

Chinolina

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

Quinoline

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr BARBARA FRYDRYCH
e-mail: barbara.frydrych@umed.lodz.pl
dr hab. ELŻBIETA BRUCHAJZER, prof. nadzw. UM
e-mail: elzbieta.bruchajzer@umed.lodz.pl
prof. dr hab. JADWIGA SZYMAŃSKA
e-mail: jadviga.szymanska@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. J. Muszyńskiego 1
90-151 Łódź

NDS	6 mg/m ³
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Carc. 1B	substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B (wykazuje potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi)
I	substancja o działaniu drażniącym
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2016 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 05.07.2017 r.

Słowa kluczowe: chinolina, narażenie zawodowe, toksyczność, NDS, NDSCh.

Keywords: quinoline, occupational exposure, toxicity, MAC-TWA, STEL.

¹ Wartość NDS chinoliny została w dniu 5.07.2017 r. przyjęta na 86. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi rodziny, pracy i polityki społecznej (wniosek nr 102) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.
Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

Chinolina (CAS Nr 91-22-5) jest bezbarwną cieczą o przenikliwym, nieprzyjemnym zapachu, która ciemnieje pod wpływem światła. Substancja rozpuszcza się w: alkoholu, eterze, acetonie oraz disiarczku węgla. Gwałtownie reaguje z nadtlenkiem wodoru, co stwarza niebezpieczeństwo wybuchu. Chinolina jest związkiem chemicznym powszechnie stosowanym w różnych gałęziach przemysłu, przede wszystkim do produkcji: barwników ftalocyaninowych, środków farmaceutycznych oraz preparatów antykorozyjnych. Znalazła również zastosowanie w medycynie jako środek do konserwacji preparatów anatomicznych. Narażenie zawodowe na chinolinę dotyczy osób uczestniczących w procesie produkcji tej substancji lub stosujących produkty powstałe z jej użyciem.

W Polsce do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym zgłoszono narażenie na chinolinę: w 2012 r. – 266 pracowników, w 2014 r. – 32 pracowników oraz w 2015 r. – 104 pracowników.

W warunkach pracy zawodowej głównymi drogami narażenia na chinolinę są: układ oddechowy, przewód pokarmowy i skóra. Do najczęstszych objawów ostrego zatrucia zawodowego chinoliną należą: podrażnienie oczu i skóry, uszkodzenia rogówki, siatkówki lub nerwu wzrokowego oraz bóle i zawroty głowy.

Wyniki testów przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazały, że chinolina działa mutagennie i genotoksycznie. Związek ten wykazywał również działanie rakotwórcze na zwierzęta. Nowotwory obserwowane u zwierząt dotyczyły wątroby (naczyniak krwionośny śródbłonka naczyń, naczyńniakomięsak krwionośny, rak wątrobowokomórkowy), którą uznano za narząd krytyczny działania związku.

Na podstawie danych literaturowych związek został sklasyfikowany jako substancja mutagenna kategorii zagrożenia 2. i substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B.

Na podstawie szacowania ryzyka zawodowego związanego z narażeniem człowieka na chinolinę i dyskusji na posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN, zaproponowano przyjęcie wartości NDS dla chinoliny na poziomie ryzyka $1 \cdot 10^{-3}$, czyli $0,6 \text{ mg/m}^3$. Nie było podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Związek oznakowano dodatkowo: „Carc. 1B” (substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B), literą „I” (substancja o działaniu drażniącym) oraz „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową).

Summary

Quinoline is a colorless hygroscopic liquid with a pungent odor. It darkens with age. It is soluble in alcohol, ether, benzene and carbon disulfide, and is slightly soluble in water. It is used as a solvent and a decarboxylation reagent, and as a raw material in manufacturing dyes, antiseptics, fungicides, niacins and pharmaceuticals.

The occupational exposure to quinoline applies to a person involved in the production of the substance or using products manufactured from this substance.

The primary routes of potential human exposure to quinoline are ingestion, inhalation, and dermal contact. The most common symptoms of poisoning include eye and skin irritation, damage to the cornea, the retina or optic nerve, headaches and dizziness.

Quinoline produced mutations in bacteria in the presence of metabolic activation, unscheduled

DNA synthesis in rat hepatocytes, and DNA adducts.

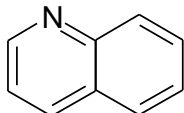
Studies of carcinogenicity in animals indicated that administration of quinoline (in feed) increased significantly the incidence of vascular tumors (hemangiomas or hemangiosarcomas) of the liver. Quinoline is classified as mutagenic category 2 (substance, which is considered as mutagenic to humans) and to category 1B of carcinogenic substances (potent carcinogen to humans – may cause cancer).

According to the above data, the MAC value for quinoline was established at 0.6 mg/m^3 . MAC-STEL value was not established. The substance was labeled with “sk” (absorption through the skin can be similarly important as inhalation) and “I” – irritant substance.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka chinoliny (HSDB 2016; ICSC 2016; POCH 2008; RTECS 2015; Sigma-Aldrich 2016):

- wzór sumaryczny C_9H_7N
- wzór strukturalny 

- nazwa chemiczna chinolina
- nazwa wg IUPAC quinoline
- numer CAS 91-22-5
- numer RTECS VA9275000
- numer WE 202-051-6
- numer indeksowy 613-281-00-5
- synonimy: 1-azanaftalen;
1-benzoazina;
benzo(b)pirydyna;

2,3-benzopirydyna;
2,3-benzopiryryna;
benzopiryryna; chino-
leina; leukolina;
leucol.

Zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie chinoliny zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 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 z dnia 31.12.2008 r. L 353) zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie chinoliny zgodnie z obowiązującymi aktami prawnymi (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
613-281-00-5	chinolina	202-051-6	91-22-5	Carc. 1B Muta. 2 Acute Tox. 4* Acute Tox. 4* Eye Irrit. 2 Skin Irrit. 2 Aquatic Chronic 2	H350 H341 H312 H302 H319 H315 H411	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350 H341 H312 H302 H319 H315 H411	

Objaśnienia:

* – minimum klasyfikacji.

Carc. 1B – rakotwórczość, kategoria zagrożenia 1.B.

H350 – może powodować raka.

Muta. 2 – mutagenność, kategoria zagrożenia 2.

H341 – podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne.

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.

H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

Eye Irrit. 2 – działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.

H319 – działa drażniąco na oczy.

Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.

H315 – działa drażniąco na skórę.

Aquatic Chronic 2 – klasa stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria zagrożenia 2.

H411 – działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Dgr – substancja niebezpieczna.



GHS07 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.



