 570, 5700 mg/m³). Już 15 ÷ 30 min od zakończenia narażenia stężenie związku we krwi osiągało maksimum. Średnie stężenia we krwi były zależne od stężenia izoprenu w powietrzu i wynosiły odpowiednio: 24,8 \pm 3,3; 830 \pm 51 lub 6800 \pm 400 ng/ml. Po 64 h od zakończenia narażenia zależnie od stężenia wydalano się z moczem 52 ÷ 73% izoprenu (w postaci metabolitów), (Bond i in. 1991).

W innym badaniu, którego celem była identyfikacja metabolitów izoprenu w moczu, samcom szczura F344 oraz myszom B6C3F₁ podano dootrzewnowo pojedynczą dawkę ¹⁴C-izoprenu (64 mg/kg mc.),

(Buckley i in. 1999). Około 50% podanej dawki wydalano się jako związek niezmienny z powietrzem wydychanym, natomiast około 32% podanej dawki jako metabolity z moczem. U szczurów głównymi metabolitami izoprenu były: kwas 2-hydroksy-2-metylo-3-butenowy (53%), 2-metylo-3-buten-1,2-diol (23%) oraz glukuronian 2-metylo-3-buten-1,2-diolu (13%). Podobne metabolity zidentyfikowano w moczu myszy, jednak 25% podanej dawki stanowiły niezidentyfikowane związki (u szczurów odsetek ten wynosił 7%), (Buckley i in. 1999).

Tworzenie adduktów hemoglobiny

Z przeglądu literatury wynika, że przeprowadzono kilka badań, w których dowiedziono, że izopren może tworzyć addukty z hemoglobina. Sun i in. (1989) wykazali tworzenie adduktów z hemoglobina u samców myszy B6C3F₁ narażanych inhalacyjnie przez 6 h na ¹⁴C-izopren o stężeniach: 20, 200, 2000 ppm (\approx 57, 570, 5700 mg/m³). Po upływie doby wykazano tworzenie się adduktów z hemoglobina, których stężenia wynosiły odpowiednio: 11 \pm 0,5; 90 \pm 13 i 170 \pm 13 pmol/mg globiny (Sun i in. 1989). W innym badaniu Sun i in. (1989) potwierdzili, że także po jednorazowym podaniu dootrzewnowym izoprenu w dawce 3 mmol/kg mc. samcom szczurów Sprague-Dawley oraz myszom B6C3F₁ powstawało ok. 40 pmol adduktów/mg globiny (Sun i in. 1989). W badaniu przeprowadzonym przez Tareke i in. (1998), którzy zastosowali podobny model badania, tj. jednorazowe podanie dootrzewnowe izoprenu, ale użyli 2 gatunków gryzoni i zastosowali znacznie niższe dawki izopropenu, badano powstawanie adduktów metabolitów związku z hemoglobina. Po podaniu 250 $\mu\text{mol/kg mc.}$ (17 mg/kg mc.) samcom szczura Sprague-Dawley lub 113 oraz 227 $\mu\text{mol/kg mc.}$ (7,7 oraz 15,4 mg/kg mc.) samcom myszy C57/black wykazano powstawanie adduktów EPOX z hemoglobina, a także wykazano, że u myszy powstaje ok. 20 razy więcej adduktów (głównie EPOX I) niż u szczurów (Tareke i in. 1998).

Metabolizm

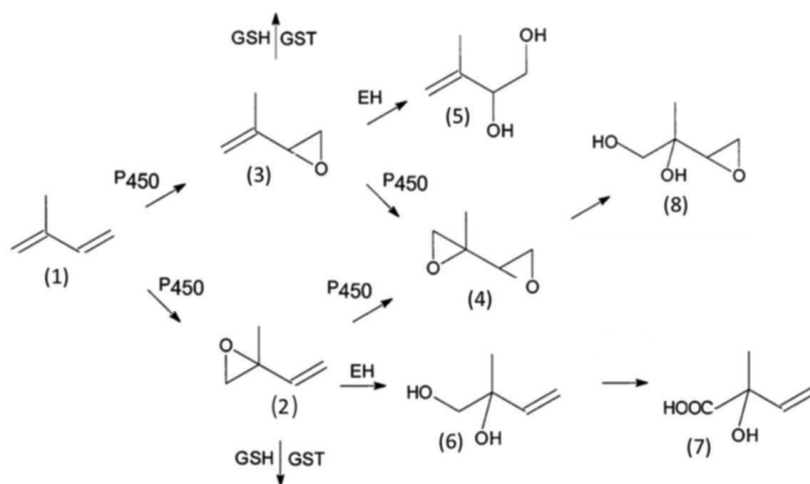
Dane dotyczące metabolizmu izoprenu pochodzą głównie z badań w warunkach in vitro

