

Kwas octowy

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2,3}

mgr inż. MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA
e-mail: dobecka@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS: 25 mg/m³
NDSCh: 50 mg/m³
NDSP: -
DSB: -
C – substancja o działaniu żrącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 15.06..2011 r.
Aktualizacja: październik 2012 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.12.2012 r.

Słowa kluczowe: kwas octowy, NDS, narażenie zawodowe.
Keywords: acetic acid, OEL, MAC, occupational exposure.

Streszczenie

Kwas octowy (kwas etanowy lub kwas metanokarboksyłowy) to organiczny związek chemiczny z grupy kwasów karboksylowych. Związek jest bezbarwną, palną, lotną cieczą o ostrym zapachu.

Kwas octowy jest stosowany w syntezie organicznej, używa się go do produkcji: sztucznego jedwabiu, leków (aspiryny, leków przeciwbakteryjnych, antybiotyków), taśmy filmowej, włókien syntetycznych (karboksymetylocelulozy,

¹ Wartości NDS i NDSCh kwasu octowego przyjęte przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy zostały w 2012 r. przedłożone ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 88) w celu wprowadzenia ich do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Metoda oznaczania stężenia kwasu octowego w powietrzu środowiska pracy jest zawarta w normie PN-Z-04323: 2004 oraz była opublikowana w kwartalniku Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 1999, z. 22. Przy stosowaniu tych metod należy pobierać próbki powietrza o objętości 5 litrów zamiast 50 litrów.

³ Publikacja przygotowana na podstawie wyników badań uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

i poli(tereftalanu etylenu – butelki PET), jest stosowany również w technice grzewczej – do usuwania kamienia kotłowego. W postaci kilkuprocentowego roztworu (produkt fermentacji octowej) jest używany jako ocet spożywczy do konserwacji żywności i zbiorów rolnych. Kwas octowy jest zarejestrowany do stosowania jako nieselektywny herbicyd kontaktowy do zwalczania różnorodnych chwastów i niektórych traw.

Kwas octowy jest substancją wielkotonażową. W Unii Europejskiej jest produkowany przez 54 producentów. W Polsce największym producentem są zakłady „Zachem” w Bydgoszczy. W polskim przemyśle, według danych Głównego Inspektoratu Sanitarnego w 2007 r. oraz w 2010 r. nie zgłaszano narażenia na kwas octowy o stężeniach przekraczających obowiązujące normy, tj. wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) = 15 mg/m³ oraz wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) = 30 mg/m³.

Głównym skutkiem działania toksycznego par kwasu octowego jest działanie drażniące na błony śluzowe: nosa, oczu i skóry.

Istnieją doniesienia w dostępnym piśmiennictwie o zatruciach ostrym kwasem octowym u ludzi po omyłkowym spożyciu kwasu lub w celach samobójczych oraz w wyniku nanoszenia kwasu octowego na skórę w celach leczniczych (kompres). Kwas octowy w dawce 20 ÷ 50 g lub w ilości 60 ÷ 70 ml jest uważany za śmiertelny dla ludzi. Po połknięciu lub na skutek kontaktu ze stężonym kwasem octowym występują: oparzenia, martwi-

ca tkanek, zapaść krążeniowa, skąpomocz, hemoliza i hemoglobinuria, a następnie bezmocz.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach nie wyznaczono wartości NOAEL dla działania drażniącego par kwasu octowego. Stężenie kwasu octowego powodujące zmniejszenie o 50% (RD₅₀) częstości oddechów u myszy wynosiło 408 ÷ 560 mg/m³ (163 ÷ 227 ppm), natomiast u szczurów – 2600 mg/m³ (1040 ppm).

W badaniu przeprowadzonym na ochotnikach, przy zastosowaniu standaryzowanej analizy psychofizycznej, wyznaczono próg zapachu kwasu octowego (OTH) na poziomie 1,5 mg/m³ (0,6 ppm) oraz próg działania drażniącego (limit lateralizacji) oparty na stymulacji wewnątrznosowych zakończeń nerwu trójdzielnego (LTH) na poziomie 100 mg/m³ (40 ppm).

Narażenie ochotników na kwas octowy o stężeniu 25 mg/m³ (10 ppm) nie miało wpływu na: częstotliwość mrugania powiekami, wzrost oporu dróg oddechowych oraz stężenia mediatorów stanu zapalnego w płuczynach z nosa.