GHS08 – działanie mutagenne, działanie szkodliwe na rozrodczość, rakotwórczość



GHS09 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego

Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne chinoliny (Avantor 2014; Chemical Book 2016; HSDB 2016; Merck Index 2001; POCH 2008; RTECS 2015; Sigma-Aldrich 2016):

- postać ciec bezbarwna o przenikliwym, nieprzyjemnym zapachu, ciemnieje pod wpływem światła
- masa cząsteczkowa 129,16
- temperatura topnienia $-14,78\text{ }^{\circ}\text{C}$
- temperatura wrzenia $237,7\text{ }^{\circ}\text{C}$
- temperatura zapłonu $107\text{ }^{\circ}\text{C}$
- temperatura samozapłonu $480\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1013 hPa)
- temperatura krytyczna $509\text{ }^{\circ}\text{C}$
- współczynnik podziału $\log K_{ow}$ 2,03
- współczynnik refrakcji 1,62683 (w temp. $20\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- stała dysocjacji $pK_a = 4,90$
- gęstość $1,09000\text{ g/cm}^3$ (w temp. $25\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- gęstość par 4,45 (powietrze = 1)
- prężność par: $0,06\text{ mm Hg}$ (w temp. $25\text{ }^{\circ}\text{C}$); $0,08\text{ hPa}$

- rozpuszczalność w wodzie $6,11\text{ mg/l}$ (w temp. $25\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- rozpuszcza się w: alkoholu, eterze, acetonie, disiarczku węgla
- reaktywność reaguje gwałtownie z nadtlakiem wodoru (możliwość wybuchu)
- stabilność substancja higroskopijna, absorbuje 22% wody
- próg zapachowy $374,88\text{ mg/m}^3$ (71 ppm)
- współczynniki przeliczeniowe: $1\text{ ppm} = 5,28\text{ mg/m}^3$ (w temp. $25\text{ }^{\circ}\text{C}$; 1013 hPa); $1\text{ mg/m}^3 = 0,189\text{ ppm}$.

Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie, narażenie

Występowanie i otrzymywanie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat występowania chinoliny w środowisku naturalnym. Stwierdzono natomiast, że związek ten jest składnikiem smoły węglowej i dymu tytoniowego.

Chinolinę otrzymuje się w reakcji Skraupa, w której substratami są: anilina, gliceryna oraz nitrobenzen. Synteza polega na podgrzaniu aniliny z gliceryną i nitrobenzenem w obecności kwasu siarkowego i utleniacza. Komercyjne preparaty chinoliny są produktami w 90% czystości (HSDB 2016; The Merck Index 2001).

Zastosowanie

Chinolina jest cieczą powszechnie stosowaną w różnych gałęziach przemysłu, przede wszystkim jako (HSDB 2016; The Merck Index 2001):

- surowiec do otrzymywania preparatów antykorozyjnych
- rozpuszczalnik żywic i terpenów
- czynnik dekarboksylujący
- środek konserwujący preparaty anatomiczne.

Chinolina jest także stosowana do produkcji:

- barwników ftalocyjaninowych
- leków przeciwko zakażeniom (terapia antymalaryczna)
- siarczanu hydroksychinoliny (używany do produkcji niacyny)

- kwasu nikotynowego
- środków chelatujących metale.

Narażenie

Narażenie zawodowe na chinolinę jest związane z jej produkcją i stosowaniem. Do narażenia pracowników na chinolinę może dochodzić w sposób inhalacyjny (wdychanie aerozoli lub par przy przerobieniu ropy naftowej, przetwarzaniu oleju łupkowego oraz produkcji i używaniu produktów węglowych) lub drogą pokarmową (połykanie cząstek unoszących się w powietrzu) i dermalną (ciecz), (HSDB 2016). Dane na temat narażenia zawodowego na chinolinę w Polsce przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Narażenie zawodowe na chinolinę w Polsce (Centralny Rejestr Danych... 2015)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet	Liczba kobiet < 45 lat	Liczba osób narażonych
2012	2	3	49	217	98	266
2013	6	7	42	129	71	171
2014	7	10	5	27	15	32
2015	9	13	4		100	104

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat toksyczności ostrej chinoliny u ludzi. Jedynie w kilku opracowaniach znaleziono informacje, że narażenie na chinolinę drogą inhalacyjną skutkuje podrażnieniem oczu i skóry, powodując: ból, łzawienie i zaczerwienienie. Do najczęstszych objawów ostrego zatrucia chinoliną należą: uszkodzenia rogówki, siatkówki lub nerwu wzrokowego. Wdychanie par chinoliny może wywołać również inne działanie niepożądane, tj.: bóle i zawroty głowy oraz nudności. Objawy działania niepożądanego mogą być opóźnione w stosunku do czasu narażenia. Po połknięciu związek ten może powodować podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej, a także gardła i żołądka. Mogą również wystąpić: nudności, wymioty, skurcze żołądka i jelit. Towarzyszy im gorączka i zaburzenie tętna. Chinolina może wchłaniać się przez skórę, prowadząc

do powstania zmian w narządach wewnętrznych. Na większe ryzyko wystąpienia niekorzystnych skutków zdrowotnych są narażone osoby, u których w wywiadzie stwierdzono istniejące już dolegliwości ze strony błon śluzowych, oczu, skóry oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN), (Avantor 2014; Chemical Book 2016; Patty's... 1981; NTP 1991).

Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat zatruc przewlekłych chinoliną u ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych dotyczących skutków zdrowotnych narażenia na chinolinę.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu szczurom chinoliny wartość LD_{50} wynosiła $331 \div 460$ mg/kg mc., co wskazuje na zaklasyfikowanie związku do substancji szkodliwych (tab. 3.). Chinolina została sklasyfikowana jako substancja szkodliwa po połknięciu i w kontakcie ze skórą.

Na podstawie wyników testu Draize'a chinolina jest określana jako substancja o niewielkim działaniu drażniącym (IUCLID 2000). Po wkropleniu 0,1 ml chinoliny do worka spojówkowego królika odnotowano umiarkowane działanie drażniące na oczy. Zmętnienie rogówki, które utrzymywało się 3 \div 7 dni wystąpiło u 5 zwierząt ($n = 6$), u 4 osobników odnotowano słabe podrażnienie oczu, natomiast u 5 królików wystąpiło: zaczerwienienie, obrzęk i łzawienie (IUCLID 2000).

Wykonano również eksperyment, w którym chinolinę nanoszono na skórę królików w ilości 100 mg, a czas narażenia wynosił 24 h. Skutkiem takiego narażenia było pojawienie się na skórze obrzęku i rumienia (zmiany określono jako niewielkie – 4 punkty w skali 1 \div 10), które utrzymywały się przez 72 h (RTECS 2015).

W bazie HSDB znaleziono informację o inhalacyjnym eksperymencie przeprowadzonym na szczurach (HSDB 2016). Narażenie 3 szczurów na chinolinę o stężeniu 17 ppm ($89,76$ mg/m³) przez 6 h nie wywołało żadnych skutków szkodliwych, natomiast w grupie szczurów ($n = 3$) narażonych na chinolinę o stężeniu 21 120 mg/m³ (4000 ppm) odnotowano padnięcia zwierząt w ciągu 5,5 h.

Tabela 3.
Mediany dawek śmiertelnych (LD_{50}) chinoliny dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Mediana dawek śmiertelnych LD_{50} , mg/kg mc.	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	460 331	IUCLID 2000 NTP 1991; RTECS 2015
Szczur	dermalna	1370	IUCLID 2000
Królik	dermalna	590	IUCLID 2000; NTP 1991; RTECS 2015

Toksyczność przewlekła

Dane w dostępnym piśmiennictwie są nieliczne i pochodzą z eksperymentów prowadzonych w celu sprawdzenia działania rakotwórczego związku. Warunki narażenia zwierząt zostały szczegółowo opisane w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego chinoliny „Działanie rakotwórcze”.