przeprowadzonych we frakcjach mikrosomalnych wątroby: szczura, myszy lub człowieka. Proponowany szlak przemian przedstawiono na rycinie 2. W pierwszym etapie przemian izoprenu (1), zachodzącym przy udziale cytochromów P450 (głównie izoformy CYP2E1, w mniejszym stopniu CYP2B6), dochodzi do powstawania 2 epoksydów: 1,2-epoksy-2-metylo-3-butenu (EPOX I; (2)) oraz 1,2-epoksy-3-metylo-3-butenu (EPOX II; (3)). Powstałe epoksydy podlegają następnie reakcjom hydrolizy przy udziale hydrolazy epoksydowej (EH) do: 1,2-dihydroksy-2-metylo-3-butenu (5) i 1,2-dihydroksy-3-metylo-3-butenu (6), który jest dalej utleniany do kwasu 2-hydroksy-2-metylo-3-butenowego (7). Epoksydy EPOX I oraz EPOX II mogą być także utleniane przy udziale CYP2E1 do 1,2:3,4-diepoksy-2-metylobutanu (DIEPOX; (4)), który jest następnie hydrolizowany do 1,2-dihydroksy-2-metylo-3,4-epoksybutanu (8), (Bogaards i in. 1996; Buckley i in. 1999; Chiappe i in. 2000; Gervasi, Longo 1990). Szybkość powstawania metabolitów EPOX I przy udziale ludzkich mikrosomów wątrobowych jest ok. 4 razy większa niż szybkość powstawania EPOX II (Chiappe i in. 2000; Watson i in. 2001; Witsuba i in. 1994).

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że reakcja hydrolizy EPOX I i EPOX II zachodzi u ludzi, szczurów i myszy w różnym stopniu. Najmniejszą aktywność hydrolazy epoksydowej wykazano u myszy i była ona 2-krotnie niższa niż u szczurów oraz około 15-krotnie niższa niż u ludzi (Bogaards i in. 1996). W kolejnych badaniach Bogaards i in. (1999) wykazali także różnice

gatunkowe (badania *in vitro*) dotyczące sprzęgania EPOX I oraz EPOX II z glutationem (GSH). Najwyższą aktywność transferazy glutationowej (GST) wykazano u szczurów oraz myszy, a mniejszą u ludzi (Bogaards i in. 1999).

Alwis i in. (2016) u osób palących papierosy zidentyfikowali w moczu monoepoksydy izoprenu sprzężone z kwasem merkapturowym. Dominującym związkiem była *N*-acetylo-*S*-(4-hydroksy-2-metylo-2-buten-1-yl)cysteina (IPMA3). Związek ten najprawdopodobniej powstaje w wyniku acetylacji monoepoksydów sprzężonych z glutationem. W porównaniu z wynikami osób niepalących mediana stężenia IPMA3 w moczu palaczy była 16 razy większa. Według autorów uzyskane wyniki badań u palaczy wskazują na egzogenne narażenie na izopren (w wyniku palenia) oraz na potencjalne wykorzystanie IPMA3 w ocenie narażenia na ten związek (Alwis i in. 2016). W badaniach epidemiologicznych populacji USA oznaczano stężenia tego metabolitu w moczu u 10 000 osób biorących udział w programie NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). Badane osoby podzielono na palące i niepalące na podstawie wyników wypełnionego formularza oraz oznaczonego stężenia metabolitu nikotyny – kotyniny w surowicy. IPMA3 wykryto w ok. 80% próbek. Mediana stężenie IPMA3 w moczu była wyższa u palących w porównaniu do niepalących (39,8 vs 3,05 µg/g kreatyniny). Stężenie IPMA3 w moczu istotnie korelowało ze stężeniem kotyniny w surowicy (Biren i in. 2020).



