

prof. dr hab. MAREK JAKUBOWSKI  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
90-950 Łódź  
ul. św. Teresy 8

# Fenol

## Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego\*

NDS: 7,8 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: –

DSB: 6,8 mg/h w próbce moczu pobranej między 6. i 8.  
godziną narażenia

Sk – substancja wchłania się przez skórę

C – substancja o działaniu żującym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 20.06.2001

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.11.2001

Fenol jest związkiem o szerokim zastosowaniu; stosuje się go jako surowiec do produkcji takich ważnych substancji, jak: żywice, kaprolaktan, alkilofenole, ksylenole i anilina. Jest stosowany również jako środek dezynfekujący w sanitarnych środkach czyszczących, a także w takich preparatach medycznych, jak: maści, krople do oczu i nosa, płyny do płukania ust czy płyny antyseptyczne.

Narażenie zawodowe na fenol występuje głównie podczas stosowania żywic fenolowych. Są one wykorzystywane jako materiał wiążący w materiałach izolacyjnych, płytach wiórowych, farbach oraz jako składnik mas formierskich.

Fenol może ulegać wchłanianiu przez płuca, z przewodu pokarmowego i przez skórę, w tym także w postaci par. Retencja par fenolu w płucach wynosi u ludzi około 60 + 80%. Obliczony współczynnik wchłaniania par fenolu przez skórę wynosi 0,35/h, co oznacza, że w ciągu godziny ulega wchłonięciu ilość fenolu zawarta w 0,35 m<sup>3</sup> powietrza. Szybkość wchłaniania fenolu przez skórę z roztworów wodnych wynosiła 0,08 h + 0,3 mg/cm<sup>2</sup>/h w zakresie stężeń 2,5 – 10 g/l. Główną drogą przemiany fenolu u ludzi jest sprzężanie z kwasem siarkowym i glukuronowym. Półokres wydalania fenolu w moczu po narażeniu inhalacyjnym wynosi około 3,5 h.

W dostępnym piśmiennictwie istnieje duża liczba informacji na temat zatruc ostrych u ludzi, nie ma natomiast wyników badań, które mogłyby stanowić podstawę określenia wartości NDS. Narażenie małp, szczurów i myszy na pary fenolu o stężeniu 19 mg/m<sup>3</sup> w sposób ciągły przez 90 dni nie spowodowało zmian histopatologicznych w nerkach, wątrobie mózgu i sercu zwierząt. Wyniki badań biochemicznych i hematologicznych nie różniły się od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej, dlatego wartość tę uznano za wartość NOAEL dla narażenia drogą inhalacyjną. Nie stwierdzono zmian histologicznych w wyniku podawania w wodzie pitnej szczurom i myszom fenolu o stężeniach, odpowiednio: 2500 i 5000 mg/l. Podawanie fenolu dozwolądkowo w dawkach jednorazo-

\* Wartości normatywu obowiązują zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metody oznaczania stężenia fenolu w powietrzu na stanowiskach pracy zawarto w normach PN-70/Z-04044 i PN-86/Z-04159:02, a także opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 1999, z. 22.

wych, w roztworze wodnym, w okresie od 1 dnia do 14 dni powodowało wystąpienie skutków działania związku na nerki, wątrobę, płuca oraz działanie neurotoksyczne, gdy dawki fenolu przekraczały 40 mg/kg/dzień. U.S. EPA przyjęła dawkę 60 mg/kg/dzień za wartość NOAEL fenolu dla działania na potomstwo. Wartość  $RD_{50}$  określono na podstawie wyników badań na myszach na poziomie 624 mg/m<sup>3</sup>.

Fenol wykazuje silne działanie drażniące na skórę. W miejscu kontaktu występowało: zaczerwienienie, stany zapalne, wypryski i martwica skóry.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) stwierdziła w 1999 r., że dowody działania rakotwórczego fenolu u ludzi i zwierząt są niewystarczające i zaliczyła związek do grupy 3, (czynnik niemożliwy do klasyfikacji z punktu widzenia działania rakotwórczego u ludzi).

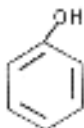
Istniejące wartości NDS fenolu w różnych państwach mieszczą się w zakresie od 4 do 19 mg/m<sup>3</sup>. W części państw przyjęto wartości NDSCh fenolu, stanowiące dwukrotną wartość NDS. We wszystkich państwach stosuje się oznakowanie, wskazujące na wchłanianie związku przez skórę.

Po przyjęciu za wartość NOAEL fenolu dla narażenia inhalacyjnego stężenia par fenolu w powietrzu na poziomie 19 mg/m<sup>3</sup>, zaproponowano przyjęcie za wartość NDS fenolu stężenie na poziomie 7,8 mg/m<sup>3</sup>.

Brak podstaw do ustalenia wartości NDSCh fenolu. Proponuje się wprowadzenie oznakowania związku literami Sk i C.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (Tox. Prof. 1998; IPCS 1994):

- nazwa chemiczna	fenol
- wzór sumaryczny	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O
- wzór strukturalny	
- numer w rejestrze CAS	108-95-2
- współczynniki przeliczeniowe	1 ppm odpowiada 3,84 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> odpowiada 0,26 ppm
- synonimy	hydroksybenzen, kwas karbolowy, karbol, acidum carbolicum, acidum phenolicum, acidum phenylicum, benzaphenol, benzene phenol, benzenol, hydroxybenzene, monophenol, oxybenzene, monohydroxybenzene, monophenol, phenyl hydrate; phenic acid, phenylic acid, phenol alcohol, phenyl hydrate, phenyl hydroxide, phenylic acid
- nazwy handlowe	carbolic acid, phenic acid, phenic alcohol (Tox. Profile 1998), carbololie, fenololie (hol.); krystalliertes Kreosot, Steinkohlencreosot, Steinkohlenterkreosot (niem.); venzenol (fr.), (IPCS 1994)
- oznakowanie	wg rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej (1997), dotyczącego substancji chemicznych stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia: T -

toksyczny, R 24/25-34 – działa toksycznie w razie kontaktu ze skórą i po spożyciu\*\*.

#### Właściwości fizykochemiczne (Tox. Prof. 1999):

– masa cząsteczkowa	94,11
– temperatura topnienia	43 °C
– temperatura wrzenia	181,75 °C
– gęstość w temp. 20 °C	1,071 g/cm <sup>3</sup>
– gęstość par (powietrze = 1)	3,24
– prężność par	0,357 mmHg w temp. 20 °C 2,48 mmHg w temp. 50 °C 41,3 mmHg w temp. 100 °C
– stężenie pary nasyconej w temp. 20 °C	0,77 g/m <sup>3</sup>
– współczynnik podziału oktanol-woda (log P <sub>OW</sub> )	1,46
– rozpuszczalność w wodzie w temp. 25 °C	87 g/l
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach	bardzo dobrze rozpuszczalny w: alkoholu, chloroformie, eterze i acetonie
– temperatura zapłonu	80 °C (zamknięty tygiel) 79 °C (otwarty tygiel)
– temperatura samozapłonu	715 °C
– próg zapachu	3,84 mg/m <sup>3</sup>
– stała dysocjacji w wodzie w temp. 20 °C	1,28 × 10 <sup>-10</sup> .

#### Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Fenol można otrzymywać ze smoly węglowej (najstarsza metoda), w wyniku syntezy, polegającej na utlenianiu kumenu lub toluenu oraz w wyniku hydrolizy chlorobenzenu w fazie gazowej. Najczęściej wykorzystuje się metodę utleniania kumenu (95% w USA).

Fenol ma duże zastosowanie jako ścirowiec do produkcji szeregu takich ważnych związków, jak: żywice kaprolaktam, alkilofenole, ksylenole i anilina. Jest stosowany jako środek dezynfekujący w sanitarnych środkach czyszczących. Występuje także w takich preparatach medycznych, jak np.: maści i krople do oczu oraz nosa, płynach do płukania ust czy płynach antyseptycznych.

Narażenie zawodowe na fenol występuje głównie w trakcie stosowania żywic fenolowych. Są one wykorzystywane jako materiał wiążący w materiałach izolacyjnych, płytach wiórowych, farbach i jako składnik mas formierskich. Zawartość żywic wynosi od 2 ÷ 3% w materiałach izolacyjnych do powyżej 50% w formach odlewniczych. Emisja fenolu do powietrza atmosferycznego jest proporcjonalna do stężenia wolnego fenolu, którego zawartość w żywicach wynosi około 1 ÷ 5%. Ponadto fenol może się uwalniać w trakcie procesów termicznej obróbki żywic. W odlewniach emisja fenolu może występować zarówno w trakcie produkcji form odlewniczych, jak i podczas odlewania. Narażenie na fenol może także występować podczas produkcji koksu, produkcji fenolu i jego pochodnych oraz kaprolaktamu.

W Polsce w 2000 r. 16 osób było narażonych na fenol o stężeniu powyżej wartości NDS.

\*\* Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 3 lipca 2002 r. (DzU nr 129, poz. 1110) oznakowanie: T, C, R:24/25-34 – substancja toksyczna oraz żrąca; działa toksycznie w kontakcie ze skórą i po połknięciu; powoduje oparzenia.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Zatrucia ostre

Istnieje duża liczba doniesień na temat zatruc samobójczych lub przypadkowych spowodowanych dostaniem się fenolu do organizmu drogą pokarmową lub przez skórę. Nie ma danych na temat ostrych zatruc drogą inhalacyjną u ludzi.

### Wchłanianie drogą pokarmową

Opisano wiele wypadków spowodowanych zatruciem w wyniku pobrania fenolu drogą pokarmową. Brak odpowiedniej dokumentacji utrudnia oszacowanie dawki śmiertelnej fenolu.

Dawka 4,8 g mogła powodować zgon, podczas gdy w innych wypadkach pacjenci przeżywali dawki rzędu 60 g (IPCS 1994). *Bruce* i in. (1987) dokonali podsumowania danych z tego zakresu, oceniając, że minimalną dawką śmiertelną fenolu może być 140 mg/kg. W innym opracowaniu (*Tox. Prof.* 1998) minimalną dawkę śmiertelną oceniono na 172 mg/kg.

W wyniku skażenia 37900 litrami 100-procentowego fenolu wodociągów wiejskiego regionu w południowym Wisconsin w USA, stężenia fenolu w wodzie pitnej wynosiły od 3,2 do 126 mg/l. U 17 mieszkańców, którzy pili zanieczyszczoną wodę, wystąpiły objawy w postaci biegunki, owrzodzenia jamy ustnej, ciemnego moczu oraz pieczenia w ustach. Pobranie fenolu oceniono na 10 do 240 mg/osobę/dziennie. W badaniu kontrolnym osób narażonych, przeprowadzonym po sześciu miesiącach, nie stwierdzono odchyżeń od normy (*Baker* i in. 1978).