Hirao i in. (1976) przeprowadzili badania na samcach szczurów szczepu Sprague-Dawley ($n = 20$), którym podawano chinolinę drogą pokarmową z paszą o stężeniach: 0,05-, 0,1- lub 0,10-procentowych, co odpowiadało dawkom: 25; 50 lub 125 mg/kg mc./dzień. Grupa kontrolna w tym badaniu liczyła 6 zwierząt. Czas narażenia zwierząt wynosił średnio 16 \div 40 tygodni. Wykazano, że wielokrotne narażenie zwierząt na chinolinę po-

dawaną drogą pokarmową (z paszą) wywołało zahamowanie przyrostu masy ciała (zależne od dawki). W grupie zwierząt otrzymujących największą dawkę odnotowano wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i alkalicznej fosfatazy (AP), określany jako nieznaczny. Przeprowadzone badania wykazały w wątrobie obecność zmian tłuszczeniowych oraz rozrost przewodników żółciowych. Zanotowano także zwiększoną liczbę padnięć zwierząt (wszystkie grupy). Średni czas przeżycia w grupach zwierząt narażonych na chinolinę (dawki: małe, średnie i duże) wynosił odpowiednio: 36,5 \pm 5 tyg.; 27,3 \pm 6 tyg. oraz 20,0 \pm 3,8 tyg.

Shinohara i in. (1977) przeprowadzili badania u kilku gatunków zwierząt obu płci. W pierwszej fazie badania użyto: myszy obojga płci szczepu

ddY, szczurów Wistar, chomików syryjskich oraz świnek morskich Hartley. Zwierzęta otrzymywały chinolinę z paszą (0,2%) przez 30 tygodni. U narażanych myszy i szczurów obserwowano: wzrost względnej masy wątroby, zmiany w komórkach wątrobowych (określane jako śladowe), rozrost przewodników żółciowych oraz makrocytozę. W grupie szczurów odnotowano ponadto niewielkie zmiany w wątrobie o charakterze stłuszczeniowym. Wyniki badania są trudne do interpretacji ze względu na brak grupy kontrolnej oraz padnięcia znacznej części zwierząt (połowa ♂ i ♀ myszy) podczas pierwszych 6 tygodni trwania doświadczenia (z powodu zapalenia płuc). U samców chomików stwierdzono uszkodzenie wątroby (określane jako niewielkiego stopnia) oraz makrocytozę (*Schinohara* i in. 1977).

Podobne zmiany będące skutkiem dozoładowego narażenia samców szczurów Wistar na chinolinę opisali *Hasegawa* i in. (1989). Samcom podawano z paszą chinolinę o stężeniu 0,25-procentowym przez: 4, 8, 12, 16 lub 20 tygodni. Zwierzętom podawano dawki chinoliny: 0,56; 1,21; 2,59 lub 3,33 g/tydzień przez: 4, 8, 12, 16 lub 20 tygo-

dni. Po zakończeniu doświadczenia zwierzęta natychmiast uśmiercano i pobierano materiał do badań. We wszystkich grupach zwierząt stwierdzono: zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wzrost względnej masy wątroby oraz makrocytozę. Skutkiem 12-tygodniowego narażenia zwierząt na chinolinę była obecność w wątrobie cyst i czarnych guzków (*black nodules*). Po 16 tygodniach narażenia odnotowano również wzrost aktywności alkalicznej fosfatazy i dysplazję śródbłonka naczyń, a po 20 tygodniach narażenia – obecność guzków rozrostowych.

Przedstawione powyżej wyniki badań wskazują, że przewlekłe narażenie zwierząt na chinolinę podawaną drogą pokarmową powodowało: utratę masy ciała, zwiększoną liczbę padnięć zwierząt oraz zmiany wątrobowe, które manifestowały się wzrostem masy tego narządu, zwiększoną aktywnością AST i AP oraz zmianami histopatologicznymi (tj. stłuszczenie, proliferacja). Na podstawie przedstawionych danych stwierdzono, że wątroba jest docelowym narządem działania chinoliny (EPA 2001).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Na podstawie danych z piśmiennictwa dotyczących mutagennego działania chinoliny, związek ten został zaklasyfikowany jako substancja mutagenna kategorii zagrożenia 2. (podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne), (Rozporządzenie... 2008).

W większości badań wykonanych w warunkach in vitro z udziałem testów bakteryjnych (szczepy *Salmonella* Typhymurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TM677) wykazano, że chinolina indukowała mutacje genowe. Dodatkowo wyniki

testów uzyskano po wcześniejszej aktywacji z użyciem frakcji S9 wątroby szczura lub myszy (IUCLID 2000). Działanie genotoksyczne chinoliny potwierdzają również wyniki innych testów wykonanych w warunkach in vitro i in vivo oceniających: wymianę chromatyd siostrzanych, aberracje chromosomowe, nieplanowaną syntezę DNA oraz uszkodzenie i naprawę DNA.

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego chinoliny przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.
Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego chinoliny (CCRIS 2015; IUCLID 2000)

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Dawka	Aktywacja metaboliczna	Wynik
Testy wykonane w warunkach in vitro				
Mutacje genowe	<i>Salmonella</i> Typhymurium TA98, TA1537	10; 200 µg/płytkę	+	dodatni
	<i>Salmonella</i> Typhymurium TA100	10 ÷ 1000 µg/płytkę	+	dodatni

cd. tab. 4.

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Dawka	Aktywacja metaboliczna	Wynik
Testy wykonane w warunkach in vitro				
	<i>Salmonella</i> Typhymurium TA98, TA100	≤ 200 µg/płytkę	+	dodatni
	<i>Salmonella</i> Typhymurium TM677	≥ 80 µM/płytkę	+	dodatni
	<i>Salmonella</i> Typhymurium TA98, TA100	20 ÷ 50 µg/ml	+	ujemny
	<i>Salmonella</i> Typhymurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	1 ÷ 2000 µg/płytkę	+	ujemny
	<i>Salmonella</i> Typhymurium TA98, TA100, TA1537	bd.	-	dodatni
	<i>Salmonella</i> Typhymurium TM677	280 ÷ 3900 µM/płytkę	+	dodatni
	<i>Salmonella</i> Typhymurium TA100	25 ÷ 75 µg/płytkę	+	dodatni
	<i>Salmonella</i> Typhymurium TA98, TA100	25 ÷ 1000 µg/płytkę	+	dodatni
	<i>Salmonella</i> Typhymurium TA100	1 ÷ 150 µg/płytkę	+	dodatni
		52; 103; 207 µg/płytkę	+	dodatni
		50 ÷ 200 µg/płytkę	+	dodatni
	<i>Salmonella</i> Typhymurium TA98	bd.	+	dodatni
	<i>Salmonella</i> Typhymurium TA100	20 ÷ 1000 µg/płytkę	+	dodatni
	<i>Escherichia coli</i> WP2UVRA	2 ÷ 5000 µg/płytkę	-	ujemny
			+	dodatni
DNA uszkodzenie i naprawa	<i>Escherichia coli</i> K-12 343/113	≤ 834 nM	-	ujemny
Aberracje chromosomowe	fibroblasty z płuc chomika chińskiego	≤ 1940 µM	-	ujemny
		2300 µM	+	dodatni
	komórki CHO chomika chińskiego	ok. 7700 µM	+	dodatni
		3870 µM	+	dodatni
Nieplanowa synteza DNA	izolowane hepatocyty	1000 µM	bd.	dodatni
DNA uszkodzenie i naprawa	hepatocyty szczura F344	10 ÷ 500 M	bd.	dodatni
		0,0001 M	bd.	dodatni
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki chomika chińskiego komórki CHO chomika chińskiego	10 ÷ 1000 µM	-	ujemny
		3870 µM	+	dodatni
Testy wykonane w warunkach in vivo				
Test mikrojądrowy	hepatocyty szczura Alp:AP myszy CD-1	400 mg/kg, dożołądkowo, 2 dni 25; 50; 100 mg/kg, dootrzewnowo, przez: 24, 48 i 72 h		dodatni dodatni (skutek zależny od dawki)
Wymiana chromatyd siostrzanych	myszy B6C3F1	25; 50; 100 mg/kg, dootrzewnowo, przez: 23 i 42 h		ujemny
Aberracje chromosomowe	myszy B6C3F1	25; 50; 100 mg/kg, dootrzewnowo, przez 17 i 36 h		ujemny
Test mutacji letalnych związanych z płcią	<i>Drosophila melanogaster</i>	100 lub 200 ppm przez 72 h; 600 ppm przez 24 h		ujemny

Objaśnienia:

+ – aktywacja metaboliczna.