Proponuje się przyjęcie dla kwasu octowego wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia NDS wynoszącej 25 mg/m³ (10 ppm), ustalonej w badaniach na ochotnikach. Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności przyjęto stężenie 25 mg/m³ za wartość NDS kwasu octowego. Zaproponowano także wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego NDSCh kwasu octowego na poziomie dwa razy wyższym, tj. 50 mg/m³. Dodatkowo zaproponowano oznakowanie związku literą „C” – substancja żrąca.

Summary

Acetic acid is an organic compound from the group of carboxylic acids. It is a colorless, flammable, volatile liquid with a pungent odor. Acetic acid is used in organic synthesis in producing artificial silk, drugs (aspirin, antibacterials, antibiotics), film tape, synthetic fibers (carboxymethyl cellulose, cellulose acetate, PET bottles and as a descaler. In the form of a weak solution (acetic acid fermentation product), it is used as vinegar for preserving food and agricultural harvest. Acetic acid is registered as a non-selective contact herbicide. It is an HPV substance.

The main toxic effect of acetic acid vapor is irritating to the mucous membranes of the nose, eyes and skin. There have been reports of acute poisoning with acetic acid in humans following ingestion of acid by mistake or in suicides, and topical application of the acid to the skin for medicinal purposes,

as a compress. Doses of 20-50 g or 60-70 ml of concentrated acetic acid are considered to be fatal to humans. After ingestion or upon contact with concentrated acetic acid, there are burns, necrosis, circulatory collapse, oliguria, hemolysis and hemoglobinuria, and anuria.

In animal studies, there is no NOAEL for irritant vapors of acetic acid. The concentration of acetic acid, resulting in a reduction of 50% (RD₅₀) in respiratory rate in mice, is 408 mg/m³ (163 ppm) - 560 mg/m³ (227 ppm).

The odor threshold of acetic acid (OTH) of 1.5 mg/m³ (0.6 ppm) and the lateralization limit based on the stimulation of the trigeminal nerve endings (LTH) of 100 mg/m³ (40 ppm) have been set.

Studies in volunteers have shown that acetic acid in a concentration of 25 mg/m³ (10 ppm) does not cause any changes in the studied parameters. Only

subjective feelings of acid odor perception have been reported. The effects of exposure in volunteers indicating sensory irritation of the trigeminal nerve, such as eye irritation, did not differ significantly at this concentration from the effects in a control group that was exposed to a vapor of acetic acid odor sensing threshold level, i.e. 1.5 mg/m³ (0.6 ppm). Acetic acid concentration of 25 mg/m³ (10 ppm) also had no effect on the frequency of blinking, the increase in airway resistance and concentration of the inflammatory mediators in the nasal lavage fluid.

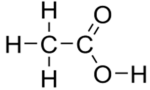
It is proposed to establish the limit values of acetic acid taken as NOAEC value of 25 mg/m³ (10 ppm) determined in tests on volunteers. After applying appropriate uncertainty factors, it was suggested to adopt the concentration of 25 mg/m³ as the maximum admissible concentration (MAC-TWA) for this compound. It has been also recommended the short-term exposure limit (STEL) of 50 mg/m³. In addition, marking with the letter "C" (corrosive) is proposed.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Kwas octowy (według obecnej nomenklatury systematycznej IUPAC – kwas etanowy lub kwas metanokarboksylowy) to organiczny związek z grupy kwasów karboksylowych.

Ogólna charakterystyka kwasu octowego (ACGIH 2010; Katz, Guest 1994; HSDB 2010; GESTIS 2010):

– nazwa chemiczna	kwas octowy
– wzór sumaryczny	C ₂ H ₄ O ₂
– wzór strukturalny	CH ₃ COOH 
– nazwa CAS	acetic acid
– nazwa IUPAC	kwas etanowy
– numer CAS	64-19-7
– numer WE	200-580-7
– numer indeksowy	607-002-00-6
– synonimy i nazwy handlowe:	kwas etanowy, kwas etanolowy, kwas etylowy, kwas metanokarboksylowy, ocet,

ethanoic acid, ethylic acid, methane carboxylic amid, orlex, pyrolygneous acid, Vinegar, acid, Vosol.