### Wchłanianie przez skórę

Kontakt skóry z fenolem lub jego roztworami może prowadzić do ostrych zatruc, kończących się zgonem. Wypadki takie obserwowano szczególnie często w przeszłości, gdy roztwory fenolu stosowano w lecznictwie jako środek dezynfekujący i aseptyczny. Przypadki zgonu miały miejsce np. w wyniku stosowania przez 2,5 dnia okładów z 2-procentowego wodnego roztworu fenolu na 30% powierzchni ciała, w celu zapobiegania infekcji po oparzeniu (IPCS 1994).

Miejscowe skutki działania fenolu na skórę obejmują rumień i bezbolesne blednięcie (*Dreisbach* 1983), a w cięższych przypadkach nadżerki i martwicę (*Schmidt, Maibach* 1981). Ze względu na stwierdzone przypadki martwicy skóry i tkanki podskórnej zaniechano stosowania okładów z 5- + 10-procentowego fenolu w celach aseptycznych.

Wchłanianie fenolu przez skórę prowadziło także do działania układowego. Stwierdzono przypadki takiego działania na układ krążenia, kończące się nawet zgonem (*Warner, Harper* 1985). U 10 z 42 pacjentów, którym nanoszono maseczki z 5-procentowego roztworu fenolu na połowę twarzy, stwierdzono arytmie serca (*Truppmann, Ellenby* 1979).

Opisano przypadek ostrego uszkodzenia nerek w wyniku przypadkowego zatrucia przemysłowego (*Foxall* i in. 1991). Część ciała pracownika została przez kilka sekund narażona na 20-procentowy roztwór fenolu w dichlorometanie. Poszkodowany stracił przytomność, a 50% powierzchni jego ciała uległa poparzeniu – wystąpił bezmocz, ze wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy. Objawy ustąpiły po 18 dniach w wyniku leczenia hemodializą i furosemidem, a przez rok utrzymywał się wielomocz.

Mężczyzna 47-letni rozlał 90-procentowy wodny roztwór fenolu na stopę (3% powierzchni ciała). Kontakt z fenolem (stopa w skarpetce i w bucie) trwał około 4,5 h. Objawy obejmowały dezorientację, zawroty głowy, omdlenia, obniżenie ciśnienia krwi oraz zaburzenia rytmu serca. Mocz miał kolor ciemnozielony. Nastąpiło wyraźne obrzmienie miejsca

kontaktu, które przybrało niebieskoczarne zabarwienie. Na obszarze tym wystąpiło zmniejszenie czucia bólu. Stężenie fenolu w moczu w okresie szczytu wydalania wynosiło 13416 mg/g kreatyniny, a stężenie fenolu w surowicy – 21mg/l (Bentur i in. 1998).

### Zatrucia przewlekłe

Zatrucia przewlekłe fenolem występowały już w ubiegłym wieku u lekarzy i pracowników pomocniczych zatrudnionych w szpitalach. Zespół objawów określano jako *carbolic narasmus*. Obejmowały one brak apetytu i zmniejszanie masy ciała, zawroty głowy, łzawienie oraz ciemne zabarwienie moczu. W niektórych sytuacjach występowało odkładanie się ciemnego barwnika w twardówce oczu oraz w skórze nosa (Merliss 1972).

### Badania epidemiologiczne

Celem badania przeprowadzonego w USA, wśród 1282 białych mężczyzn zatrudnionych w zakładzie produkującym gumę i opony, było stwierdzenie istnienia zależności między narażeniem na rozpuszczalniki organiczne i umieralnością z powodu chorób układu krążenia (Wilcosky, Tyroler 1983). Dane uzyskane w zakładzie pozwoliły na stwierdzenie, że osoby te mogły być narażone w przeszłości na 25 różnych rozpuszczalników organicznych. Za podstawę oceny narażenia przyjęto fakt stosowania danego związku w zakładzie w okresie zatrudnienia danego pracownika. Porównywano umieralność w okresie 15 lat wśród osób narażonych i nienarażonych.

Zależność taką potwierdzono statystycznie jedynie w przypadku disiarczku węgla, alkoholu etylowego i fenolu przy czym dla fenolu była ona najsilniejsza. Standaryzowany wiekiem iloraz szans wzrastał od 1,3 do 2,1 ze wzrostem stażu pracy w narażeniu od 1 + 5 do 10 + 15 lat, lecz zmniejszył się do 1,3 u osób zatrudnionych powyżej 15 lat. Nie uwzględniono wpływu takich czynników zakłócających, jak np.: palenie papierosów, nadeśnienie czy poziom cholesterolu.

W innym badaniu porównywano umieralność w kohorcie liczącej 14861 białych mężczyzn narażonych na fenol i formaldehyd z umieralnością wśród populacji generalnej w USA. Badanie powtarzane obejmowało łącznie 360000 osobolet (Dosemeci i in. 1991). Stwierdzono nadwyżki nowotworów przełyku, nerek oraz choroby Hodgkina (ziarnica złośliwa) u robotników narażonych na fenol bez wystąpienia zależności dawka-odpowieź w odniesieniu do wielkości narażenia. Nadwyżka umieralności z powodu raka płuc (SMR = 1,2) także nie wykazywała spójności z wielkością narażenia, w wypadku wartości SMR dla populacji narażonej była mniejsza od oczekiwanych w wypadku stwardnienia tętnic, rozedmy płuc i marskości wątroby. Obserwowano ujemną zależność między okresem narażenia i skumulowaną wielkością narażenia a standaryzowanym współczynnikiem zgonów (SMR).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Wartości DL<sub>50</sub> po podaniu fenolu doustnie, dootrzewnowo i na skórę zamieszczono w tabeli 1. Po doustnym podaniu fenolu wartości DL<sub>50</sub> wynosiły dla myszy, szczurów i królików około 300 + 600 mg fenolu/kg masy ciała. Wartość DL<sub>50</sub> po podaniu drogą dermalną wynosi 670 mg/kg masy ciała u szczurów i 850 + 1400 mg/kg u królików. Nie określono wartości LC<sub>50</sub>. Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia i opieki społecznej (1997) na podstawie

wartości  $DL_{50}$  należy zaliczyć fenol do związków szkodliwych, co jest sprzeczne z klasyfikacją zawartą w rozporządzeniu ministra zdrowia i opieki społecznej (1997), w którym fenol został oznakowany literą T (substancja toksyczna).

**Tabela 1.**

**Wartości  $DL_{50}$  fenolu**

Gatunek zwierzęcia	Drogi podania	Wartość $DL_{50}$ , mg/kg wagi ciała	Rozpuszczalnik	Piśmiennictwo
Mysz	przewód pokarmowy	300	w oleju	<i>Von Oettingen i Sharples (1946)</i>
Szczur	przewód pokarmowy	340 ÷ 530	2 ÷ 7-procentowy w wodzie	<i>Deichmann i Witherup (1944)</i>
Szczur	przewód pokarmowy	400	woda	<i>Berman i in. (1995)</i>
Szczur	przewód pokarmowy	445 ÷ 520	woda	<i>Thompson i Gibson (1984)</i>
Szczur	doustnie	400	woda	<i>Schlicht i in. (1992)</i>
Szczur	dermalnie	670 (570 ÷ 780)		<i>Conning i Hayes (1970); Brown i in. (1975)</i>
Szczur	dostrzewnowo	127 ÷ 223	woda	<i>Thompson i Gibson (1984)</i>
Królik	przewód pokarmowy	400 ÷ 600	2 ÷ 7-procentowy w wodzie	<i>Deichmann i Witherup (1944)</i>
Królik	dermalnie	850 (600 ÷ 1200)		<i>Flickinger (1976)</i>
Królik	dermalnie	1400 (740 ÷ 2670)		<i>Vernot i in. (1977)</i>

Objawy stwierdzone u zwierząt obejmowały, niezależnie od drogi podania fenolu, pobudzenie mięśniowe, skurcze i konwulsje. Początkowo dochodziło do przyspieszenia akcji serca, która później stawała się wolna i nieregularna. Ciśnienie krwi wzrastało, a następnie zmniejszało się istotnie. Występowało także ślinienie, duszność i spadek temperatury ciała.

*Schlicht i in. (1992)* podawali fenol szczurom (jednorazowo, do żołądka) w roztworze wodnym o stężeniach: 0; 12; 40; 120 i 224 mg/kg masy ciała. Po dwóch największych dawkach fenolu u zwierząt wystąpiło drżenie mięśniowe po 1 ÷ 2 min od podania. Reakcja źrenic na światło była istotnie zmniejszona niezależnie od dawki po 24 h od podania fenolu. Po największej dawce zmniejszeniu uległa aktywność motoryczna zwierząt. W grupie tej u 2/6 zwierząt stwierdzono martwicę hepatocytów, u 4/6 – zastój krwi w naczyniach wątroby, a u 4/6 – martwicę grasicy. Po dawce 120 mg/kg u 1/7 zwierząt wystąpiła martwica hepatocytów i grasicy.

Fenol wywiera działanie drażniące na układ oddechowy. *De Ceaurriz i in. (1981)* określili zależność między stężeniem par fenolu w powietrzu a zmniejszeniem częstości oddechów u myszy w ciągu 5-minutowego narażenia głowy. Wartość  $RD_{50}$  wyniosła 166 ppm

(624 mg/m<sup>3</sup>). Na tej podstawie autorzy określili wartość LOAEL dla ludzi na poziomie 17 ppm (65 mg/m<sup>3</sup>; 0,1 RD<sub>50</sub>), a wartość NOAEL na 2 ppm (7,68 mg/m<sup>3</sup>; 0,01 RD<sub>50</sub>).

Fenol ma lokalne działanie drażniące na skórę. W miejscu narażenia występowały zaczerwienienia, stany zapalne, odbarwienia skóry oraz wypryski i martwica (IPCS 1994).

### Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Dane na temat działania toksycznego fenolu zamieszczono w tabeli 2.

**Tabela 2.**

#### Skutki działania fenolu u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierzęcia	Czas trwania narażenia	Stężenie/dawka	Skutek	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne				
Mysz	5 min	637 mg/m <sup>3</sup>	50-procentowe zmniejszenie częstości oddychania	<i>De Ceaurriz</i> i in. (1981)
Szczur	1 h 8 h	900 mg/m <sup>3</sup> 900 mg/m <sup>3</sup>	nie ma objawów ze strony układu nerwowego drgawki, utrata koordynacji	<i>Flickinger</i> (1976)
Świnka morska	4 tygodnie 5 dni/tydz. 7 h/dzień	100 mg/m <sup>3</sup>	5/12 zwierząt padło	<i>Deichman</i> i in. (1944)
Świnka morska	6 tygodni 5 dni/tydz. 7 h/dzień	100 ÷ 200 mg/ m <sup>3</sup>	ostre, płatowe zapalenie płuc, części przypadków ropne; martwica mięśnia sercowego i zmiany zapalne; stłuszczenie wątroby, zmiany zwyrodnieniowe i martwica w środkowej części zrazika; obrzęk kanalików nerkowych, niewielkie ogniska uszkodzeń w korze nerek, zmiany zwyrodnieniowe kłębuszków	<i>Deichman</i> i in. (1944)
Królik	12 tygodni 5 dni/tydz. 7 h/dzień	100 ÷ 200 mg/m <sup>3</sup>	porażenie tylnych kończyn; płatowe zapalenie płuc; przewlekłe ropne zapalenie oskrzeli i zmiany zwyrodnieniowe naczyń płuc; zwyrodnienie mięśnia sercowego, martwica pęczków mięśniowych i zwłóknienia śródmiąższowe; zmiany zwyrodnieniowe i martwica środkowej części zrazika wątroby; obrzęk kanalików nerkowych, ogniska uszkodzeń w korze nerek i zwyrodnienie kłębuszków	<i>Deichman</i> i in. (1944)

cd. tabeli 2.