- – brak aktywacji metabolicznej.

bd. – brak danych.

Działanie rakotwórcze**Działanie rakotwórcze na ludzi**

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych oceniających działanie rakotwórcze chinoliny na ludzi. Niemniej jednak działanie to wydaje się wysoce prawdopodobne ze względu na fakt, iż w metabolizm chinoliny u ludzi i szczurów są zaangażowane podobne enzymy, zwłaszcza CYP 2E1 (Reigh i in. 1996).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących oceny rakotwórczego działania chinoliny po narażeniu inhalacyjnym zwierząt. Rakotwórcze działanie chinoliny na zwierzęta laboratoryjne otrzymujące związek drogą pokarmową, przedstawiono w tabeli 5. Ze względu na zwiększoną liczbę padnięć zwierząt użytych w badaniach, czas narażenia nie przekraczał 40 tygodni.

Tabela 5.
Rodzaj i częstość występowania nowotworów obserwowana u zwierząt narażonych na chinolinę

Gatunek, szczep, liczba zwierząt	Dawka	Rodzaj zmiany	Częstość zmiany		Piśmiennictwo
			grupa kontrolna	grupa badana	
Szczury Sprague-Dawley, n = 20 ♂, grupa kontrolna n = 6	25 mg/kg/dzień (0,05%); 50 mg/kg/dzień (0,10%); 125 mg/kg/dzień (0,25%); 16 ÷ 40 tygodni podawana z paszą; sekcje po zakończeniu narażenia	naczyniak krwionośny śródbłonka naczyń	0/6	6/11 12/16 18/19	<i>Hirao</i> i in. 1976
		rak wątrobowokomórkowy	0/6	3/11 3/16 0/19	
		guzki rozrostowe	0/6	6/11 4/16 0/19	
Szczury Wistar, n = 25 ♂, ♀ (brak grupy kontrolnej)	100 mg/kg mc. przez 30 tygodni podawana z paszą (0,2%)	naczyniak krwionośny śródbłonka naczyń	–	♂11/15, ♀7/22	<i>Shinohara</i> i in. 1977
		rak wątrobowokomórkowy	–	♂2/15, ♀2/22	
		guzki rozrostowe	–	♂7/15, ♀14/22	
Szczury Sprague-Dawley, n = 20 ♂, grupa kontrolna n = 10	37,5 mg/kg mc. przez 30 tygodni podawana z paszą (0,075%)	naczyniak krwionośny śródbłonka naczyń	0/10	6/20	<i>Shinohara</i> i in. 1977
		rak wątrobowokomórkowy	0/10	0/20	
		guzki rozrostowe	0/10	9/20	
Szczury Wistar, ♂, grupa kontrolna (brak danych o liczebności grup)	125 mg/kg mc./dzień przez 20 tygodni podawana z paszą (0,25%); sekcje po: 4, 8, 12, 16 lub 20 tygodniach	naczyniak krwionośny śródbłonka naczyń – 12 tygodni narażenia	–	1/11 (po 12 tyg.)	<i>Hasegawa</i> i in. 1989
		naczyniak krwionośny śródbłonka naczyń – 16 tygodni narażenia	–	4/14 (po 16 tyg.) 4/18 (po 20 tyg.)	
		naczyniak krwionośny śródbłonka naczyń – 20 tygodni narażenia	0/12	5/16 (po 20 tyg.)	
Myszy ddY, ♂, ♀, n = 40	0,2% przez 30 tygodni podawana z paszą	naczyniak krwionośny śródbłonka naczyń	–	♂8/10, ♀8/10	<i>Shinohara</i> i in. 1977
		rak wątrobowokomórkowy	♂ 0/49	♂1/10, ♀0/10	
		guzki rozrostowe	♂ 0/49	♂1/10, ♀2/10	

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

n – liczba zwierząt.

Samcom szczura Sprague-Dawley ($n = 20$) podawano chinolinę z paszą o stężeniach: 0,05-; 0,1- lub 0,10-procentowych, co odpowiadało dawkom: 25; 50 lub 125 mg/kg mc./dzień (Hirao i in. 1976). Grupa kontrolna w tym doświadczeniu liczyła 6 zwierząt. Czas narażenia zwierząt wynosił średnio $16 \div 40$ tygodni. Część zwierząt padła w pierwszych 16 tygodniach trwania narażenia. Zwiększoną liczbę padnięć (w wyniku pęknięcia naczyń nowotworów wątroby) obserwowano we wszystkich grupach kontrolnych zwierząt. Po zakończeniu narażenia (40 tygodni) w badaniach histopatologicznych wątroby wykazano zwiększoną częstość występowania zmian klasyfikowanych jako naczyń krwionośny śródbłónka naczyń (nowotwór łagodny) lub naczyń mięsaka krwionośny (nowotwór złośliwy) – w pracy brak wyraźnego rozróżnienia obu nowotworów. Autorzy pracy wskazują na korelację między wielkością dawki chinoliny a częstością występowania naczyń krwionośny śródbłónka naczyń lub naczyń mięsaka krwionośny (0/6; 6/11; 12/16; 18/19). W płucach kilku szczurów wykryto zmiany przerzutowe. Według autorów zmiany te wykazują podobieństwo histologiczne do naczyń mięsaka krwionośny (z dużą nieregularnością jąder i wzorów mitotycznych), co ewidentnie wskazuje na powiązanie z nowotworem wątroby.

Kolejną zmianą obserwowaną w tym doświadczeniu był rak z komórek wątrobowych o budowie bełczkowej. Liczba przypadków nowotworów wątrobowokomórkowych w grupie kontrolnej zwierząt i grupach narażonych wynosiła odpowiednio: 0/6, 3/11 i 0/19. Brak występowania nowotworów wątrobowokomórkowych i guzków rozrostowych w grupach zwierząt narażonych na największą dawkę chinoliny jest prawdopodobnie związane ze zwiększoną liczbą padnięć zwierząt w tej grupie (zanim wystąpiły inne raki wątroby). Średni czas przeżycia zwierząt w tej grupie wynosił 20 tygodni. Należy jednak zauważyć, że doświadczenie to ma wiele ograniczeń, tj.: tylko jedna płeć zwierząt, mała ilość parametrów toksyczności, wczesne padnięcia zwierząt, brak właściwej analizy statystycznej (EPA 2001; Evidence... 1997).