Rycina 2. Proponowany szlak przemian metabolicznych izoprenu (na podstawie: Bogaards i in. 1996; Buckley i in. 1999; Chiappe i in. 2000; Gervasi, Longo 1990)

Figure 2. Proposed metabolic pathway of isoprene (based on: Bogaards i in. 1996; Buckley i in. 1999; Chiappe i in. 2000; Gervasi, Longo 1990)

Model toksykokinetyczny

W przypadku izoprenu został opracowany 5-kompartimentowy model toksykokinetyczny obejmujący: 1) płuca, 2) mięśnie, 3) wątrobę, 4) inne narządy dobrze ukrwione (tj. mózg, nerki, śledzionę i jelita) oraz 5) tkankę tłuszczową. Założenia obejmowały: wchłanianie inhalacyjne izoprenu w płucach, następnie jego szybką dystrybucję z krwią do wymienionych narządów i tkanek, w tym szczególnie do wątroby, gdzie związek podlega metabolizmowi (w 90%), i wydalenie z organizmu w postaci metabolitów z moczem. Jedynie w 10% izopren jest wydalany z powietrzem wydychanym jako związek niezmieniony (Csanády, Filser 2001; Filser i in. 1996). Wykorzystując ten model i opierając się na wynikach dostępnych badań u ludzi i na zwierzętach, obliczono szybkość powstawania endogenego izoprenu wynoszącą dla człowieka o masie ciała 70 kg – 23,8 $\mu\text{mol/l}$, co odpowiada stężeniu izoprenu we krwi $5,5 \pm 4 \text{ nmol/l}$. Obliczono, że osoba dorosła wydała z powietrzem 3,4 mg endogenego izoprenu w ciągu doby. Zakładając, że maksymalna szybkość metabolizmu izoprenu dla człowieka wynosi 2,5 $\mu\text{mol/h/kg}$, przy narażeniu na stężenia izoprenu w powietrzu poniżej 50 ppm ($\approx 140 \text{ mg/m}^3$) stężenie izoprenu we krwi będzie wynosiło 0,65 $\mu\text{mol/l}$ (Csanády, Filser 2001; Filser i in. 1996).

Monitoring biologiczny

Wyniki badań Alwis i in. (2016) oraz Biren i in. (2020) wskazują na potencjalne zastosowanie IPMA3 jako biomarkera narażenia na izopren. IPMA3 był głównym metabolitem izoprenu wykrywanym w moczu u ludzi z populacji generalnej USA. Ze względu na istotnie wyższe stężenia IPMA3 w moczu osób palących (izopren jest składnikiem dymu tytoniowego) w porównaniu do osób niepalących zaproponowano wykorzystanie tego parametru do oceny egzogenego (dym tytoniowy) narażenia na izopren (Alwis i in. 2016; Biren i in. 2020; RAC 2022b). Brak jest takich danych dla osób narażonych zawodowo na izopren.

Biorąc pod uwagę wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach (m.in. Sun i in. 1989), potencjalnym biomarkerem narażenia na izopren mogłyby być także addukty izoprenu lub jego metabolitów z hemoglobina (RAC 2022b). Ze względu na brak takich danych u ludzi (zarówno z populacji generalnej, jak i zawodowo narażonych na izopren) ewentualne zastosowanie adduktów w ocenie narażenia na izopren wymaga dalszych badań.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Liczne badania w warunkach *in vivo* przeprowadzone na modelu zwierzęcym wskazują, że izopren wykazuje działanie genotoksyczne oraz rakotwórcze. Związek indukował wymianę chromatyd siostrzanych oraz powstawanie mikrojąder w komórkach szpiku i krwi obwodowej u myszy. Uważa się, że za działanie genotoksyczne odpowiada powstający w przemianach metabolicznych 1,2:3,4-dieopoksybutan (DIEPOX), (DFG 2015; Melnick 1995; NTP 1999; Placke i in. 1996; RAC 2022a). Skutków takich nie stwierdzano natomiast w badaniach w warunkach *in vitro* (Gervasi i in. 1985; Tice 1988; Tice i in. 1988).