Gatunek zwierzęcia	Czas trwania narażenia	Stężenie/ dawka	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	narażenie ciągłe 15 dni	100 mg/ m <sup>3</sup>	podwyższenie aktywności ALT, AST, LDH i GLDH w surowicy 2 ÷ 6 krotne; wzrost stężenia manganu w surowicy oraz zaburzenia motoryczne i obniżenie sprawności wykonywania testu na stole przechyłowym	<i>Dalin i Kristoffersson (1974)</i>
Małpa (rhesus) Szczur Mysz	narażenie ciągłe 90 dni	19 mg/ m <sup>3</sup>	brak objawów ze strony układu oddechowego, wątroby, nerek, układu krwiotwórczego i nerwowego; brak wpływu na masę ciała	<i>Sandage (1961)</i>
Droga pokarmowa				
Szczur	jednorazowo do żołądka w wodzie	120 mg/kg 224 mg/kg	brak skutków działania na nerki; brak skutków działania na wątrobę; martwica kanalików nerkowych i walczki białkowe; martwica lub zanik śledziony i grasicy	<i>Berman i in. (1995)</i>
Szczur	do żołądka w wodzie 14 dni raz dziennie	40 mg/kg	brak skutków działania na nerki, wątrobę, masę ciała i układ wydalania wewnętrzznego	<i>Berman i in. (1995)</i>
Szczur	do żołądka w wodzie 10 dni raz dziennie	120 mg/kg	brak skutków działania na wątrobę i masę ciała	<i>Jones-Price i in. (1983)</i>
Szczur	jednorazowo w roztworze wodnym do żołądka	224 mg/kg	drżenia po 1 ÷ 2 min od podania; zmniejszenie reakcji źrenic na światło w ciągu 24 h od podania; zmniejszenie aktywności motorycznej; u 2/6 zwierząt martwica hepatocytów, u 4/6 zastój w naczyniach wątroby, a u 4/6 – martwica grasicy;	<i>Schlicht i in. (1992)</i>
		120 mg/kg	drżenia po 1 ÷ 2 min od podania; zmniejszenie reakcji źrenic na światło w ciągu 24 h od podania; u 1/7 zwierząt martwica hepatocytów i grasicy;	
		40 mg/kg	brak skutków działania	



ed. tabeli 2.

Gatunek zwierzęcia	Czas trwania narażenia	Stężenie/ dawka	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	11 dni do żołądka: w wodzie	120 mg/kg	drgawki pierwszego dnia po podaniu; wszystkie zwierzęta padły po 11 dniach;	<i>Schlicht</i> i in. (1992)
	14 dni do żołądka w wodzie	40 mg/kg	brak zmian w wątrobie; w nerkach dwóch zwierząt zmiany zwyrodnieniowe w kanalikach krętych nerek, a u jednego złogi białka w kanalikach nerkowych; brak zmian histologicznych	
		12 mg/kg		
Mysz	28 dni w wodzie pitnej	33,6 mg/kg/dzień	brak skutków działania na wątrobę, układ krążenia, nerki i układ oddechowy	<i>Hsieh</i> i in. (1992)
Szczur	103 tygodnie w wodzie pitnej	721 mg/kg/dzień	brak skutków działania na układ oddechowy, krążenia, pokarmowy, mięśniowo-szkieletowy, wydzielania wewnętrznego nerek i wątroby; zmniejszenie masy ciała o 17%, związane z 10-procentowym zmniejszeniem pobrania wody	NCI (1980)
Mysz	103 tygodnie w wodzie pitnej	1204 mg/kg/dzień	brak objawów ze strony układu oddechowego, krążenia, mięśniowo-pokarmowego, szkieletowego, wydzielania wewnętrznego, nerek i wątroby; brak zmian masy ciała	NCI (1980)
Droga dermalna				
Królik (skóra brzucha 10 × 15 cm)	18 dni 5 dni/tydzień 5 h/dzień 1,8- i 2,35-procentowy roztwór wodny 3,56-procentowy roztwór 4,75-procentowy roztwór 5,93 + 7,12-procentowy roztwór		brak objawów miejscowego działania drażniącego;  okresowo słabo nasilone drgawki po większej dawce;  przekrwienie skóry niewielkiego stopnia; okresowe drgawki; drgawki po godzinie od rozpoczęcia eksperymentu; u jednego zwierzęcia pęknięcia skóry z krwawieniem; silne działanie miejscowe i objawy ogólnego zatrucia; po większej dawce jedno zwierzę padło po szóstym eksperymencie	<i>Deichman</i> i in. (1950)

cd. tabeli 2.

Gatunek zwierzęcia	Czas trwania narażenia	Stężenie/ dawka	Skutek	Piśmiennictwo
Mysz	jednorazowo	1 ÷ 2 mg na ucho	zgrubienie skóry, trwające do 6 tygodni po naniesieniu	<i>Patrick i in.</i> (1985)
Szczur	24 h	107 mg/cm <sup>3</sup> /kg	silna hemoglobinuria i złogi hematyny w kanalikach nerkowych; silne drżenie mięśni, skurcze i utrata przytomności; obrzęk skóry, martwica i rumień	<i>Conning i Hayes</i> (1970)
Królik	jednorazowo	24 mg/cm <sup>3</sup> /kg	arytmia serca i tachykardia komorowa	<i>Wexler i in.</i> (1984)

Szczury, króliki i świnki morskie narażano na pary fenolu o stężeniu 100 mg/m<sup>3</sup> przez 7 h dziennie, pięć dni w tygodniu. U szczurów nie wystąpiły po 74 dniach narażenia żadne objawy zatrucia. Króliki przeżyły trzy miesiące narażenia. W trakcie autopsji stwierdzono: a) uszkodzenia serca w postaci zwyrodnienia mięśnia sercowego, zwłóknień śródmiąższowych, martwicy włókien mięśniowych, b) stan zapalny w płucach, przewlekłe ropne zapalenie oskrzeli, zmiany zwyrodnieniowe w naczyniach płuc, c) zmiany zwyrodnieniowe i martwicę środkowej części zrazików wątroby, d) obrzęk kanalików krętych w nerkach oraz zmiany zwyrodnieniowe kłębuszków nerkowych. Najbardziej wrażliwe były świnki morskie. Po 12 dniach narażenia padło 5 z 12 zwierząt, a u pozostałych występowały trudności z oddychaniem, zmniejszenie masy ciała i paraliż. Zwierzęta zabito po 29 dniach narażenia. Skutki działania na płuca, serce, wątrobę i nerki były podobne do stwierdzonych u królików, lecz o większej intensywności (*Deichmann i in.* 1944).

W innym eksperymencie inhalacyjnym grupy zwierząt, składające się z 10 małp, 50 szczurów i 100 myszy, były narażane w sposób ciągły na pary fenolu o stężeniu 19 mg/m<sup>3</sup> przez 90 dni (*Sandage* 1961). Zwierzęta z grupy kontrolnej oddychały czystym powietrzem. Wszystkie zwierzęta przeżyły. Nie stwierdzono zmniejszenia masy ciała. Rutynowe badania histologiczne wątroby, nerek, mózgu i serca wykazały niewielkie zmiany w nerkach i w wątrobie u części szczurów i małp. Zgodnie z opinią autorów, zmiany te nie miały znaczenia z punktu widzenia oceny działania toksycznego fenolu. Zgodnie z opinią Dutch Expert Committee on Occupational Standards, DECOS (1996) stężenie 19 mg/m<sup>3</sup> przyjęto za wartość LOAEL, natomiast w opracowaniu Toxicological Profile (1998) – za wartość NOAEL.

Ciągłe narażenie inhalacyjne szczurów na pary fenolu o stężeniu 100 mg/m<sup>3</sup> spowodowało wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej, aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej i dehydrogenazy glutaminianowej oraz zwiększenie stężenia magnezu w surowicy. Wystąpiły także objawy działania na układ nerwowy w postaci drżenia mięśni, zaburzeń chodu i postawy w ciągu pierwszych 3 ÷ 5 dni narażenia, a także pogorszenie wykonywania testu na stole przechyłowym po 15 dniach narażenia (*Dalin, Kristofferson* 1974).

Szczurom (osiem samic w grupie) podawano fenol w roztworze wodnym w dawkach 0; 4; 12; 40 i 120 mg/kg masy ciała raz dziennie przez 14 dni. Drgawki wystąpiły jedynie pierwszego dnia po podaniu największej dawki. W grupie tej padły wszystkie zwierzęta po 11 dniach. Nie stwierdzano zmniejszenia aktywności motorycznej. Po dawce 40 mg/kg nie stwierdzono skutków działania związku na wątrobę, natomiast u 3/8 zwierząt wystąpił zastój krwi w naczyniach nerek. W grupie tej u dwóch zwierząt stwierdzano zmiany w nerkach w postaci zwyrodnienia kanalików (*Schlicht i in.* 1992).

Na podstawie otrzymanych wyników, można stwierdzić, że objawy, występujące po podaniu fenolu dożołądkowo w jednorazowych dawkach dziennych obejmowały działanie na nerki, wątrobę płuca oraz działanie neurotoksyczne. Objawy te występowały, gdy dawki przekraczały 40 mg/kg/dzień.

Nie stwierdzono zmian histologicznych w wyniku podawania w wodzie pitnej fenolu o stężeniu 2500 i 5000 mg/l w ciągu 103 tygodni. Narażenie spowodowało jedynie zmniejszenie masy ciała wskutek zmniejszenia ilości wypijanej wody (NCI 1980).

Wodne roztwory fenolu o stężeniach 1,8 ÷ 7,12-procentowych (64 ÷ 380 mg fenolu/kg masy ciała) nanoszono na ogoloną skórę brzucha królików (10 · 15 cm) przez 5 h dziennie, 5 dni w tygodniu, w ciągu 18 dni (Deichmann i in. 1950). W skład każdej grupy wchodziło czworo zwierząt. Dwojgu zwierzętom w grupie bandażowano powierzchnię skóry. Każdego dnia nanoszono początkowo na skórę 5 ml roztworu, a następnie co 20 min po 2 ml roztworu. W wyniku nanoszenia roztworów fenolu o stężeniu 1,18- i 2,35-procentowych nie stwierdzono objawów miejscowego działania drażniącego, a działanie układowe ograniczało się do okresowych, słabo nasilonych drgawek po dawce większej. Po narażeniu na fenol o stężeniu 3,56-procentowym wystąpiły niewielkiego stopnia przekrwienia skóry, bardziej nasilone u zwierząt, którym bandażowano skórę. Okresowo występowały u tych zwierząt drgawki. Roztwór fenolu 4,75-procentowy powodował drgawki po godzinie od rozpoczęcia eksperymentu. U jednego zwierzęcia wystąpiły pęknięcia skóry z krwawieniami. Gdy stężenia roztworu fenolu były 5,93- i 7,12-procentowe, wystąpiły poważne objawy działania miejscowego i objawy ogólnego zatrucia, a po narażeniu na fenol o stężeniu większym jedno zwierzę padło po szóstym eksperymencie.