Shinohara i in. (1977) przeprowadzili doświadczenia z różnymi gatunkami zwierząt obu płci. W pierwszej fazie doświadczenia badania przeprowadzono na: myszach szczepu ddY obu płci, szczurach Wistar, chomikach syryjskich oraz świnkach morskich Hartley. Zwierzęta otrzymywały

chinolinę z paszą (0,2%) przez 30 tygodni. Wyniki badania są trudne do interpretacji ze względu na brak grupy kontrolnej oraz wcześniejsze padnięcia zwierząt (połowa samców i połowa samic myszy) podczas pierwszych 6 tygodni trwania narażenia (z powodu zapalenia płuc). Zmiany o charakterze nienowotworowym obserwowane w toku tego doświadczenia opisano w rozdziale „Toksyczność przewlekła”. Zarówno w grupie narażonych myszy (♂ 10%; ♀ 20%), jak i szczurów (♂ 58%; ♀ 64%) stwierdzono obecność guzków rozrostowych. Częstość występowania naczyń krwionośny śródbłónka naczyń u szczurów wynosiła 11/15 (♂) i 7/22 (♀), nowotworów wątrobowokomórkowych 2/15 (♂) i 2/22 (♀), natomiast guzków rozrostowych 7/15 (♂) i 11/22 (♀). Zmiany tego typu odnotowano również u myszy i wynosiły one odpowiednio w grupie samców: 8/10, 1/10 i 1/10, natomiast w grupie samic: 8/10, 0/10 i 2/10. Podobnie jak w przypadku badań Hirao i in. (1976), również w tym doświadczeniu stwierdzono u kilku szczurów (5♂ i 1♀) w płucach obecność ognisk krwotocznych o charakterze przerzutowym. Zmiany te odnotowano w grupach zwierząt narażonych na średnią i dużą dawkę chinoliny. Podczas 30-tygodniowego okresu trwania doświadczenia nie wykazano obecności nowotworów w grupach chomików i świnek morskich.

W drugim etapie doświadczenia badania przeprowadzono tylko na samcach szczurów Sprague-Dawley. Zwierzęta otrzymywały przez 30 tygodni paszę zawierającą chinolinę o stężeniu 0,75-procentowym. W tym doświadczeniu zastosowano już grupę kontrolną zwierząt. U narażonych zwierząt częstość występowania przypadków naczyń krwionośny śródbłónka naczyń, raka wątrobowokomórkowego oraz guzków rozrostowych wynosiła odpowiednio: 6/20, 0/20 i 9/20. Nowotworów tych nie stwierdzono w grupie kontrolnej zwierząt (EPA 2001; EPA 1997).

Wyniki uzyskane przez Shinohara i in. (1977) wskazują, że istnieje różna wrażliwość gatunkowa na indukcję nowotworów przez chinolinę. Wykazano, że bardziej wrażliwe na działanie chinoliny są myszy i szczury, a mniej chomiki i świnki morskie. Interpretacja wyników jest jednak trudna ze względu na brak grupy kontrolnej zwierząt w pierwszej części eksperymentu oraz przeprowadzenie badań tylko na szczurach jednej płci (drugi etap).

Działanie hepatotoksyczne chinoliny manifestujące się nowotworem tego narządu wykazali

także Hasegawa i in. (1989). Badania przeprowadzono na samcach szczurów Wistar, które otrzymywały paszę zawierającą chinolinę o stężeniu 0,25-procentowym przez: 4, 8, 12, 16 lub 20 tygodni. W ciągu trwania doświadczenia każde zwierzę otrzymało odpowiednio dawki: 0,56; 1,21; 2,59 lub 3,33 g chinoliny/tydzień. Szczury były uśmiercane natychmiast po zakończeniu narażenia oraz w następujących odstępach czasowych: 4, 8, 12, 16 lub 20 tygodni. Wzrost przypadków występowania naczyniaków krwionośnych śródbłonna naczyń wątroby odnotowano w grupach zwierząt, które były narażone na chinolinę przez minimum 12 tygodni. Zmiany te stwierdzono w grupach narażanych przez 12 tygodni, a następnie zabijanych po: 12 (1/11), 16 (2/12) i 20 tygodniach (5/12). Wydłużenie czasu narażenia do 16 tygodni skutkowało wzrostem częstości występowania tego nowotworu do 4/14 po 16 tygodniach i 4/18 po 20 tygodniach. Natomiast w grupie zwierząt narażanych przez 20 tygodni i zabijanych po 20 tygodniach nowotwór ten wystąpił u 5/16 zwierząt. Nowotwory nie występowały w grupie kontrolnej oraz w grupach narażanych przez 4 lub 8 tygodni i zabijanych w czasie 0 ÷ 16 tygodni. Autorzy pracy wykazali, że krytycznym okresem dla indukcji nowotworów u zwierząt, które otrzymywały paszę zawierającą chinolinę o stężeniu 0,25-procentowym – było 12 tygodni narażenia. Sugerują również, iż związek ten miał silniejsze właściwości inicjowania kancerogenezy niż promocji nowotworów naczyniowych wątroby. Niestety, badanie to również ma pewne ograniczenia – jedna dawka chinoliny, jedna płęć użytych zwierząt, brak określenia ilości spożytego pokarmu.

LaVoie i in. (1984) sprawdzali zdolność inicjowania procesu nowotworowego m.in. przez chinolinę na skórze Hfd: SENCAR BR samic myszy. W doświadczeniu zastosowano grupy: badaną, kontrolę dodatnią (benzo[a]piren) i ujemną (aceton) o liczebności $n = 40$. Chinolinę наносono na skórę grzbietu 50- ÷ 55-dniowych myszy. Całkowita dawka chinoliny wynosiła 7,5 mg/mysz. Obecność nowotworów skóry stwierdzono w każdej grupie zwierząt, przy czym częstość ich występowania wynosiła w grupie badanej, kontroli dodatniej i ujemnej, odpowiednio: 53; 63 i 7,5%.

Nie stwierdzono natomiast w badaniu, w którym chinolina była podawana podskórną nowo narodzonym szczurom Spague-Dawley obu płci

($n = 101$) – żadnych zmian nowotworowych. Związek ten po rozpuszczeniu w dimetylosulfotlenku (DMSO) podawano 1/tydzień przez pierwsze 8 tygodni życia zwierząt, a następnie zwierzęta zabijano po 78 tygodniach. Całkowita dawka chinoliny wynosiła 129 mg/kg mc. (EPA 2001; LaVoie i in. 1988).

Weyand i in. (1993) przeprowadzili badanie na nowo narodzonych myszach CD-1 obu płci, którym chinolinę podawano dootrzewnowo (po rozpuszczeniu w DMSO): 1., 8. i 15. dnia życia w ilości odpowiednio: 0,032; 0,065 i 0,129 mg. Zwierzęta, które przeżyły 52 tygodnie – zabijano i badano na obecność nowotworów wątroby i płuc. W grupie samców stwierdzono gruczolaka wątroby (15/33) oraz raka wątroby (1/33). Zmian takich nie stwierdzono w grupie kontrolnej.