Z uwagi na działanie rakotwórcze izoprenu u myszy i szczurów związek prawdopodobnie można uznać za kancerogen genotoksyczny. Wykazano, że po narażeniu inhalacyjnym myszy na izopren przez 26 tygodni w komórkach nowotworowych gruczołu Hardera, płuc oraz przedłożądka myszy występuje wyższa częstość mutacji *K-ras* oraz *H-ras*. Działanie to, poprzez aktywację tych 2 genów, może mieć istotny udział we wczesnym etapie procesu kancerogenezy (Hong i in. 1997; Sills i in. 1999).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Boniol i in. (2017) dokonali metaanalizy z danych 46 badań kohortowych i 59 badań kliniczno-kontrolnych, w których oceniono ryzyko wystąpienia nowotworów w przemyśle gumowym, w którym występuje łączne narażenie na 1,3-butadien, styren oraz izopren. Oszacowane ryzyko było wyższe dla raka pęcherza moczowego, białaczki,

nowotworów układu limfatycznego i krwiotwórczego, raka płuc oraz raka krtani. Brak jest jednak danych dotyczących związku między narażeniem zawodowym na izopren a częstością występowania jakichkolwiek nowotworów u ludzi (*Boniol* i in. 2017).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Brak jest danych pozwalających na ocenę zależności skutku toksycznego od stężenia izoprenu u ludzi. Zależność skutków toksycznych izoprenu u zwierząt doświadczalnych w zależności od jego

stężenia w powietrzu przedstawiono w tabeli 3, a dane dotyczące skutków nowotworowych w tabelach 4 ÷ 7. Uzyskane w tych badaniach wartości stężenia NOAEC przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Wartości NOAEC dla ogólnoustrojowej toksyczności izoprenu lub działania kancerogennego ustalone w badaniach na zwierzętach doświadczalnych

Table 9. NOAEC values for systemic toxicity or carcinogenicity developed from animal studies

Gatunek zwierząt, czas narażenia	Wartość NOAEC, ppm (mg/m ³)	Piśmiennictwo
Szczury, 2 tygodnie	7000 (19 800) (objawy kliniczne, badania mikroskopowe)	<i>Melnick</i> i in. 1990; <i>Melnick</i> 1995
Szczury, 13 tygodni	7000 (19 800) (objawy kliniczne, wyniki mikroskopowe)	<i>Melnick</i> i in. 1994; <i>Melnick</i> 1995
Myszy, 26 tygodni	70 (200) (objawy kliniczne, wyniki mikroskopowe)	<i>Melnick</i> i in. 1994; <i>Melnick</i> 1995
Myszy, 80 tygodni (+25 tygodni obserwacji)	10 (28) (skutki nowotworowe)	<i>Placke</i> i in. 1996

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W USA zarówno w ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists), w OSHA (Occupational Safety and Health Administration), jak i w NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) nie ustalono wartości normatywów higienicznych dla izoprenu. Wartość taka została ustalona jedynie przez AIHA (American Industrial Hygiene Association), która uznała, że istnieją wystarczające dowody na działanie rakotwórcze izoprenu u myszy i szczurów. Na podstawie analizy badań podprzewlekłych stężenie 70 ppm ($\approx 200 \text{ mg/m}^3$) przyjęto za wartość LOAEC dla skutków neurologicznych i ustalono wartość TWA na poziomie 2 ppm ($5,66 \text{ mg/m}^3$), (brak szczegółowych informacji), (ACGIH 2022; RAC 2022a).

W Niemczech (DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft; German Research Foundation) normatyw dla izoprenu ustalono na poziomie 3 ppm ($8,5 \text{ mg/m}^3$). Wartość ta została obliczona z wykorzystaniem założeń modelu toksykokinetycznego uwzględniającego wiele czynników zmiennych, w tym metabolicznych, oraz 40-letni okres narażenia zawodowego na izopren. W obliczeniach wartości normatywnej uwzględniono także endogenne powstawanie izoprenu (DFG 2015).