Kwas octowy tworzy kryształy w temperaturze poniżej 16 °C. Utworzone kryształy wyglądem przypominają lód, dlatego czysty kwas octowy jest nazywany lodowatym kwasem octowym. Kwas octowy o stężeniach 70 ÷ 80% nosi nazwę esencji octowej.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do 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. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie kwasu octowego zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogramy, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
607-002-00-6	acetic acid ... %	200-580-7	64-19-7	Flam. Liq. 3 Skin Corr. 1A	H226 H314	GHS02 GHS05 Dgr	H226 H314	Skin Corr. 1A; H314: C ≥ 90 % Skin Corr. 1B; H314: 25 % ≤ C < 90 % Skin Irrit. 2; H315: 10 % ≤ C < 25 % Eye Irrit. 2; H319: 10 % ≤ C < 25 %	B

Objaśnienia:

Skin Corr. 1A – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria 1.A (działa żrąco po narażeniu w okresie ≤ 3 min).

H314 – powoduje oparzenia skóry i uszkodzenia oczu.

H315 – działa drażniąco na skórę.

H319 – działa drażniąco na oczy.

Skin Corr. 1B – działanie żrące na skórę, kategoria 1.B.

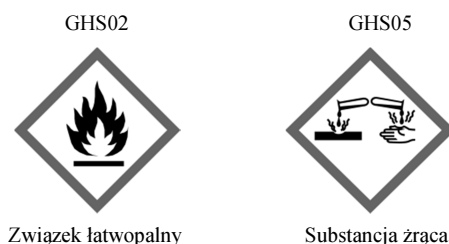
Skin Corr. 2 – działanie żrące na skórę, kategoria 2.

Flam. Liq. 3 – substancja ciekła, łatwopalna, kategoria 3.

H226 – łatwopalna ciecz i pary.

Uwaga B: Niektóre substancje (kwasy, zasady) są wprowadzane do obrotu w postaci wodnych roztworów o różnych stężeniach, dlatego roztwory te wymagają różnej klasyfikacji i oznakowania, ponieważ zagrożenia zmieniają się przy różnych stężeniach. Pozycje z uwagą B mają ogólne oznaczenie następującego rodzaju: „kwas octowy ... %”.

W tym przypadku dostawca musi podać na etykiecie stężenie procentowe roztworu. Jeśli nie wskazano inaczej, przyjmuje się, że stężenie procentowe zostało obliczone na podstawie stosunku wagowego.



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

Kwas octowy został zaklasyfikowany, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do 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 dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.), jako łatwopalny i żrący: C – substancja żrąca, R35 – powoduje poważne oparzenia, R10 – substancja łatwopalna.

Klasyfikacja kwasu octowego w zależności od stężenia kwasu przedstawia się następująco:

$C \geq 90\%$ C; R35

$25\% \leq C < 90\%$ C; R34

$10\% \leq C < 25\%$ Xi; R36/38.

Ponadto przypisano dwa dodatkowe zwroty wskazujące na rodzaj zagrożenia: R34 – powoduje oparzenia, R36/38 – działa drażniąco na oczy i skórę.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne kwasu octowego (ACGIH 2010; Katz, Guest 1994):

– postać	bezbarwna, palna, lotna ciecz o ostrym zapachu
– masa cząsteczkowa	60
– temperatura wrzenia	118 °C
– temperatura topnienia	17 °C
– temperatura zapłonu	39 °C (metoda tygła zamkniętego); pali się niebieskim płomieniem
– temperatura samozapłonu	427 ÷ 465 °C
– gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20}	1,0492 (woda = 1)
– prężność par	1,47 kPa (w temp. 20 °C)
– rozpuszczalność w wodzie	1,00E + 06 mg/l
– rozpuszczalność:	alkohol, eter etylowy, gliceryna (nie rozpuszcza się w disiarczku węgla)
– współczynnik podziału oktanol/woda	$\log K_{o/w} = -0,17$
– granice wybuchowości:	5,4% (dolna); 16% (górna)
– stała dysocjacji	jak każdy niższy kwas karboksylowy kwas octowy ulega dysocjacji i dobrze przewodzi prąd elektryczny, chociaż jest kwasem słabym ($pK_a = 4,76$)
– reaktywność	100-procentowy kwas octowy jest bardzo higroskopijny (pochłania wilgoć z powietrza), proces rozpuszczania się w nim wody ma charakter silnie endotermiczny
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C	

i ciśn. 101,3 kPa): 1 ppm = 2,5 mg/m³;
1 mg/m³ = 0,40 ppm.