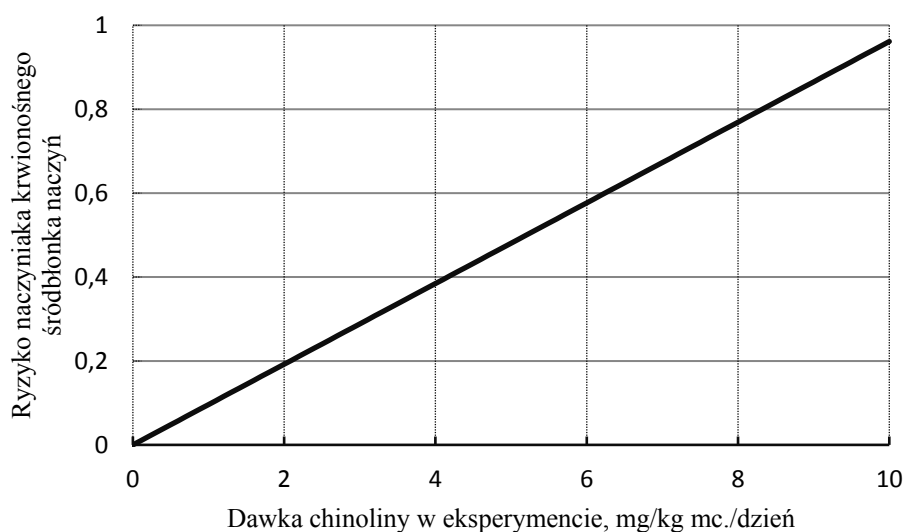
Jakościowa ocena działania rakotwórczego

Unia Europejska zaliczyła chinolinę do substancji rakotwórczych kategorii zagrożenia 1.B. Substancji przypisano zwrot H350 oznaczający, że ta substancja może powodować raka. Również w *Environmental Protection Agency* (EPA (2001)), na podstawie wyników badań prowadzonych na szczurach, sklasyfikowano chinolinę do grupy B2 – prawdopodobny kancerogen dla ludzi (Hasegawa i in. 1989).

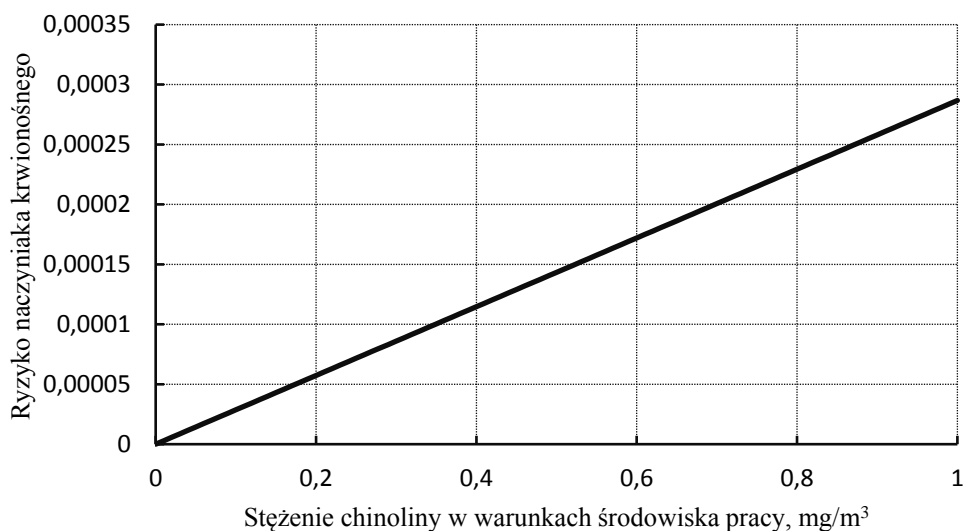
Ilościowa ocena działania rakotwórczego

Na podstawie danych literaturowych (działanie rakotwórcze na zwierzęta) Soćko i Szymczak (2011) dokonali ilościowej oceny ryzyka choroby nowotworowej związanego z narażeniem na chinolinę. Jako skutek działania przyjęto naczyniaka krwionośnego śródbłonna naczyń. Zależność ryzyka od stężenia chinoliny w powietrzu środowiska pracy wynosiła odpowiednio: 6 mg/m³ – ryzyko 0,01; 0,6 mg/m³ – ryzyko 0,001; 0,06 mg/m³ – ryzyko 0,0001.

Wykresy zależności między wielkością dawki chinoliny a ryzykiem naczyniaka krwionośnego śródbłonna naczyń (w eksperymencie na szczurach) oraz krzywą dawka-odpowiedź charakteryzującą zależność między stężeniem chinoliny w powietrzu środowiska pracy i ryzykiem naczyniaka krwionośnego śródbłonna naczyń, przedstawiono na rysunku 1. i 2. (Soćko, Szymczak 2011).



Rys. 1. Wykres zależności między wielkością dawki chinoliny a ryzykiem naczyniaka krwionośnego śródbłonka naczyń (w eksperymencie na szczurach), (Soćko, Szymczak 2011)



Rys. 2. Krzywa dawka-odpowiedź charakteryzująca zależność między stężeniem chinoliny w powietrzu środowiska pracy a ryzykiem naczyniaka krwionośnego śródbłonka naczyń

W tabeli 6. przedstawiono stężenia chinoliny w powietrzu środowiska pracy odpowiadające wybranym poziomom dodatkowego ryzyka naczyniaka krwionośnego śródbłonka naczyń.

Tabela 6.

Stężenia chinoliny w powietrzu środowiska pracy odpowiedzialne za konkretne poziomy dodatkowego ryzyka naczyniaka krwionośnego śródbłonna naczyń

Dodatkowe ryzyko naczyniaka krwionośnego śródbłonna naczyń u ludzi dla 40-letniego okresu narażenia	Stężenie chinoliny w powietrzu środowiska pracy, mg/m
0,01	6,0
0,001	0,6
0,0001	0,06

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

teratogenne czy wpływu chinoliny na rozrodczość.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących działania embriotoksycznego,

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Ograniczone dane z badań na zwierzętach laboratoryjnych wskazują, że chinolina wchłania się drogą pokarmową. Badanie przeprowadzone przez *Smitha i Williamsa* (1955) wykazało, że po narażeniu królików drogą pokarmową (dawka 250 mg/kg mc.) obecność chinoliny stwierdzono już w 24-godzinnej porcji moczu. Autorzy oszacowali, że z moczem zostało wydalone około $6,7 \div 11\%$ dawki.

Smyth i in. (1951) w swoim doświadczeniu wykazali, że chinolina wchłania się również przez skórę.

Rozmieszczanie

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących rozmieszczania chinoliny w organizmach ludzi oraz zwierząt doświadczalnych.

Metabolizm

Według *Reigha i in.* (1996) w metabolizm chinoliny jest zaangażowany cytochrom P450, głównie jego izoforma CYP2A6. W badaniach w warunkach *in vitro* z zastosowaniem ludzkiej i szczurzej frakcji mikrosomalnej wątroby zidentyfikowano metabolity powstałe pod wpływem CYP2A6. Były to: *N*-tlenek chinoliny (dominujący w mikrosomach wątroby człowieka) oraz 5,6-epoksyd chino-

liny, występujący zarówno we frakcji mikrosomalnej ludzkiej, jak i szczurzej. Autorzy pracy wskazują, że w obu przypadkach zidentyfikowano kolejny metabolit – 3-hydroksychinolinę, w powstawanie którego jest zaangażowany cytochrom CYP2E1. W mikrosomach ludzkich epoksyd pod wpływem hydrolazy epoksydowej był przekształcany do diolu. Kinetyka powstawania ww. metabolitów chinoliny jest różna: 5,6-diol chinoliny powstaje w reakcji I rzędu, natomiast *N*-tlenek chinoliny i 3-hydroksychinolina – w reakcji II rzędu.