W przyjętej przez ECHA opinii RAC wyznaczył wartość OEL (3 ppm; $8,5 \text{ mg/m}^3$), przyjmując podejście DFG (2015). Biorąc za podstawę dane dotyczące rakotwórczości izoprenu u myszy i szczurów i stosując ekstrapolację liniową, stężeniu 3 ppm ($8,5 \text{ mg/m}^3$) odpowiadałoby dodatkowe ryzyko raka wynoszące $4 \cdot 10^{-3}$. Wykazano istotne różnice międzygatunkowe dotyczące metabolizmu izoprenu, szybkości powstawania metabolitów oraz wydalania, głównie z moczem. Izopren w niewielkich ilościach jest także wydalany z powietrzem wydechowym. Z powodu różnic gatunkowych obliczenie ryzyka występowania nowotworów u ludzi najprawdopodobniej byłoby przeszacowane. Ponadto, ponieważ uzyskane poziomy izoprenu nadal mieszczą się w zakresie powstawania endogennego, oczekuje się jedynie niewielkiego dodatkowego ryzyka zachorowania

na raka pod warunkiem przestrzegania proponowanego OEL. Na podstawie tych rozważań w RAC dla izoprenu zaproponowano 8-godzinne TWA wynoszące 3 ppm ($8,5 \text{ mg/m}^3$). Ponieważ wartość LOAEL wynosząca 10 ppm ustalona u myszy dla działania toksycznego izoprenu w śledzenie i w szpiku kostnym może wynikać również z toksycznych epoksydów izoprenu, a między myszami a ludźmi występują wyraźne różnice gatunkowe, uważa się, że OEL ma działanie ochronne u ludzi również w odniesieniu do toksyczności przewlekłej. Stwierdzono, że wartość ta wiąże się z bardzo niskim dodatkowym ryzykiem nowotworowym oraz że nie powinna stanowić dodatkowego ryzyka dla kobiet w ciąży. Uznając objawy toksyczności związane z narażeniem przewlekłym za kluczowe skutki narażenia, nie zaproponowano wartości STEL. Nie ustalono również żadnej wartości stężenia izoprenu lub jego metabolitów dla monitoringu biologicznego, co uzasadniono dużymi różnicami w endogennym wytwarzaniu izoprenu przy stężeniu zaproponowanym jako OEL (RAC 2022a).

W Polsce zgodnie z rozporządzeniem Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286 ze zm.) obowiązująca wartość NDS dla izoprenu wynosi obecnie 100 mg/m^3 , a wartość NDSch – 300 mg/m^3 . Istniejące wartości normatywów higienicznych izoprenu w innych państwach zebrano w tabeli 10.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę do zaproponowania wartości NDS dla izoprenu przyjęto wyniki badania *Melnicka* i in. (1994), w których samce myszy B6C3F₁ były narażane w komorach inhalacyjnych (6 h/dzień, 5 dni w tygodniu) na izopren o stężeniach: 70, 220, 700, 2200 lub 7000 ppm ($\approx 200, 620, 1980, 6230, 19\,800 \text{ mg/m}^3$) przez 26 tygodni z 26-tygodniowym okresem obserwacji. Za skutek krytyczny uznano działanie neurotoksyczne objawiające się zmniejszoną siłą chwytu kończyn oraz problemami

z utrzymaniem prawidłowej postawy ciała wynikającymi z degeneracji istoty białej rdzenia kręgowego, która wystąpiła we wszystkich grupach myszy narażonych na izopren. Najniższe zastosowane w tym badaniu stężenie izoprenu przyjęto za wartość LOAEC dla działania neurotoksycznego.

Obliczenia wartości NDS dokonano zgodnie ze wzorem:

$$NDS = \frac{LOAEC}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E}$$

Przyjęto następujące wartości współczynników:

- $A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,
 $B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi,
 $C = 1$, badania trwające 6 miesięcy z 6-miesięcznym okresem obserwacji,
 $D = 2$, do wyliczenia wartości NDS przyjęto wartość LOAEC,
 $E = 3$, współczynnik modyfikacyjny: różnice międzygatunkowe w metabolizmie, substancja rakotwórcza Carc. 1B.