Stosunkowo wysoka temperatura wrzenia kwasu octowego, a także działanie endotermiczne przy rozcieńczaniu wodą wynikają z silnych wiązań wodorowych występujących między cząsteczkami kwasu. Po otwarciu butelki z kwasem octowym w wilgotnym pomieszczeniu zaczyna on pochłaniać wilgoć z powietrza, co skutkuje jego zauważalnym ochłodzeniem i szronieniem się ścianek butelki. W skrajnych przypadkach, jeśli w pomieszczeniu jest bardzo wilgotno, a otwór butelki jest szeroki, czysty kwas octowy może się zestalić po otwarciu.

Kwas octowy z metalami tworzy sole, natomiast z alkoholami – estry.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (ACGIH 2010; Katz, Guest 1994; HSDB 2010)

Kwas octowy jest otrzymywany przemysłowo przez: karbonylowanie metanolu (proces Monsanto, Acetica), bezpośrednie utlenianie butanu lub niskooktanowych benzyn oraz utlenianie aldehydu octowego (otrzymywanego z acetylenem). Fermentacja octowa etanolu otrzymywana z fermentacji alkoholowej cukrów jest źródłem spożywczego kwasu octowego (ocet). Kwas octowy powstaje: z udziałem bakterii rodzaju *Acetobacter genus* i *Clostridium acetobutylicum*, w wyniku utleniania etanolu lub aldehydu octowego oraz podczas reakcji (np. hydrolizy): estrów kwasu octowego, bezwodnika octowego lub chlorku acetylu.

Kwas octowy jest również produktem ubocznym suchej destylacji drewna. Izoluje się go z destylatu przez wytrącenie wapnem octanu wapnia (tzw. szare wapno), który następnie poddaje się reakcji z kwasem siarkowym i oddestylowuje kwas octowy.

Kwas octowy jest używany w syntezie organicznej do otrzymywania: bezwodnika octowego, estrów kwasu octowego i chlorooctowego, a także do produkcji: sztucznego jedwabiu, leków (aspiryny, leków przeciwbakteryjnych, antybiotyków), taśmy filmowej, esencji octowej, włókien syntetycznych (karboksymetylocelulozy, octanu celulozy) oraz w technice grzewczej do usuwania kamienia kotłowego.

Związek w postaci kilkuprocentowego roztworu (produkt fermentacji octowej) jest stosowany: jako ocet spożywczy do konserwacji żywności i składnik roztworów buforowych oraz w wielu innych produktach. Jako dodatek do żywności jest oznakowany numerem E260. Kwas octowy jest spożywany przez człowieka w takich produktach spożywczych, jak: winie, piwie, fermentowanych produktach spożywczych (np. kiszona kapusta), przyprawach, produktach marynowanych, jogurtach, czekoladach, płatkach śniadaniowych, wędlinach oraz napojach energetycznych.

Kwas octowy jest również stosowany jako konserwant takich zbiorów rolnych, jak: lucerna, jęczmień, koniczyna, kukurydza, siano, owies oraz lubin.

Bardzo duże ilości kwasu octowego są używane jako rozpuszczalnik w rafinacji kwasu tereftalowego używanego do wielkotonażowej produkcji poli(tereftalanu etylenu), (butelki PET).

Rozcieńczone roztwory kwasu octowego (0,25- ÷ 5-procentowe) są stosowane do miejscowego leczenia infekcji błon śluzowych. Kwas octowy jest zarejestrowany do stosowania jako nieselektywny herbicyd kontaktowy do zwalczania rozmaitych chwastów i niektórych traw.

Kwas octowy jest substancją wielkotonażową. W Unii Europejskiej jest produkowany przez 54 producentów (tab. 2.), (ESIS 2011). W Polsce największym producentem są zakłady „Zachem” w Bydgoszczy.

Tabela 2.