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Działanie mutagenne i genotoksyczne fenolu było przedmiotem wielu badań prowadzonych *in vitro* i *in vivo*. Wyniki ich nie są jednoznaczne (tab. 3 i 4).

**Tabela 3.**

#### Działanie genotoksyczne fenolu *in vivo*

Material biologiczny	Skutek	Wynik	Piśmiennictwo
Komórki ssaków: mysz, szpik kostny	aberracje chromosomowe	-	Barale i in. (1990) Chen i Gastmond (1995) Pashin i in. (1987)
Mysz, spermatoocyty	aberracje chromosomowe	+	Bulsiewicz i in. (1977)
Mysz, szpik kostny	aberracje chromosomowe	+	Cirriani i in. (1988)
Mysz, szpik kostny	mikrojądra	-	Gocke i in. (1981)
Mysz, nabłonek kanalików nerkowych	synteza DNA	+	Amlacher i Rudolph (1981)
Szczur, jądra	synteza DNA	-	Miyagawa i in. (1995)
Owady: <i>Drosophila</i>	aberracje chromosomowe	-	Gocke i in. (1981) Sturtevant (1952)

Tabela 4.

## Działanie genotoksyczne fenolu in vitro

Material biologiczny	Skutek	Wynik z aktywacją	Wynik bez aktywacji	Piśmiennictwo
Prokariota: <i>Salmonella</i>	mutacje genowe	-	-	<i>Florin i in.</i> (1980) <i>Haworth i in.</i> (1983)
<i>Salmonella</i>	mutacje genowe	+	-	<i>Goche i in.</i> (1981)
<i>Escherichia coli</i>	mutacje genowe	-	-	<i>Nagel i in.</i> (1982)
<i>Escherichia coli</i>	mutacje genowe		+	<i>Demerec i in.</i> (1951)
Eukariota: <i>Aspergillus</i>	aberracje chromosomowe		+	<i>Crebelli i in.</i> (1987)
Komórki jajnika chomika chińskiego	mikrojądra	+	+	<i>Miller i in.</i> (1995)
Komórki jajnika chomika chińskiego	aberracje chromosomowe		-	<i>Sze i in.</i> (1996)
Mitochondria wątroby szczura	synteza DNA		-	<i>Schwartz i in.</i> (1985)
Limfocyty ludzkie	aberracje chromosomowe	+	+	<i>Morimoto i Wolff</i> (1980) <i>Morimoto i in.</i> (1983)
Limfocyty ludzkie	aberracje chromosomowe		-	<i>Janssen i in.</i> (1986)
Limfocyty ludzkie	aberracje chromosomowe		+	<i>Erexson i in.</i> (1985)
Fibroblasty	synteza DNA		+	<i>Poirier i in.</i> (1985)

Na podstawie wyników badań in vivo po podaniu fenolu stwierdzono wzrost ilości aberracji chromosomowych w spermatocytach (*Bulsiewicz* 1977), szpiku kostnym i wątrobie płodu myszy (*Cirianni i in.* 1988). Na podstawie wyników innych badań nie wykazano wzrostu liczby aberracji chromosomowych w szpiku kostnym myszy (*Barale i in.* 1990; *Chen, Eastmond* 1995a; *Pashin i in.* 1987) lub u *Drosophili* (*Gocke i in.* 1981; *Sturtevant* 1952). Uzyskano negatywne wyniki badania mikrojąder w szpiku kostnym myszy (*Gocke i in.* 1981). Fenol powodował wzrost syntezy DNA w komórkach nabłonka kanalików nerkowych i komórkach wątroby (*Amlacher, Rudolph* 1981). Negatywne wyniki uzyskano, badając wpływ fenolu na syntezę DNA w jądrach szczura (*Skare, Schrotel* 1984) i w wątrobie szczura (*Miyagawa i in.* 1995).

Wyniki badań in vitro mutacji genowych u bakterii były zarówno pozytywne, jak i negatywne. To samo dotyczy limfocytów ludzkich i pozostałych wyników badań zamieszczonych w tabeli 2.

*Tsutsi* i in. (1997) dokonali po raz pierwszy porównania działania genotoksycznego benzenu i jego metabolitów – katecholu, fenolu i hydrochinonu, na kultury komórek ssaków. Wszystkie badane związki wywoływały morfologiczne transformacje komórek zarodka chomika syryjskiego. Najsilniej działał katechol, powodując transformacje przy stężeniach w roztworze inkubacyjnym  $1 \div 30 \mu\text{M}$ , następnie hydrochinon ( $3 \div 30 \mu\text{M}$ ), fenol ( $10 \div 100 \mu\text{M}$ ) i benzen ( $100 \mu\text{M}$ ). Aberracje chromosomowe występowały w największym stopniu w wyniku działania katecholu, następnie hydrochinonu i w niewielkim stopniu pod wpływem działania fenolu i to wyłącznie po największym stężeniu ( $100 \mu\text{M}$ ). W wypadku wymiany chromatyd siostrzanych najsilniej działał hydrochinon ( $1 \div 30 \mu\text{M}$ ), a najslabiej fenol ( $1000 \div 3000 \mu\text{M}$ ). Wszystkie trzy metabolity powodowały nieplanowaną syntezę DNA. Według autorów praca dostarcza dowodów na to, że benzen i jego metabolity mogą powodować transformację komórek i są genotoksyczne w wypadku badań prowadzonych *in vitro* na hodowlach komórkowych.

Na podstawie niejednoznacznych wyników testów *in vivo* i *in vitro* wykazano, że w niektórych wypadkach po narażeniu na duże dawki fenol lub jego metabolity mogą mieć działanie mutagenne i genotoksyczne.

### Działanie rakotwórcze

*Kauppinen* i in. (1986) wytypowali kohortę 3805 mężczyzn, którzy pracowali w latach 1944–1965 przynajmniej przez rok przy produkcji sklejk i płyt wiórowych, w tartakach oraz w narażeniu na kleje, zawierające formaldehyd. Kohortę poddano obserwacji do 1981 r. Przeprowadzono gniazdowe badania kliniczno-kontrolne z udziałem wybranych z kohorty 57 osób z rozpoznaniem raka układu oddechowego i 171 osób w grupie kontrolnej odpowiadających wiekiem grupie badanej. Stwierdzono istotny statystycznie wzrost ilorazu szans wystąpienia raka płuc ( $n = 12$ ) w wyniku narażenia na fenol (4,94, 90-procentowy przedział ufności  $1,82 \div 13,3$ ) oraz na pestycydy. Wyniki te były jednak niespójne, gdyż po 10-letnim okresie latencji iloraz szans zmniejszył się, a okres narażenia nie miał wpływu na działanie rakotwórcze. Iloraz szans uległ zmniejszeniu do 2,6 (nieistotny statystycznie), gdy usunięto z badanej grupy osoby narażone jednocześnie na fenol i pestycydy. Autorzy dokumentacji uważają, że fenol mógł mieć znaczenie raczej jako promotor procesu rakotwórczego przy współwystępowaniu iniektorów.

Kolejnym badaniem *Kauppinen* i in. (1993) objęli kohortę 7307 mężczyzn z 35 zakładów o tym samym profilu produkcji. Przeprowadzono gniazdowe badania kliniczno-kontrolne z udziałem wybranych z kohorty 136 osób z rozpoznaniem w latach 1957–1982 rakiem układu oddechowego i 408 osób w grupie kontrolnej, odpowiadających wiekiem grupie badanej. Iloraz szans wystąpienia raka płuc ( $n = 14$ ) obliczony dla narażenia na fenol wynosił 3,5 (90-procentowy przedział ufności  $1,8 \div 5,6$ ). Uwzględnienie palenia zmniejszyło prawdopodobieństwo, a iloraz szans wynosił 2,5 ( $n = 9$ ). Podobnie jak w poprzednim badaniu nie było zależności dawka-odpowiedź, gdyż iloraz szans w grupie robotników narażonych dłużej niż przez 5 lat wyniósł 1,4 ( $n = 7$ ) i był mniejszy niż w grupie robotników narażonych przez okres od jednego miesiąca do 5 lat ( $3,3; n = 7$ ).

*Wilcosky* i in. (1984) przeprowadzili gniazdowe badanie kliniczno-kontrolne wśród 6678 pracowników przemysłu gumowego. Jedną z substancji, na które byli narażeni pracownicy, był fenol. Narażenie na fenol nie powodowało wzrostu ilorazu szans wystąpienia nowotworów płuc, prostaty, mięsaka limfatycznego i białaczki limfatycznej. Jedynie w przypadku raka żołądka iloraz szans był większy od jedności i wynosił 1,4 ( $n = 6$ ).

Dokonano oceny działania rakotwórczego fenolu w badaniu kohortowym, którego głównym celem była ocena działania formaldehydu (*Dosemeci* 1991). Badaniem objęto

14861 pracowników pięciu przedsiębiorstw w USA. Badanie powtarzane obejmowało ponad 360000 osobolat. Względne ryzyko (standaryzowany współczynnik zgonów, SMR) obliczano na podstawie wartości występujących w populacji generalnej w USA. Wartość SMR wszystkich przyczyn zgonów była zbliżona do 1, tak jak współczynnik SMR wszystkich rodzajów nowotworów. Nie było nadwyżek raka jamy policzka i gardła, żołądka, okrężnicy, wątroby, trzustki, skóry, prostaty, jąder i mózgu. Stwierdzono istotne nadwyżki nowotworów krtani (1,1), płuc (1,1), pęcherza (1,1), nerek (1,3) i odbytu (1,4). Jedynie w wypadku raka przelyku i choroby Hodgkina (ziarnica złośliwa) wartości SMR były większe i wynosiły (odpowiednio) 1,6 i 1,7, lecz różnice nie były istotne statystycznie.

W badaniu National Cancer Institute (1980) fenol podawano doustnie szczurom (Fischer-334) i myszom (B6C3F). Grupy, składające się z 50 samic i samców każdego gatunku, otrzymywały w wodzie pitnej fenol o stężeniu: 0; 2500 i 5000 mg/l przez 103 tygodnie. Pobranie fenolu przez szczury oceniono na 322 i 645 mg/kg/dzień u samców i na 360 i 721 mg/kg/dzień u samic; a u myszy na 590 i 1180 mg/kg/dzień u samców i 602 i 1204 mg/kg/dzień u samic. U samców szczura po dawce 322/mg/kg dzień stwierdzono statystycznie istotny wzrost liczby przypadków guzów chromochłonnych gruczołowych, białaczek i chłoniaków. Nie stwierdzono istotnych statystycznie nadwyżek nowotworów w stosunku do zwierząt z grup kontrolnych w innych grupach zwierząt. Ze względu na to, że przypadki nowotworów wystąpiły jedynie w jednej z badanych grup i nie stwierdzono zależności dawka-odpowiedź, na podstawie wyników badania nie można stwierdzić działania rakotwórczego fenolu (Tox. Prof. 1998).

W Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC 1999) stwierdzono, że dowody działania rakotwórczego fenolu u ludzi i zwierząt są niewystarczające i zaliczono ten związek do grupy 3. (czynnik nieklasyfikowalny pod względem rakotwórczości dla ludzi). Także w ACGIH (2001) zaliczono fenol do grupy A4 (nieklasyfikowane dla ludzi; grupa związków, co do których istnieje podejrzenie możliwości działania rakotwórczego, jednak brak dowodów na potwierdzenie tej tezy).

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

### ***Badania in vivo***

Grupom samic szczura o potwierdzonym zapłodnieniu (20 ÷ 22 w grupie) podawano fenol zgłębnikiem do żołądka w postaci wodnego roztworu (5 ml/kg masy ciała), w dawkach: 30; 60 lub 120 mg/kg w okresie od 6. do 15. dnia ciąży. Zwierzętom w grupie kontrolnej podawano wodę destylowaną. U samic nie stwierdzono klinicznych objawów zatrucia fenolem. Nie stwierdzono całkowitej resorpcji żadnego z miotów. Nie wystąpiły istotne statystycznie zmiany masy ciała ciężarnych w 6., 11., 15. i 20. dniu ciąży, liczebności żywych płodów w miocie i częstości występowania dużych i mniejszych wad rozwojowych. Wśród potomstwa ciężarnych, którym podawano fenol w największej dawce, stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie średniej masy płodów w miocie o 7% w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (Jones-Price 1983a).

Grupom samic myszy o potwierdzonym zapłodnieniu (22 ÷ 29 w grupie) podawano fenol zgłębnikiem do żołądka w postaci wodnego roztworu o objętości 10 ml/kg masy ciała w dawkach: 70; 140 i 280 mg/kg w okresie od 6. do 15. dnia ciąży. Zwierzęta w grupie kontrolnej otrzymywały wodę destylowaną. Objawy działania, które wystąpiły u myszy po podaniu największej dawki, obejmowały: 11-procentową umieralność, zmniejszenie przyrostu masy ciała, drżenia mięśniowe i ataksję. Nie stwierdzono kompletnej resorpcji żadnego z miotów. U płodów nie wystąpiły zależne od wielkości narażenia zmiany umieralności pre-

natalnej. Po największej dawce u płodów wystąpiło opóźnienie rozwoju i zwiększenie liczby płodów z rozszczepem podniebienia (Jones-Price i in. 1983b).

W badaniu wykonanym przez Kavlocka (1990) ciężarnym samicom szczura podawano w 11. dniu ciąży, zgłębnikiem do żołądka, fenol w dawce: 0; 100; 333; 667 i 1000 mg/kg masy ciała. Do rozcieńczania fenolu stosowano mieszaninę wody, Tweenu 20, glikolu propylenowego i etanolu w proporcji 4 : 4 : 1 : 1. Dokonywano pomiarów pięciu parametrów: zmian masy ciała matek w 24 i 72 h po podaniu fenolu, długości ciała, przeżywalności potomstwa, masy ciała noworodków i masy miotu (1. i 6. dnia od urodzenia). Po dwóch największych dawkach stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała samic. Po tych samych dawkach u potomstwa wystąpiły wady rozwojowe w postaci skrócenia lub skrzywienia ogona i porażenia tylnych kończyn. Ten ostatni skutek występował od 7. do 10. dnia po urodzeniu. Ze względu na to, że zmiany te nie wpływały na rozwój fizyczny i żywotność potomstwa nie uznano ich, zgodnie z przyjętymi kryteriami, za czynnik toksyczny dla potomstwa.

W kolejnym badaniu Narotsky i Kavlock (1995) stwierdzili istotne zmniejszenie liczebności urodzeń oraz zaburzenia czynnościowe układu oddechowego u samic, którym w okresie od 6. do 19. dnia po zapłodnieniu podawano fenol do żołądka w dawce 53,3 mg/kg/dzień. Po dawce tej stwierdzono także skrzywienie ogona, co było zgodne z poprzednimi obserwacjami i może wskazywać na teratogenne działanie fenolu. Nie stwierdzono istotnych wad rozwojowych po dawce 40 mg/kg/dzień.

### **Badania in vitro**

Do hodowli pięciu dziesięciodniowych zarodków szczurzych dodano fenol, tak aby końcowe stężenia związku w pożywce hodowlanej wynosiły od 0 do 100 µg/ml. Po upływie 42 h od dodania fenolu wykonano ocenę żywotności oraz wzrostu i morfologii płodów. Po stężeniu 100 µg/ml fenolu stwierdzono niewielkie zwiększenie częstości wad ogona, a po stężeniach 75 i 100 µg/ml – zahamowanie wzrostu zarodków. Podczas hodowli jednoczesnej zarodków i hepatocytów, otrzymanych od ciężarnych samic szczura, stwierdzono zwiększenie siły działania toksycznego fenolu. Zwiększenie częstości wad ogona oraz zahamowanie wzrostu zarodków występowało po stężeniach fenolu 25 i 50 µg/ml (Oglesbi i in. 1992).

Dziewięciodniowe zarodki szczura umieszczano w roztworze hodowlanym. Do roztworu dodawano fenol, tak aby osiągnąć końcowe stężenie od 0 do 150 µg/ml. Fenol dodany do roztworu bez frakcji S9 nie indukował zaburzeń morfogenezy wzrostu lub rozwoju. Jednakże kiedy fenol dodano z frakcją S9, uzyskaną przez indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby szczura Aroclorem 1254 o stężeniu 18,8 µg/ml lub większym, 100% zarodków oceniono jako martwe (brak akcji serca i krążenia w pęcherzyku żółtkowym). Fenol o stężeniach między 0,94 i 9,4 µg/ml powodował, zależnie od stężenia, zaburzenia w zakresie takich parametrów, jak: średnica woreczka zarodkowego i długość zarodka. Gdy stężenie fenolu wynosiło 9,4 µg/ml, stwierdzono skrzywienie osiowe, otwarcie tylnego otworu cewy nerwowej i wpływ na liczbę somitów. Skutki działania embriotoksycznego fenolu w zakresie ocenianych parametrów korelowały z rosnącymi stężeniami fenolu. Autorzy dokumentacji wnioskują, że fenol o stężeniu 150 µg/ml wywiera jedynie minimalne działanie embriotoksyczne, natomiast włączenie frakcji S9 powoduje wystąpienie istotnych zaburzeń morfogenezy i działanie embriotoksyczne (Chapman i in. 1994).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

#### *Wchłanianie przez płuca*

Osiem osób (siedmiu mężczyzn i jedna kobieta) poddano doświadczalnemu narażeniu na fenol. Osoby te przebywały na zewnątrz komory toksykologicznej, oddychając w ciągu 8 h przez maskę, powietrzem zawierającym pary fenolu o stężeniach od 5 do 25 mg/m<sup>3</sup>. Pozwalało to na uniknięcie dodatkowego wchłaniania przez skórę. Retencja par fenolu w płucach wynosiła 60 ÷ 88%. Ulegała ona zmniejszeniu z około 80% na początku narażenia do około 70% przed jego zakończeniem. Wielkość retencji nie była zależna od stężenia fenolu (Piotrowski 1971).

Szczurom podawano fenol (znakowany izotopem [<sup>14</sup>C]) w dawce 33 µg/kg (350 nmol/kg) w roztworze, zawierającym emulofor/etanol i wodę (1/1/3) o objętości 0,2 ml. Około 70 ÷ 85% dawki wydalono się w moczu w ciągu 4 h po podaniu. Wydalanie znacznika było całkowite po upływie 12 h (Hughes, Hall 1995).

#### *Wchłanianie przez skórę*

Fenol ulega wchłanianiu przez skórę z dużą wydajnością zarówno w przypadku bezpośredniego kontaktu, jak i w postaci par.

Osiem osób narażano na pary fenolu w komorze toksykologicznej. Temperatura w komorze wynosiła 26 °C, a wilgotność – 35%. Badane osoby oddychały przez maskę powietrzem doprowadzanym z zewnątrz komory. Stężenia fenolu w powietrzu wynosiły: 5; 10 i 25 mg/m<sup>3</sup>. Narażenie trwało 6 h. Wydajność wchłaniania fenolu określano na podstawie wydalania fenolu w 24-godzinnej porcji moczu. Ilości fenolu wchłoniętego w postaci par przez skórę były proporcjonalne do stężenia fenolu w powietrzu. Obliczony współczynnik wchłaniania wynosił około 0,35 m<sup>3</sup>/h. Oznacza to, że w ciągu godziny ulegała wchłonięciu przez skórę ilość fenolu zawarta w 0,35 m<sup>3</sup> powietrza. Drelichowy ubiór roboczy nie zabezpieczał osób badanych przed wchłanianiem (Piotrowski 1971).

Dokonano oceny wchłaniania u ludzi przez skórę fenolu nanoszonego w postaci 2 ml roztworu wodnego o stężeniach: 2,5; 5,0 i 10 g/l na skórę przedramienia (15,6 cm<sup>2</sup>), (Baranowska-Dutkiewicz 1981). Około 13% fenolu zawartego w pojemnikach ulegało wchłonięciu w ciągu 30 min. Szybkość wchłaniania była zależna od stężenia fenolu i wynosiła około 0,08 mg/cm<sup>2</sup>/h, gdy stężenie fenolu wynosiło 2,5 g/l i 0,3 mg/cm<sup>2</sup>/h, gdy stężenie wynosiło 10 g/l. Wzrost temperatury roztworu z 20 do 35 °C powodował zwiększenie wchłaniania fenolu o około 67%.

Po namiesieniu na ludzką skórę *in vitro* 0,0013 ÷ 0,0027 mg/cm<sup>2</sup> fenolu znakowanego izotopem [<sup>14</sup>C] (bez przykrycia miejsca namiesienia) 20% znacznika przeniknęło w ciągu 24 h, a 7% pozostało na powierzchni skóry. Po przykryciu miejsca namiesienia teflonem, przez skórę przeniknęło 47% znacznika, a na powierzchni skóry pozostało 3% (Hotchkiss i in. 1992).

Wydajność przenikania fenolu przez skórę z roztworów może być zależna od rodzaju rozpuszczalnika – była ona większa w wypadku roztworu w etanolu, w porównaniu z roztworem w acetonie (Brooks, Riviere 1996).

Na powierzchnię skóry szczurów (2,54 cm<sup>2</sup>) наносzono fenol [<sup>14</sup>C] w dawce 33 µg/kg. W ciągu 72 h w moczu wydalono się 75% dawki (Hughes, Hall 1995).