Po podstawieniu do wzoru otrzymano wartość NDS wynoszącą:

$$NDS = \frac{70 \text{ ppm}}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 3} = 2,92 \text{ ppm (8,25 mg/m}^3\text{)}$$

Zaproponowano jako wartość NDS dla izoprenu stężenie 8 mg/m³ (2,8 ppm) oraz oznakowanie substancji symbolem „Carc. 1B” ze względu na przypuszczalne działanie rakotwórcze u człowieka.

OECD (2005) oraz RAC (2022a) uznały izopren za bardzo słaby czynnik drażniący. Działanie to odnotowywane było u ludzi narażonych na stężenie izoprenu powyżej 100 mg/m³, czyli ponad 10-krotnie wyższe niż zaproponowana wartość NDS. W związku z tym nie było podstaw do wyznaczenia wartości chwilowej NDSCh. Nie było również podstaw do wprowadzenia adnotacji „skóra”, gdyż wchłanianie izoprenu tą drogą jest marginalne.

Brak jest także podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Izopren powstaje endogennie w różnym stopniu u ludzi, a dodatkowym źródłem narażenia na ten związek jest palenie papierosów. W związku z tym potencjalne biomarkery narażenia (rozdział „Toksykokinetyka”) nie odzwierciedlałyby zawodowego narażenia na izopren.

Tabela 10. Wartości normatywów higienicznych izoprenu przyjęte w różnych państwach (GESTIS 2022; RAC 2022a)

Table 10. Occupational exposure limits for isoprene set in various countries (GESTIS 2022; RAC 2022a)

Państwo	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)
Japonia	8,4 (3)	-
Łotwa	40 (14)	-
Niemcy		
– AGS	8,4 (3)	67,2 (24)
– DFG	8,5 (3)	68 (24)
Polska	100 (35)	300 (105)
Szwajcaria	8,5 (3)	68 (24)
USA (WEEL)	5,66 (2)	-

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienist (2022). Guide to occupational exposure values (OEVs).

ACSH, The Advisory Committee for Safety and Health at Work (2021). Opinion on priority chemicals for new or revised occupational exposure limit values under EU OSH legislation.

Alwis K.U., Bailey T.L., Patel D. i in. (2016). Measuring urinary N-acetyl-S-(4-hydroxy-2-methyl-2-buten-1-yl)-L-cysteine (IPMA3) as a potential biomarker of isoprene exposure. *Anal. Chim. Acta* 941, 661–666.

BG Chemie (2000). Toxicological evaluations. No. 105. Isoprene.