Wykaz producentów kwasu octowego na obszarze Wspólnoty Europejskiej (ESIS 2011)

Producent	Państwo	Producent	Państwo
AGFA-GEVAERT N.V.	Belgia	HAARMANN & REIMER GMBH	Niemcy
ALBRIGHT & WILSON	Wielka Brytania	HENKEL IRELAND	Irlandia
ALBRIGHT & WILSON LTD.	Wielka Brytania	HENKEL KGAA	Niemcy
ANCHOR CHEMICAL(UK)LTD	Wielka Brytania	HOECHST AG	Niemcy
BANG & BONSOMER OY	Finlandia	HOECHST CELANESE NV	Holandia
BASF AG	Niemcy	HOECHST IBERICA S.A.	Hiszpania
BOEHRINGER INGELHEIM KG	Niemcy	HUELS AG	Niemcy
BORREGAARD INDUSTRIES LTD	Norwegia	INCA INTERNATIONAL S.P.A.	Włochy
BP CHEMICALS LTD.	Wielka Brytania	INTERCONTINENTAL QUIMICA, S.A.	Niemcy
BP ITALIA SPA	Włochy	KNOLL AG	Niemcy
BRENNTAG CHEMIEPARTNER GMBH	Niemcy	LENZING AG	Austria
BRENNTAG INTERNATIONAL CHEMICALS GMBH	Niemcy	MERCANTILE OY AB	Finlandia
CELANESE GMBH	Niemcy	NEUBER GES.M.B.H.	Austria
CIBA SPEZIALITÄTENCHEMIE PFERSEE GMBH	Niemcy	PCK RAFFINERIE GMBH SCHWEDT	Niemcy
CIBA-GEIGY SPA	Włochy	PENTA CHEMIKALIEN GMBH	Niemcy
COGNIS DEUTSCHLAND GMBH	Niemcy	PETRASOL B.V.	Holandia
COURTAULDS CHEMICALS	Wielka Brytania	QUEST INTERNATIONAL	Holandia
DROIBAN, S.A.	Hiszpania	RHONE-POULENC CHIMIE	Francja
DYNO INDUSTRIER ASA	Norwegia	ROYAL ORDNANCE	Wielka Brytania
EASTMAN CHEMICAL AG	Szwajcaria	S.A.I. SOCIETA' APPROVV. INDUSTRIALI SPA	Włochy

cd. tab. 2.

Producent	Państwo	Producent	Państwo
EASTMAN CHEMICAL B.V.	Holandia	SOLVAY S.A.	Belgia
EKA NOBEL SKOGHALL AB	Szwecja	TH. GOLDSCHMIDT	Niemcy
ENICHEM FIBRE S.P.A.	Włochy	UNION CARBIDE BENELUX	Belgia
ERKOL, SA	Hiszpania	VIOCHROM SA	Grecja
GIOVANNI BOZZETTO S.P.A	Włochy	VOS B.V.	Holandia
GRINDSTED PRODUCTS	Dania	WACKER - CHEMIE GMBH	Niemcy
GR ♦ NAU GMBH	Niemcy	WARWICK INTERNATIONAL LIMITED	Wielka Brytania

Narażenie pracowników na kwas octowy występuje w czasie jego produkcji i stosowania. W Polsce nie zgłaszano narażenia pracowników na stężenia kwasu octowego przekraczające obowiązujące normy, tj. wartość NDS = 15 mg/m³ oraz

wartość NDSch = 30 mg/m³ do bazy prowadzonej przez Głównego Inspektora Sanitarnego w 2007 r. oraz w 2010 r. Zestawienie informacji dotyczącej narażenia pracowników na kwas octowy w latach 2010-2011 przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Pracownicy zatrudnieni w narażeniu na kwas octowy w latach 2010-2011

Nazwa substancji	Polska Klasyfikacja Działalności	Liczba pracowników zatrudnionych w 2010 r. w warunkach:			Liczba pracowników zatrudnionych w 2011 r. w warunkach:		
		> 0,1 ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS	> 0,1 ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS
Kwas octowy [64-19-7]	10. produkcja artykułów spożywczych; 13. produkcja tekstyliów; 14. produkcja odzieży; 17. produkcja papieru i wyrobów z papieru; 18. poligrafia; 20. produkcja chemikaliów i wyrobów chemicznych; 21. produkcja wyrobów farmaceutycznych; 22. produkcja wyrobów z gumy i tworzyw sztucznych; 23. produkcja wyrobów z pozostałych mineralnych surowców niemetalicznych; 24. produkcja metali; 25. produkcja metalowych wyrobów gotowych; 30. produkcja pozostałego sprzętu transportowego; 32. pozostała produkcja wyrobów; 36. pobór, uzdatnianie i dostarczanie wody; 52. magazynowanie i działalność usługowa wspomagająca transport; 56. działalność usługowa związana z wyżywieniem;	657	17	1	469	11	1

cd. tab. 3.