### **Wchłanianie z przewodu pokarmowego**

Po podaniu trzem osobom jednorazowej dawki fenolu 0,01 mg/kg [ $^{14}\text{C}$ ] w żywności lub w wodzie 90% dawki (od 85 do 98%) uległo wydaleniu w moczu w ciągu 14 h od podania (Capel i in. 1972). W tym samym badaniu fenol [ $^{14}\text{C}$ ] podawano 18 gatunkom ssaków. Średnio wydalilo się w moczu od 95% znacznika u szczura do 31% u małej Squirell.

Po podaniu dożołądkowym fenolu [ $^{14}\text{C}$ ] w dawce 33  $\mu\text{g}/\text{kg}$  w roztworze emulfor/etanol/woda (1/1/3) około 90% znacznika wydalilo się w moczu po 71 h od podania (Hughes, Hall 1995).

### **Rozmieszczenie**

Deichmann (1944) badał rozmieszczenie fenolu u królików w 1 + 3 minuty po podaniu letalnych dawek fenolu (500 mg/kg) do przewodu pokarmowego. Największe stężenia fenolu stwierdzono w: wątrobie (20,9 + 30,4 mg/100 g), płucach (5,1 + 17,1 mg/100 g), krwi (6,1 + 12,6 mg/100 g), mózgu i rdzeniu kręgowym (3,1 + 10,4 mg/100g) oraz w nerkach (2,3 + 7,1 mg/100 g).

Fenol [ $^{14}\text{C}$ ] podano do przewodu pokarmowego w dawce 207 mg/kg (około 0,5 wartości  $\text{DL}_{50}$ ). W narządach odzyskano po 30 min od podania 28,4% znacznika, a po 16 h od podania 0,3% znacznika. Stężenia znacznika w narządach zwierząt były największe po 30 min od podania, z wyjątkiem tarczycy, w której największe stężenie znacznika wystąpiło po 2 h od podania. Największe stężenie znacznika stwierdzono w 30 min po podaniu w wątrobie (42% dawki, od 29 do 56%). We krwi znacznik był obecny w większości w surowicy (67 + 85%), (Liao, Oehme 1981).

Szczurom podano dożołądkowo fenol [ $^{14}\text{C}$ ] w dawce 33  $\mu\text{g}/\text{kg}$  w 1 ml roztworu emulfor/etanol/woda (1/1/3). Po 72 h od podania największe ilości znacznika stwierdzono w mięśniach (0,08%), skórze (0,07%), tłuszczu (0,02%), wątrobie (0,02%) i we krwi (0,02%). Po podaniu dotchawczym tej samej dawki i o tym samym roztworze po 72 h od podania największe ilości znacznika stwierdzono w: płucach (0,13%), skórze (0,13%), krwi (0,07%), mięśniach (0,03%), tłuszczu (0,02%) i w wątrobie (0,02%), (Hughes, Hall 1995).

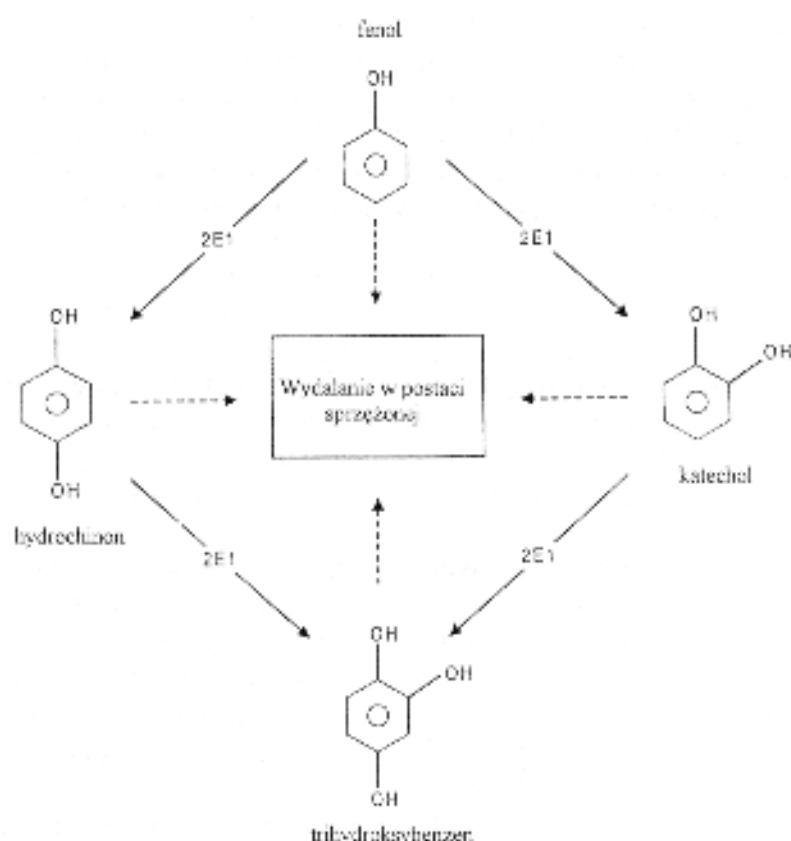
### **Metabolizm i wydalanie**

Schemat ustrojowej przemiany fenolu zamieszczono na rysunku 1.

Główną drogę przemiany fenolu stanowi sprzężanie z kwasem siarkowym lub glukuronowym. Kierunki przemiany fenolu zależą zarówno od gatunku zwierząt, jak i od dawki. U ludzi, szczurów i myszy po podaniu małych dawek fenolu drogą pokarmową przeważało sprzężanie z kwasem siarkowym. U świnek morskich i u świń przeważało sprzężanie z kwasem glukuronowym. U ludzi po podaniu doustnym fenolu w dawce 0,01 mg/kg stwierdzono, że 77% dawki wydalilo się w postaci siarczanu, 16% jako glukuronid, a śladowe ilości (< 1%) jako produkty sprzężania hydrochinonu (Capel i in. 1972).

U myszy po podaniu fenolu w małych dawkach (1 + 21 mg/kg) główną drogę przemiany stanowiło sprzężanie z kwasem siarkowym. W miarę wzrostu dawek wzrastał udział sprzężania z kwasem glukuronowym, co wskazuje na możliwość saturacji sprzężania z kwasem siarkowym (Kenyon i in. 1995). Także u szczurów stosunek fenolu wydalanego w postaci siarczanu do wydalanego w postaci glukuronidu ulegał zmniejszeniu z 2,6 do 0,7 wraz ze wzrostem dawki z 1,2 do 25 mg/kg (Weitering i in. 1979).

Fenol jest normalnym składnikiem moczu. Według Piotrowskiego (1971) szybkość wydalania fenolu wynosi  $8,7 \pm 2$  mg/dzień.



Rys. 1. Drogi przemiany fenolu (Toxicological Profile 1998): 2 - E1 → reakcje utleniania katalizowane przez CYP2E1; - - → reakcje sprzężenia

W ciągu 24 h po narażeniu inhalacyjnym ochotników na pary fenolu o stężeniach od 6 do 20 mg/m<sup>3</sup> wydaliło się w moczu średnio w ciągu 24 h 99% dawki (od 84 do 114%). Fenol wydalał się w moczu zgodnie z modelem jednoprzędziałowym otwartym. Stała wydalenia fenolu w moczu wyniosła 0,2/h ( $t_{1/2} = 3,46$  h), (Piotrowski 1971).

Po przypadkowym oblaniu stopy 90-procentowym roztworem fenolu biologiczny okres półtrwania dla wydalenia fenolu w moczu był znacznie dłuższy i wynosił 13,9 h. Wolniejsza eliminacja fenolu w moczu w wypadku wchłaniania przez skórę mogła być spowodowana dłuższym okresem redystrybucji w ustroju lub powolnym wchłanianiem fenolu ze skóry (Bentur i in. 1998).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Brak danych dotyczących działania toksycznego fenolu.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Brak danych dotyczących działania łącznego fenolu.

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Fenol jest związkami działającym silnie drażniącym i żrącym na skórę ludzi i zwierząt doświadczalnych w miejscu kontaktu. Nie stwierdzono działania uczulającego związku, natomiast związek ten działał drażniącym na układ oddechowy i oczy.

Obserwacje u ludzi dotyczyły głównie zatrucia ostrym fenolem i mogą być rozpatrywane wyłącznie w kategoriach jakościowych.

Narażenie małp, szczurów i myszy w sposób ciągły na pary fenolu o stężeniu  $19 \text{ mg/m}^3$  w ciągu 90 dni nie spowodowało zmian histopatologicznych w nerkach, wątrobie, mózgu i sercu zwierząt. Nie stwierdzono także wpływu fenolu na układ nerwowy (stres) w wyniku przeprowadzenia badań zdolności pływania. Wyniki badań biochemicznych, hematologicznych oraz badania moczu nie różniły się od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej (Sandage 1961). U małp i szczurów stwierdzono nieistotne według autora skutki działania związku na nerki i wątrobę. Holenderski Komitet Ekspertów (DECOS 1996) uznał stężenie  $19 \text{ mg/m}^3$  za wartość LOAEL, a w opracowaniu Toxicological Profile (1998) za wartość NOAEL. Narażenie inhalacyjne świnek morskich i królików o stężeniu  $100 \text{ mg/m}^3$  spowodowało istotne skutki działania na płuca, serce, wątrobę i nerki (Deichmann i in. 1944). W innym eksperymencie (Dalin, Kristofferson 1974) ciągle narażenie inhalacyjne szczurów na pary fenolu o stężeniu  $100 \text{ mg/m}^3$  spowodowało wzrost aktywności w surowicy dehydrogenazy mleczanowej, aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej i dehydrogenazy glutaminianowej oraz zwiększenie stężenia magnezu w surowicy. Wystąpiły także objawy działania na układ nerwowy w postaci drżenia mięśni, zaburzeń chodu i postawy w ciągu pierwszych 3 + 5 dni narażenia oraz pogorszenie wykonywania testu na stole przchyłowym po 15 dniach narażenia (Dalin, Kristofferson 1974).

Nie stwierdzono zmian histologicznych w wyniku podawania w wodzie pitnej szczurom fenolu o stężeniu  $2500 \text{ mg/l}$  i myszom o stężeniu  $5000 \text{ mg/l}$  w ciągu 103 tygodni. Narażenie spowodowało jedynie zmniejszenie masy ciała po zmniejszeniu ilości wypijanej wody (NCI 1980).

Po podaniu fenolu w roztworze wodnym dożołądkowo w jednorazowych dawkach dziennych przez 1 do 14 dni stwierdzano wpływ związku na nerki, wątrobę, płuca oraz działanie neurotoksyczne. Objawy te obserwowano, gdy dawki dzienne przekraczały  $40 \text{ mg/kg/dzień}$ .