- Biren C., Zhang L., Bhandari D. i in. (2020). Isoprene exposure in the United States based on urinary IPM3: NHANES 2015–2016. *Environ. Sci. Technol.* 54, 2370–2378.
- Bogaards J.J.P., Venekamp J.C., van Bladeren P.J. (1996). The biotransformation of isoprene and the two isoprene monoepoxides by human cytochrome P450 enzymes, compared to mouse and rat liver microsomes. *Chem. Biol. Interact.* 102, 169–182.
- Bogaards J.J.P., Venekamp J.C., Salmon F.G.C. i in. (1999). Conjugation of isoprene monoepoxides with glutathione, catalyzed by α , μ , π and θ -class glutathione S-transferases of rat and man. *Chem. Biol. Interact.* 117, 1–14.
- Bond J.A., Bechtold W.E., Birnbaum L.S. i in. (1991). Disposition of inhaled isoprene in B6C3F₁ mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 107, 494–503.
- Boniol M., Koechlin A., Boyle, P. (2017). Meta-analysis of occupational exposures in the rubber manufacturing industry and risk of cancer. *Int. J. Epidemiol.* 46, 1940–1947.
- Buckley L.A., Coleman D.P., Burgess J.P. i in. (1999). Identification of urinary metabolites of isoprene in rats and comparison with mouse urinary metabolites. *Drug. Metab. Dispos.* 27, 848–854.
- Buszewski B., Keszy M., Ligor T. i in. (2007). Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases. *Biometr. Chromatog.* 21, 553–566.
- Cailleux A., Cogny M., Allain P. (1992). Blood isoprene concentrations in humans and in some animal species. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 47, 157–160.
- Chiappe C., De Rubertis A., Tinagli V. i in. (2000). Stereochemical course of the biotransformation of isoprene monoepoxides and of the corresponding diols with liver microsomes from control and induced rats. *Chem. Res. Toxicol.* 13, 831–838.
- Cox L.A. Jr, Bird M.G., Griffis L. (1996). Isoprene cancer risk and the time pattern of dose administration. *Toxicology* 113, 263–272.
- Csanády G.A., Filser J.G. (2001). Toxicokinetics of inhaled and endogenous isoprene in mice, rats, and humans. *Chem. Biol. Interact.* 135–136, 679–685.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2015). Isoprene (2-methyl-1,3-butadiene). The MAK-Collection Part I, MAK Value Documentations. Wiley.
- ECHA, European Chemicals Agency (2022). Substance information. Isoprene, <https://echa.europa.eu/pl/substance-information/-/substanceinfo/100.001.040> [dostęp: 16 marca 2022].
- Fabiani R., Rosignoli P., De Bartolomeo A. i in. (2007). DNA-damaging ability of isoprene and isoprene mono-epoxide (EPOX I) in human cells evaluated with the comet assay. *Mutat. Res.* 629, 7–13.
- Filser J.G., Csanády G.A., Denk B. i in. (1996). Toxicokinetics of isoprene in rodents and humans. *Toxicology* 113, 278–287.
- Gervasi P.G., Citti L., Del Monte M. i in. (1985). Mutagenicity and chemical reactivity of epoxidic intermediates of the isoprene metabolism and other structurally related compounds. *Mutat. Res.* 156, 77–82.
- Gervasi, P.G., Longo V. (1990). Metabolism and mutagenicity of isoprene. *Environ. Health Perspect.* 86, 85–87.
- GESTIS (2022). GESTIS International Limit Values. 2-Methyl-1,3-butadiene (isoprene), https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx [dostęp: 16 marca 2022].
- Hong H.L., Devereux T.R., Melnick R.L. i in. (1997). Both K-ras and H-ras protooncogene mutations are associated with Harderian gland tumorigenesis in B6C3F₁ mice exposed to isoprene for 26 weeks. *Carcinogenesis* 18, 783–789.
- IARC, International Agency on Research on Cancer (1999). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Isoprene. Vol. 71, 1015–1025. Lyon.
- IARC, International Agency on Research on Cancer (2004). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. Vol. 83. Lyon.
- IMP, Instytut Medycyny Pracy (2022). Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym. Łódź [dane niepublikowane].
- Leber A.P. (2001). Overview of isoprene monomer and polyisoprene production processes. *Chem. Biol. Interact.* 135–136, 169–173.
- Mast T.J., Evanoff J.J., Stoney K.H. i in. (1989). Inhalation developmental toxicology studies: Teratology study of isoprene in mice and rats: Final report. Richland, Washington.
- Melnick R.L., Roycroft J.H., Chou B.J. i in. (1990). Inhalation toxicology of isoprene in F344 rats and B6C3F₁ mice following two-week exposures. *Environ. Health Perspect.* 86, 93–98.
- Melnick R.L., Sills R.C., Roycroft J.H. i in. (1994). Isoprene, an endogenous hydrocarbon and industrial chemical, induces multiple organ neoplasia in rodents after 26 weeks of inhalation exposure. *Cancer Res.* 54, 5333–5339.
- Melnick R. (1995). NTP technical report on toxicity studies of isoprene (CAS No. 78-79-5) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F₁ mice. *Toxic Rep. Ser.* 31, 1–G5.
- Miekisch W., Schubert J.K., Vagts D.A. i in. (2001). Analysis of volatile disease markers in blood. *Clin. Chem.* 47, 1053–1060.
- NTP, National Toxicology Program (1999). NTP toxicology and carcinogenesis studies of isoprene (CAS No. 78-79-5) in F344/N rats (inhalation studies). *Natl. Tox. Program Tech. Rep. Ser.* 486, 1–176.
- NTP, National Toxicology Program (2021). 15th Report on carcinogens. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