Covan i in. (1978) przeprowadzili badania z użyciem frakcji mikrosomalnej wątroby pochodzącej od: królików, chomików, świnek morskich, szczurów i myszy. Po inkubacji mikrosomów z chinoliną powstawał *N*-tlenek chinoliny. Podobny eksperyment autorzy przeprowadzili z użyciem frakcji mikrosomalnej płuc królików i świnek morskich. Jedynie mikrosomy płuc królików metabolizowały chinolinę do *N*-tlenku.

Wydalanie

Główną drogą wydalania chinoliny i jej metabolitów z organizmu jest mocz.

Na podstawie badań przeprowadzonych na psach udowodniono, że chinolina podana dożylnie ulega prawie w całości metabolizmowi (*Novack, Brodie* 1950). Zwierzęta otrzymywały chinolinę w dwóch dawkach – 20 lub 25 mg/kg mc., a próbki moczu były pobierane przez 24 h. Autorzy pracy

wykazali, że w moczu była obecna niezmienniona chinolina w ilości poniżej 0,5% podanej dawki. Około 30% dawki stanowiła 3-hydroksychinolina, z czego 4% występowało w postaci niezwiązanej, a reszta w postaci połączeń z kwasem glukuronowym lub siarkowym. Dwóm psom podano dożylnie 3-hydroksychinolinę w dawce 0,6 mg/kg mc. Skutkiem tego była obecność w moczu związku w postaci związanej (34 i 35% dawki), forma niezwiązana stanowiła niewielką ilość. Na podstawie powyższych wyników oszacowano, że około 1/3 dawki 3-hydroksychinoliny jest wydalana w postaci związanej. Pozostała część dawki została wydalona w postaci innych metabolitów nieoznaczonych w prezentowanej pracy.

Smith i Williams (1955) badali metabolity chinoliny w moczu królików. Zwierzęta ($n = 6$) otrzymywały chinolinę w dawce 250 mg/kg mc. drogą

pokarmową. Próby moczu pobierane były w ciągu 24 h. W moczu królików wykryto:

- chinolinę w postaci niezmiennionej (0,4 ÷ 0,8% dawki)
- 5,6-dihydroksychinolinę, metabolit wydany w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym lub siarkowym (3 ÷ 4% dawki)
- 6,7 ÷ 11% stanowiła chinolina oznaczona w postaci nietrwałego związku
- połączenie z kwasem glukuronowym zawierało 3-hydroksychinolinę i 2,6-dihydroksychinolinę
- połączenie z kwasem siarkowym zawierało kwas 6-hydroksychinolilosiarkowy, z którego wyizolowano 5,6-dihydroksychinolinę (Q-5,6-diol).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Fakt, iż działanie mutagenne chinoliny ujawnia się po aktywacji metabolicznej oznacza, że w metabolizm tego związku są zaangażowane enzymy wątrobowe, głównie cytochrom P-450 (*Hollstein* i in. 1978).

Według *Reigha* i in. (1996) metabolizm chinoliny u ludzi i zwierząt przebiega m.in. pod wpływem izoformy CYP2E1, która bierze udział w tworzeniu 3-hydroksychinoliny. Pośrednim związkiem powstałym w tym szlaku metabolicznym jest 2,3-epoksyd, który jest wskazywany jako aktywny

metabolit chinoliny odpowiedzialny za działanie mutagenne (*Takahashi* i in. 1988).

Doświadczenia z zastosowaniem szczurzych mikrosomów wykazały, że chinolina tworzy addukty z kwasami nukleinowymi (DNA i RNA), (*Tada* i in. 1980).

Na podstawie dotychczasowych badań można stwierdzić, że za działanie rakotwórcze chinoliny odpowiadają metabolity (epoksydy), które łączą się kowalencyjnie z kwasami nukleinowymi.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat łącznego działania chinoliny i innych związków chemicznych na zwierzęta doświadczalne. Jedynie w opracowaniu NTP (1991)

znaleziono informację, że alkohol może nasilać działanie toksyczne chinoliny.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutku działania toksycznego chinoliny od wielkości narażenia można rozpatrywać jedynie w odniesieniu do doświadczeń oceniających działa-

nie rakotwórcze związku. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że w zależności od dawki chinoliny podawanej wraz z paszą rosła częstość

występowania zmian nowotworowych (tab. 7.), (Hirao i in. 1976).

Autorzy doświadczenia zanotowali także inne zmiany związane z narażeniem na chinolinę, tj.: wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby,

zmiany stłuszczeniowe oraz proliferację przewodów żółciowych. Na podstawie tych obserwacji wyznaczono wartość LOEL na poziomie 25 mg/kg mc./dzień (Health Canada 2005).

Tabela 7.

Częstość występowania naczyniaka krwionośnego śródbłonka naczyń lub naczyniakomięsaka w wątrobie obserwowana u szczurów narażanych na chinolinę podawaną drogą pokarmową

Warunki narażenia	Dawka	Częstość występowania nowotworów
Szczury, Sprague-Dawley, samce, 40 tygodni	0 25 mg/kg mc./dzień (0,05% w paszy) 50 mg/kg mc./dzień (0,10% w paszy) 125 mg/kg mc./dzień (0,25% w paszy)	0/6 6/11 12/16 18/19

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) oraz najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) dla chinoliny w powietrzu na stanowiskach pracy.

Ze światowych wykazów normatywów higienicznych wynika, że dopuszczalne stężenie dla chinoliny ustalono jedynie w Rosji, gdzie określono je na poziomie TWA – 0,1 mg/m³ a wartość chwilową STEL na poziomie 0,5 mg/m³. Amerykańskie Stowarzyszenie Higienistów Przemysłowych (AIHA) ustaliło wartość normatywu higienicznego wynoszącą 0,00528 mg/m³ (0,001 ppm) jako wartość średnią ważoną dla 8 h czasu pracy (WEEL-TWA), (ACGIH 2015).

Podstawy proponowanych wartości NDS i NDSCh

Na podstawie istniejących danych dotyczących działania rakotwórczego chinoliny nie ustalono wartości NOAEL, ponieważ już przy najmniejszej dawce związku stwierdzono jej działanie toksyczne – zmiany nienowotworowe dotyczyły wątroby (wzrost względnej i bezwzględnej masy narządu, stłuszczenie, proliferacja). Przy tej dawce zaobserwowano również występowanie nowotworów. Dlatego zaproponowano, aby wartość NDS dla chinoliny ustalić na podstawie szacowania ryzyka występowania dodatkowego nowotworu.

W dokumentacji szacującej ryzyko zawodowe związane z narażeniem człowieka na chinolinę, wyliczono ryzyko wystąpienia dodatkowego nowotworu (naczyniaka krwionośnego śródbłonka naczyń) u ludzi narażonych zawodowo na związek przez 40 lat (Soćko, Szymczak 2011). Ryzyko to wynosi:

- $1 \cdot 10^{-2}$, gdy stężenie chinoliny w środowisku pracy wynosi 6 mg/m³
- $1 \cdot 10^{-3}$, gdy stężenie chinoliny w środowisku pracy wynosi 0,6 mg/m³
- $1 \cdot 10^{-4}$, gdy stężenie chinoliny w środowisku pracy wynosi 0,06 mg/m³.