Nie stwierdzano wad rozwojowych u potomstwa, gdy dawki fenolu podawane ciężarnym samicom były mniejsze niż  $40 \text{ mg/kg/dzień}$ . U.S. EPA (1990) przyjęła za wartość NOAEL dla działania na potomstwo wartość  $60 \text{ mg/kg/dzień}$ , przyjmując za efekt krytyczny zmniejszenie masy ciała potomstwa u szczurów.

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

#### Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Informacje o wartościach NDS w różnych państwach zamieszczono w tabeli 5. Wartości te mieszczą się w przedziale od  $4$  do  $19 \text{ mg/m}^3$ . W niektórych państwach przyjęto wartości NDSch, stanowiące dwukrotną wartość NDS. Wszędzie stosuje się oznakowanie, wskazujące na wchłanianie fenolu przez skórę. W Niemczech nie określono wartości NDS ze względu na brak jednoznacznej opinii dotyczącej działania rakotwórczego u ludzi.

**Tabela 5.****Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) fenolu przyjęte w różnych państwach**

Państwo/institucja/ organizacja (rok)	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSch, mg/m <sup>3</sup> (min)	Oznaczenie
Australia (1993)	19	–	Sk
Austria (1999)	19	–	Sk
Belgia (1993)	19	–	Sk
Dania (1999)	4	–	Sk
Finlandia (1999)	19	38 mg/m <sup>3</sup>	Sk
Francja (1999)	19	–	Sk
Niemcy	nie określono		
Węgry (1993)	4	8 mg/m <sup>3</sup>	Sk
Holandia (zalecenia), (1996)	8		Sk
Norwegia (1999)	4		Sk
Polska	10	20 mg/m <sup>3</sup>	Sk, C
Szwecja	4	8 mg/m <sup>3</sup>	Sk
Szwajcaria (1999)	19	38 mg/m <sup>3</sup>	Sk
USA:			
– ACGiK (2001)	19		SK
– OSHA	19	–	Sk
– NIOSH	19	60 mg/m <sup>3</sup> (15 min)	Sk
Wielka Brytania	19	38 mg/m <sup>3</sup>	Sk

Wartość NDS fenolu proponowana przez Unię Europejską wynosi 2 ppm, czyli 7,7 mg/m<sup>3</sup>. Nie określono wartości NDSch fenolu.

Dokumentację ACGIH opracowano w 1996 r. Według cytowanej w uzasadnieniu pracy z 1942 r. (Miller 1942) u pracowników i ochotników narażanych na fenol o stężeniach poniżej 20 mg/m<sup>3</sup> nie stwierdzano skutków szkodliwego działania fenolu. Za efekty krytyczne przyjmuje się działanie drażniące, działanie na ośrodkowy układ nerwowy i na krew. Na tej podstawie przyjęto wartość TLV na poziomie 19 mg/m<sup>3</sup>. Uzasadnienie przyjęcia tej wartości jest mało przekonujące.

W uzasadnieniu Holenderskiego Komitetu Ekspertów (DECOS 1996), w którym zaproponowano wartość NDS na poziomie 8 mg/m<sup>3</sup>, za podstawę wartości NDS przyjęto wyniki badań na szczurach i małpach narażanych na fenol o stężeniu 19 mg/m<sup>3</sup> w sposób ciągły przez 90 dni (Sandage 1961). Za skutek szkodliwy działania fenolu uznano niewielkie zmiany w nerkach i w wątrobie zwierząt (LOAEL), których to skutków autor pracy i eksperci, opracowujący Toxicological Profile for Phenol (1998) nie uznali za szkodliwe (NOAEL). W opracowaniu DECOS przyjęto przy wyliczeniu wartości NDS na poziomie 19 mg/m<sup>3</sup> jeden współczynnik niepewności 2 ÷ 3, uwzględniający ekstrapolację ze zwierząt do ludzi. Uznano, że wartość NDS na poziomie 8 mg/m<sup>3</sup> będzie bezpieczna, gdyż zwierzęta były narażane w sposób ciągły.

## Podstawy proponowanej wartości NDS

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań narażenia ludzi na działanie fenolu, które mogą stanowić podstawę określenia wartości NDS.

Za pracę podstawową postanowiono przyjąć, podobnie jak w opracowaniu DECOS (1996) wyniki badań małp, szczurów i myszy narażanych w sposób ciągły przez 90 dni na pary fenolu o stężeniu  $19 \text{ mg/m}^3$ . Wartość tę, zgodnie z opinią Toxicological Profile (1998) i autora pracy (Sandage 1961), można przyjąć za wartość NOAEL fenolu dla narażenia inhalacyjnego.

Wartość NDS można obliczyć ze wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{A \cdot B \cdot C} \cdot 4 = \frac{19 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2} \cdot 4 = 9,5 \text{ mg/m}^3$$

gdzie:

- A – różnice wrażliwości osobniczej u ludzi,
- C – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych,
- B – współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi.

Współczynnik 4, wynika z faktu, że narażenie zawodowe trwa około 4 razy krócej niż narażenie ciągłe, któremu były poddawane zwierzęta.

W związku z tym można przyjąć wartość NDS fenolu na poziomie  $7,8 \text{ mg/m}^3$ , czyli odpowiadającą wartości zaproponowanej w Unii Europejskiej.

Nie ma podstaw do przyjęcia wartości NDSCh fenolu. Biorąc pod uwagę dużą wydajność wchłaniania fenolu przez skórę oraz jego działanie żrące na skórę w razie kontaktu substancji, należy przyjąć oznakowanie związku literami Sk i C.

Wartość DSB, odpowiadająca stężeniu fenolu w powietrzu na poziomie  $7,8 \text{ mg/m}^3$ , wynosi  $6,8 \text{ mg/h}$  w próbkach moczu pobranych w ciągu ostatnich dwóch godzin pracy (Piotrowski 1971).

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

*dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*90-950 Łódź*  
*ul. św. Teresy 8*

### Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

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

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę.

### **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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

Fenol wchłania się przez skórę i wykazuje silne działanie drażniące i żrące na skórę.

## **Narządy (układy) krytyczne**

Skóra

## **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Przewlekłe stany zapalne skóry.

### **U w a g a**

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

## **PIŚMIENNICTWO**

ACGIH (2001) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH.

*Amlacher E., Rudolph C.* (1981) The thymidine incorporation inhibiting screening system (TSS) to test carcinogenic substances (a nuclear DNA synthesis suppressive short term test). *Arch. Geschwulstforsch.* 51:605-610.

*Baker E.L.* i in. (1978) Phenol poisoning due to contaminated drinking water *Arch. Environ. Health* 33: 89-94.

*Barale R.* i in. (1990) Genotoxicity of two metabolites of benzene: phenol and hydroquinone show strong synergistic effects in vivo. *Mutat. Res.* 244: 15-20.

*Baranowska-Dutkiewicz B.* (1981) Skin absorption of phenol from aqueous solutions in men. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 49:99-104.

*Bentur Y., Shoshani O., Tabak A.* (1998) Prolonged elimination half-life of phenol after dermal exposure. *Clin. Toxicol.* 36:707-711.

*Berman E., Schlicht M., Moser V.C.* (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening: i systemic toxicity. *J. Toxicol. Environ. Health* 45:127-143.

*Brooks J.D., Riviere J.E.* (1996) Quantitative percutaneous absorption and cutaneous distribution of binary mixtures of phenol and para-nitrophenol in isolated perfused porcine skin. *Fundamental Appl. Toxicol.* 32:233-243.

Bruce R.M., Santodonato J., Neal M.W. (1987) Summary review of the health effects associated with phenol. *Toxicol. Ind. Health* 3:535-568.

Bulstewicz H. (1977) The influence of phenol on chromosomes of mice in the process of spermatogenesis. *Folia Morphol* 36:13-22.

Brown V.K.H., Bax V.L., Simpson B.J. (1975) Decontamination procedures for skin exposed to phenolic substances. *Arch. Environ. Health* 30:1-6.

Capel I.D. i in. (1972) Fate of [<sup>14</sup>C]-phenol in various species. *Xenobiotica* 2:25-34.

Chapman D.E., Namkung M.J., Juchau M.R. (1994) Benzene and benzene metabolites as embryotoxic agents: Effects on cultured rat embryos. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 128:129-137.

Chen H., Eastmond D.A. (1995) Synergistic increase in chromosomal breakage within the euclromatin induced by an interaction of the benzene metabolites phenol and hydroquinone in mice. *Carcinogenesis* 16:1963-1969.

Cirriani R. i in. (1988) Benzene and the genotoxicity of its metabolites .II. The effect of the route of administration on the micronuclei and bone marrow depression in mouse bone marrow cells. *Mutat. Res.* 209:23-28.

Conning D.M., Hayes M.J. (1970) The dermal toxicity of phenol, and investigation of the most effective first-aid measures. *Br. J. Ind. Med.* 27: 155-159.

Crebelli R., Conti G., Carere A. (1987) On the mechanism of mitotic segregation induction in *Aspergillus nidulans* by benzene hydroxy metabolites. *Mutagenesis* 2, 235-238.

Dalin N.M., Kristofferson R. (1974) Physiological effects of a sublethal concentration of inhaled phenol on the rat. *Ann. Zool. Fenn* 11:193-199.

De Caurriz J.C. i in. (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol. Lett. (Amst)* 9:137-144.

DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Standards(1996). Health Council of the Netherlands.

Deichmann W.B., Kitzmiller K.V., Witherup S. (1944) Phenol studies – VII: chronic phenol poisoning, with special reference to the effects upon experimental animals of the inhalation of phenol vapour. *Am. J. Clin. Pathol.*, 14:273-277. [cyt. za: *Tox. Profile* 1998].

Deichmann W.B., Witherup S. (1944) Phenol studies – VI: the acute and comparative toxicity of phenol and *o*-, *m*-, and *p*-cresols for experimental animals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 80:233-240.

Deichmann W.B., Miller T., Roberts J.B. (1950) Local and systemic effects following application of dilute solutions of phenol in water and in camphor-liquid petrolatum on the skin of animals. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 2:454-461.

Demerec M., Bertran G., Flint J. (1951) A survey of chemicals for mutagenic action on *E. Coli*. *American Naturalist* 85, 119-136.

Dosemeci M. i in. (1991) Mortality among industrial workers exposed to phenol. *Epidemiology* 2:188-193.

Dreisbach R.H. (1983) Handbook of poisoning: prevention, doagnosis and treatment. 11th ed. Los Altos, California. Lange Medical Publications ss. 401-405.

Erexson G.L., Wilmer J.L., Kligerman A.D. (1985) Sister chromatid exchange induction in human lymphocytes exposed to benzene and its metabolites in vitro. *Cancer Res.* 45, 2471-2477.

Flickinger C.W. (1976) The benzenediols: catechol, resorcinol and hydroquinone- areview of the industrial toxicology and current industrial exposure limits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 37, 596-606.

*Florin I.* i in. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*, 18, 219-232.

*Foxall P.J.D.* i in. (1989) Acute renal failure following accidental cutaneous absorption of fenol: application of NMR urinalysis to monitor the disease process. *Human Toxicol.* 9, 491-496.