- OECD SIDS, Organization for Economic Cooperation and Development Screening Information Dataset (2005). Isoprene.
- Placke M.E., Griffis L., Bird M. i in. (1996). Chronic inhalation oncogenicity study of isoprene in B6C3F1 mice. *Toxicology* 113, 253–262.
- PubChem (2022). Isoprene, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isoprene> [dostęp: 16 marca 2022].
- RAC, Committee for Risk Assessment (2022a). Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for isoprene. ECHA/RAC/OEL-O-0000007102-87-01/E.
- RAC, Committee for Risk Assessment (2022b). Annex 1 in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) for evaluation of limit values for isoprene at the workplace. ECHA/RAC/OEL-O-0000007102-87-01/F.
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2018, poz. 1286 ze zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. dotyczące produktów kosmetycznych. Dz. Urz. UE L 342/59 z dnia 30.11.2009 r. ze zm.
- Rozporządzenie Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.
- Sharkey T.S., Wiberley A.E., Donohue A.R. (2008). Isoprene emission from plants: why and how. *Ann. Bot.* 101, 5–18.
- Shelby M.D. (1990). Results of NTP-sponsored mouse cytogenetic studies on 1,3-butadiene, isoprene, and chloroprene. *Environ. Health Perspect.* 86, 71–73.
- Sills R.C., Hong H.L., Melnick R.L. i in. (1999). High frequency of codon 61 *K-ras* A→T transversions in lung and Harderian gland neoplasms of B6C3F₁ mice exposed to chloroprene (2-chloro-1,3-butadiene) for 2 years, and comparisons with the structurally related chemicals isoprene and 1,3-butadiene. *Carcinogenesis* 20, 657–662.
- Sills R.C., Hong H.L., Boorman G.A. i in. (2001). Point mutations of *K-ras* and *H-ras* genes in forestomach neoplasms from control B6C3F₁ mice and following exposure to 1,3-butadiene, isoprene or chloroprene for up to 2 years. *Chem. Biol. Interact.* 135–136, 373–386.
- Sun J.D., Dahl A.R., Bond J.A. i in. (1989). Characterization of hemoglobin adduct formation in mice and rats after administration of [¹⁴C]butadiene or [¹⁴C]isoprene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 100, 86–95.
- Taalman R.D. (1996). Isoprene: background and issues. *Toxicology* 113, 242–246.
- Tareke E., Golding B.T., Small R.D. i in. (1998). Haemoglobin adducts from isoprene and isoprene monoepoxides. *Xenobiotica* 28, 663–672.
- Tice R.R. (1988). The cytogenetic evaluation of in vivo genotoxic and cytotoxic activity using rodent somatic cells. *Cell Biol. Toxicol.* 4, 475–486.
- Tice R.R., Boucher R., Luke C.A. i in. (1988). Chloroprene and isoprene: cytogenetic studies in mice. *Mutagenesis* 3, 141–146.
- Watson W.P., Cottrell L., Zhang D. i in. (2001). Metabolism and molecular toxicology of isoprene. *Chem. Biol. Interact.* 135–136, 223–238.
- Wilkins C.K., Clausen P.A., Wolkoff P. i in. (2001). Formation of strong airway irritants in mixture of isoprene/ozone and isoprene/ozone/nitrogen dioxide. *Environ. Health Perspect.* 109, 937–941.
- Wolkoff P., Clausen P.A., Wilkins C.K. i in. (2000). Formation of strong airway irritants in terpene/ozone mixtures. *Indoor Air* 10, 82–91.

Adres do korespondencji/Contact details:

MICHAŁ KLIMCZAK
e-mail: michal.klimczak@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra i Zakład Toksykologii
90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA IZOPREN

dr. n. med. Marcin Rybacki
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i błonę śluzową jamy nosowej.

Badania pomocnicze: –

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i błonę śluzową jamy nosowej.

Badania pomocnicze: –

Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 4 lata.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Brak narządów (układów) krytycznych podczas pracy w narażeniu na izopren.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Brak przeciwwskazań do zatrudnienia w narażeniu na izopren.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