Autorzy dokumentacji wraz z Zespołem Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych zaproponowali przyjęcie wartości NDS na podstawie szacowania ryzyka wystąpienia dodatkowego nowotworu na poziomie akceptowalnym wynoszącym $1 \cdot 10^{-4}$, tj. wystąpienia dodatkowego nowotworu u 1 pracownika na 10 000 narażonych na stężenie chinoliny wynoszące 0,06 mg/m³.

Na podstawie szacowania ryzyka zawodowego związanego z narażeniem człowieka na chinolinę i dyskusji na posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN, zaproponowano przyjęcie wartości NDS chinoliny na poziomie ryzyka $1 \cdot 10^{-3}$, czyli 0,6 mg/m³. Nie było podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Związek oznakowano dodatkowo: „Carc. 1B” (substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B), literą „P” (substancja

o działaniu drażniącym) oraz „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową).

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2015). Guide to Occupational Exposure Values. Quinoline.
- Avantor (2014). Karta charakterystyki substancji chemicznej. Chinolina.
- CCRIS (2015). Chemical Carcinogenesis Research Information System. Quinoline.
- Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (2015). Łódź, IMP.
- Chemical Book (2016). Quinoline (91-22-5) [http://www.chemicalbook.com/Product_ChemicalProperties_CB2331254_EN.htm].
- Covan D.A., Damani L.A., Gorrod J.W. (1978). Metabolic N-oxidation of 3-substituted pyridines: identification of products by mass spectrometry. *Biomedical Mass Spectrometry* 5(9), 551–556.
- EPA (1997). Evidence on the carcinogenicity of quinoline and its strong acid salts. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency. June 1997. Draft Report.
- EPA (2001). Toxicological Review of Quinoline in Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC [<http://www.epa.gov.iris>].
- Evidence on the carcinogenicity of quinoline and its strong acid salts (1997). California Environmental Protection Agency.
- Hasegawa R., Furukawa F., Toyoda K., Sato H., Imaida K., Takahashi M. (1989). Sequential analysis of quinoline-induced hepatic hemangioendothelioma development in rats. *Carcinogenesis* 10(4), 711–716.
- Health Canada (2005). State of the science report for a screening health assessment. Quinoline Cas No. 91-22-5.
- Hirao K., Shinohara Y., Tsuda H., Fukushima S., Takahashi M., Ito N. (1976). Carcinogenic activity of quinoline on rat liver. *Cancer Res.* 36(1), 329.
- Hollstein M., Talcott R., Wei A. (1978). Quinoline: conversion to mutagen by human and rodent liver. *Journal of the National Cancer Institute* 60(2), 405–410.
- HSDB (2016). Hazardous Substances Data Bank [komputerowa baza danych].
- ICSC (2016). International Chemical Safety Cards – NIOSH. Quinoline (ICSC: 0071) [<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0071.html>].
- IUCLID (2000). International Uniform Chemical Information Database.
- Karta charakterystyki Substancji/Preparatu (2008). Chinolina. POCH S.A.
- Karta Charakterystyki Substancji Chemicznej (2014). Chinolina. Avantor Performance Materials.
- LaVoie E.J., Shigematsu A., Adams E.A., Rigotty J., Hoffmann D. (1984). Tumor-initiating activity of quinoline and methylated quinolines on the skin of SENCAR mice. *Cancer Lett.* 22(3), 269–273.
- LaVoie E.J., Dolan S., Little P., Wang C.X., Sugie S., Rivenson A. (1988). Carcinogenicity of quinoline, 4- and 8-methylquinoline and benzoquinolines in newborn mice and rats. *Food Chem. Toxicol.* 26(7), 625–629.
- Novack L., Brodie B.B. (1950). Quinoline and its transformation products found in urine. *J. Biol. Chem.* 187(2), 787–792.
- NTP (1991). Chemical Repository. Quinoline Radian Corporation, August 29.
- Patty's industrial hygiene and toxicology (1981). [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. New York, Wiley Interscience [cyt. za BSDB 2016].
- POCH (2008). Karta charakterystyki substancji. Chinolina.
- Reigh G., McMahon H., Ishizaki M., Ohara T., Shimane K., Esumi Y. (1996). Cytochrome P450 species involved in the metabolism of quinoline. *Carcinogenesis* 17(9), 1989–1996.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 127/2008 z dnia 16.12.2008 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 31.12.2008 r.).
- RTECS (2015). Komputerowa baza danych.
- Shinohara Y., Ogiiso T., Hananouchi M., Nakanishi K., Yoshimura T., Ito N. (1977). Effect of various factors on the induction of liver tumors in chemicals by quinoline. *Gann.* 68, 785–796.
- Sigma-Aldrich (2016). Karta charakterystyki. Chinolina.

Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S. (1951). Range findings toxicity data: list IV. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4(2), 119–122.

Smith J.N., Williams R.T. (1955). Studies in detoxication. 65. The metabolism of quinoline. New metabolites of quinoline, with observation on the metabolism of 3-, 5- and 6-hydroxyquinoline and 2,4-dihydroxyquinoline. *Biochem. J.* 60, 284–290.

Soćko R., Szymczak W. (2011). Chinolina. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego 1(29), 25–43.

Tada M., Takahashi K., Kawazoe Y., Ito N. (1980). Binding of quinoline to nucleic acid in a subcellular microsomal system. *Chem. Biol. Interact.* 29(3), 157–266.

Takahashi K., Kamiya M., Sengoku Y., Kohda K., Kawazoe Y. (1988). Deprivation of the mutagenicity property of quinoline: inhibition of mutagenic metabolism by fluorene substitution. *Chem. Pharm. Bull.* 36(11), 4630–4633.

The Merck Index (2001). *En encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals.* 13. ed., Merck & Co., Inc., Rahway, New York, U.S.A.

Weyand E.H., Deefauw J., McQueen C.A., Meschter C.L., Meegalla S.K., LaVoie E.J. (1993). Bioassay of quinoline, 5-fluoroquinoline, carbazole, 9-methylcarbazole and 9-ethylcarbazole in newborn mice. *Food and Chemical Toxicology* 31, 707–715.

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

dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA
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: spojówki, skórę i ośrodkowy układ nerwowy.

Badania pomocnicze: aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT).

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: spojówki, skórę, ośrodkowy układ nerwowy, a w zależności od wskazań – badanie dermatologiczne, okulistyczne i neurologiczne.

Badania pomocnicze: aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT).

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: spojówki, skórę, ośrodkowy układ nerwowy, a w zależności od wskazań – badanie dermatologiczne, okulistyczne i neurologiczne.

Badania pomocnicze: aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT).

Narządy (układy) krytyczne

Narządem krytycznym w narażeniu na chinolinę jest wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na chinolinę są:

- choroby przebiegające z zaburzeniami czynności wątroby
- nawrotowe zapalenie skóry o charakterze wyprysku kontaktowego i atopowego zapalenia skóry
- przewlekłe stany zapalne spojówek.

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.

Ze względu na potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi oraz podejrzenie, że chinolina powoduje wady genetyczne w narażeniu na chinolinę nie wolno zatrudniać: kobiet w ciąży, kobiet karmiących piersią oraz pracowników młodocianych.

Pracownicy powinni być informowani o potencjalnym działaniu rakotwórczym chinoliny.