*Gocke E.* i in. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat. Res.* 90, 91-109.

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

*Hotchkiss S.A.M., Hewitt P., Caldwell J.* (1992) Percutaneous absorption of nicotinic acid, phenol, benzoic acid and triclopyr butoxyethyl ester through rat and human skin in vitro: further validation of an in vitro model by comparison with in vivo data. *Food. Chem. Toxicol.* 30, 891-899.

*Hsieh G.C.* i in. (1992) Immunological and neurobiochemical alterations induced by repeated oral exposure of phenol in mice. *Eur. J. Pharmacol-Environ Toxicol. Pharmacol. Sect.* 228, 107-114.

*Hughes M.F., Hall L.L.* (1995) Disposition of phenol in rat after oral, dermal, intravenous, and intratracheal administration. *Xenobiotica* 25, 873-883.

IARC (1999). Phenol. [W:] Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Reevaluation of some chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. T. 71, część II, s. 749-768.

IPCS (1994). Environmental Health Criteria 161. Phenol, WHO, Geneva.

*Jansson T.* i in. (1986) In vitro studies of biological effects of cigarette smoke condensate. II. Induction of sister chromatid exchanges in human lymphocytes by weakly acidic, semivolatile constituents. *Mutat. Res.* 169, 129-139.

*Jones-Price C.* i in. (1983a) Teratologic evaluation of phenol (CAS No. 108-95-2) in CD-1 rats. Research Triangle Park, NC: Research Triangle Institute. [cyt za: *Toxicol. Prof.* 1998].

*Jones-Price C.* i in. (1983b) Teratologic evaluation of phenol (CAS No. 108-95-2) in CD mice. Laboratory study : September 18, 1980 to January 12, 1981. Research Triangle Park, NC: Research Triangle Institute. [cyt. za: *Toxicol. Prof.* 1998].

*Kauppinen T.P.* i in. (1986) Respiratory cancers and chemical exposures in the wood industry: anested case-control study. *Brit. J. Ind. Med.* 43, 84-90.

*Kauppinen T.P.* i in. (1993) Chemical exposures and respiratory cancer among finnish woodworkers. *Brit. J. Ind. Med.* 50, 143-148.

*Kivlock R.J.* (1990) Structure-activity relationship in the development toxicity of substituted phenols: in vivo effects. *Teratology*, 41, 43-59.

*Kenyon E.M.* i in. (1995) Dose-, route- and sex-dependent urinary excretion of phenol metabolites in B6C3F<sub>1</sub> mice. *J. Toxicol. Environ. Health* 44, 219-233.

*Liao T.F., Oelone F.W.* (1981) Tissue distribution and plasma protein binding of [<sup>14</sup>C] phenol in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57, 220-225.

*Mertliss R.R.* (1972) Phenol marasmus. *Occup. Med.* 14, 55-56.

*Müller B.M., Pujadas E., Gocke E.* (1995) Evaluation of the micronucleus test in vitro using Chinese hamster cells: Results of four chemicals weakly positive in the in vivo micronucleus test. *Environ. Mol. Mutagen.* 26, 240-247.

*Miyagawa M.* i in. (1995) The in vivo: in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F<sub>1</sub> mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat. Res.* 343, 157-183.



*Morimoto K., Wolff S.* (1980) Increase of sister chromatid exchanges and perturbations of cell division kinetics in human lymphocytes by benzene metabolites. *Cancer Res.* 40, 118-1193.

*Morimoto K., Wolff S., Koizumi A.* (1983) Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by microsomal activation of benzene metabolites. *Mutat. Res.* 119, 355-360.

*Nagel R., Adler H.I., Rao T.K.* (1982) Induction of filamentation by mutagens and carcinogens in a lon-mutant of *Escherichia coli*. *Mutat. Res.* 105, 309-312.

*Narotsky M.G., Kavlock R.J.* (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening. II. Developmental toxicity. *J. Toxicology, J. Toxicol. Environ. Health* 45, 145-171.

NCI, National Cancer Institute (1980) Bioassay of phenol for possible carcinogenicity. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Technical Report Series No. NCI-CG-TR-203. [cyt. za *Toxicol. Prof.* 1998].

*Oglesbi L.A.* i in. (1992) In vitro embryotoxicity of a series of para-substituted phenols: structure, activity, and correlation with in vivo data. *Teratology* 45, 11-33.

*Pashin Y.V., Bakhitova L.M., Bentkhen T.I.* (1987) Dependence of antimutagenic activity of simple phenols on the number of hydroxyl groups. *Exp. Genet.* 1121-1125.

*Patrick E., Maibach H.I., Burkhalter A.* (1985) Mechanisms of chemically induced skin irritation. I. Studies of time course, dose response, and components of inflammation in the laboratory mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 81, 476-490.

*Piotrowski J.K.* (1971) Evaluation of exposure to phenol: absorption of phenol vapour in the lungs and through the skin and excretion of phenol in urine. *Brit. J. Industr. Med.* 28, 172-178.

*Poirier M.C., DeCicco B.T., Lieberman M.W.* (1975) Nonspecific inhibition of DNA repair synthesis by tumor promoters in human diploid fibroblasts damage with N-acetoxy-2-acetylaminofluorene. *Cancer Res.* 35, 1392-1397.

Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21 sierpnia 1997 r. Substancje chemiczne stwarzające zagrożenie dla zdrowia lub życia. DzU R.P. załącznik do nr 105, poz. 671.

*Sandage C.* (1961) Tolerance criteria for continuous inhalation exposure to toxic material . I. Effects on animals of 90-day exposure to phenol, CCl<sub>4</sub>, and mixture of indole, skatole, H<sub>2</sub>S and methyl mercaptan. Dayton, Ohio, Wright-Patterson Air Force Base, US Air Force Systems Command, Aeronautical Systems Division (ASD Technical report 61-519 (D); NTIS AD-268783) [cyt. za: *Tox. Profile.* 1998].

*Schlicht M.P.* i in. (1992) Systemic and neurotoxic effects of acute and repeated phenol administration. *Toxicologist* 12, 274.

*Schmidt P., Meibach H.* (1981) Immediate and delayed onset „skip area” dermatitis presumed secondary to topical phenol exposure. *Contact Dermatitis* 7, 199-202.

*Skare J.A., Schrotel K.R.* (1984) Alkaline elution of rat testicular DNA: detection of DNA strand breaks after in vivo treatment with chemical mutagens. *Mutat. Res.* 130, 283-294.

*Sturtevant M.J.* (1952) Studies on the mutagenicity of phenol. *Journal of Heredity* 43, 217-219.

*Schwartz C.S., Snyder R., Kalf G.F.* (1985) The inhibition of mitochondrial DNA replication in vitro by the metabolites of benzene, hydroquinone and *p*-benzoquinone. *Chem. Biol. Interact* 53, 327-350.

*Sze C.C., Shi C.Y., Ong C.N.* (1996) Cytotoxicity and DNA strand breaks induced by benzene and its metabolites in Chinese Hamster ovary cells. *J. Appl. Toxicol.* 16, 259-264.

*Thompson E.D., Gibson D.P.* (1984) A method for determining the maximum tolerated dose for acute in vivo cytogenic studies. *Food Chem. Toxicol.* 22, 665-676.

Toxicological Profile for Phenol (update), (1998) U.S. Department of Health & Human Services. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry.

Truppmann E.S., Ellenby J.D. (1979) Major electrocardiograph changes during chemical face peeling. *Plast. Reconstr. Surg.* 63, 44-48.

Tsutsi T. i in. (1997) Benzene-, catechol-, hydroquinone- and phenol-induced cell transformation, gene mutations, chromosome aberrations, aneuploidy, sister chromatid exchanges and unscheduled DNA synthesis in Syrian hamster embryo cells. *Mutat. Res.* 373, 113-123.

U.S. EPA (1990) *Iris*, last revised.

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

Von Oettingen W.F., Sharpless N.E. (1946) The toxicity and toxic manifestations of 2,2-bis (*p*-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT) as influenced by chemical changes in molecule. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 88, 4100-413.

Warner M.A., Harper J.V. (1985) Cardiac dysrhythmias associated with chemical peeling with phenol. *Anesthesiology* 62, 366-367.

Weitering J.G., Kriggsheld K.R., Mulder G.J. (1979) The availability of inorganic sulfate as a rate limiting factor in the sulfate conjugation of xenobiotics in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 28, 757-762.

Wexler M.R., Halon D.A., Teitelbaum A. (1984) The prevention of cardiac arrhythmias produced in an animal model by the topical application of a phenol preparation in common use for face peeling. *Plast. Reconstr. Surg.* 73, 595-598.

Wilcosky T.C., Tyroler H.A. (1983) Mortality from heart disease among workers exposed to solvents. *J. Occup. Med.* 25, 879-885.

Wilcosky T.C. i in. (1984) Cancer mortality and solvent exposures in the rubber industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 45, 809-811.

MAREK JAKUBOWSKI

## Phenol

### Abstract

Phenol is a white crystalline solid. Its major use is a feedstock for phenolic resins, caprolactam, xylenoles aniline. Some medical and pharmaceutical applications are also known. Occupational exposure to phenol may occur during the production of phenol and its products, during the application of phenolic resins in wood and iron/steel industries and during other industrial activities.

Phenol is readily absorbed by all routes of exposure. The retention of phenol vapors in lungs amounts to about 60 – 80 %. The rate of penetration of phenol through skin is from 0,08 to 0,3 mg/cm<sup>2</sup>/h. Absorbed phenol mainly conjugates with glucuronic and sulfuric acid and, to a lesser extent, hydroxylates into catechol and hydroquinone. Half-time of excretion of phenol in urine after inhalation exposure amounts to 3,5 h.

A wide range of acute effects has been reported following human exposure to phenol by dermal, oral or intravenous routes. Adequate human data on the effects of chronic inhalation exposure are not available.

In rats, mice and monkeys exposed continuously to phenol for 90 days, an inhalation NOAEL of  $19 \text{ mg/m}^3$  was reported, based on kidney, liver, brain and heart effects. In a 14-day study in rats, an oral NOAEL of  $12 \text{ mg/kg/day}$  was reported, based on kidney effects. At  $40 \text{ mg/kg/day}$ , the pathological changes in the kidneys included two animals with tubular degeneration in the papillar region, and one with protein casts in the tubules. According to the U.S. EPA the NOAEL for reproductive effects amounts to  $60 \text{ mg/kg/day}$ .

Solutions of phenol are corrosive to skin and eyes. Phenol vapors can irritate the respiratory tract.  $\text{RD}_{50}$  of  $624 \text{ mg/m}^3$  has been reported in mice.

The evidence for the carcinogenicity of phenol in laboratory animals was considered by the IARC to be inadequate.

Time weighted average occupational exposure limits in different countries is from 4 to  $19 \text{ mg/m}^3$ . Based on NOAEL value from inhalation study in rats the TWA value of  $7,8 \text{ mg/m}^3$  was proposed. No STEL value has been proposed. Substance is corrosive and can be absorbed through skin.