Nazwa substancji	Polska Klasyfikacja Działalności	Liczba pracowników zatrudnionych w 2010 r. w warunkach:			Liczba pracowników zatrudnionych w 2011 r. w warunkach:		
		> 0,1 ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS	> 0,1 ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS
	72. badania naukowe i prace rozwojowe; 84. administracja publiczna oraz polityka gospodarcza i społeczna; 85. edukacja; 86. działalność szpitali; 73. reklama, badanie rynku; 82. usługi związane z administracyjną obsługą biura; 91. działalność bibliotek, archiwów, muzeów itp.						

W latach 2001-2010 r. liczba przypadków chorób zawodowych związanych z narażeniem na kwas octowy wynosiła: dwa przypadki zatruc (w przetwórstwie przemysłowym i edukacji), jeden przypadek przewlekłego zapalenia oskrzeli (w przetwórstwie przemysłowym) oraz jeden przypa-

dek przewlekłego zanikowego, przerostowego i alergicznego nieżytu błon śluzowych: nosa, gardła, krtani i tchawicy, wywołany działaniem substancji o silnym działaniu drażniącym lub uczulającym (opieka zdrowotna i pomoc społeczna), (Centralny... 2010).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyčność ostra

W dostępnym piśmiennictwie istnieją doniesienia o zatruciach ostrych kwasem octowym w wyniku: pomyłkowego spożycia związku (złe oznakowanie butelek), spożycia w celach samobójczych lub kontaktu ze skórą (np. rozlania kwasu octowego lub stosowania go w celach leczniczych – jako kompres). W opisanych przypadkach nie podano dawki kwasu octowego lub wielkości narażenia. Za śmiertelne dla ludzi uważa się dawki stężonego kwasu octowego wynoszące 20 ÷ 50 g lub 60 ÷ 70 ml (Henschler 1973). Kwas octowy w dawce około 100 mg (1,5 mg/kg) powodował krwawienia i owrzodzenia błon śluzowych układu pokarmowego (Katz, Guest 1994).

Po połknięciu lub na skutek kontaktu ze stężonym kwasem octowym pojawiały się następujące objawy:

- oparzenia w postaci nadżerek w błonach śluzowych w: ustach, gardle i przełyku, którym towarzyszył ból i trudności w połknięciu. W wyniku koagulacji tkanek wystąpiła martwica. Obszary martwicy

były początkowo szarobiałe, lecz szybko nabierały czarnego zabarwienia, a czasami się marszczyły

- owrzodzenie tkanek i błon śluzowych, które miały kontakt z kwasem octowym
- ból podbrzusza, któremu towarzyszyły: nudności, wymiotowanie śluzem oraz fusami kawy; czasami występował krwotok żołądkowy
- zapaść krążeniowa, której towarzyszyła wilgotność skóry oraz: słaby i szybki puls, płytki oddech, skąpomocz, hemoliza i hemoglobinuria oraz bezmocz. Zapaść krążeniowa mogła doprowadzić do niewydolności nerek oraz uszkodzeń wątroby i serca. Ostra niewydolność krążenia jest często bezpośrednią przyczyną zgonu
- niewydolność oddechowa
- śmierć przez uduszenie wskutek obrzęku języka (Committee... 2004; Grant 1986; Mackison i in. 1981; Sittig 1981; Sergeeva 2001; The Merck... 1996).

Zestawienie informacji dotyczących toksycznego ostrego działania kwasu octowego na ludzi przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.
Toksyczność ostra kwasu octowego

Opis/dawka/ droga podania	Skutki	Piśmiennictwo
Spożycie 200 ml 80-procentowego kwasu octowego	zawał mięśnia sercowego, intensywne krwawienie jelitowe, niewydolność nerek, zespół ogniskowego uszkodzenia mózgu; pacjent przeżył zatrucie po zastosowaniu hemodializy	<i>Hakenbeck</i> i in. 1984
Spożycie 80-procentowego kwasu octowego: – brak dawki – 2 osoby	u jednego pacjenta wystąpiła: hemoliza, słaba śródnacyniowa koagulacja i skąpomocz; w pierwszym tygodniu wzrosło znacząco wydalanie z moczem: β 2-mikroglobuliny, aminopeptydazy alaninowej i <i>N</i> -acetylo-glukozoamidazy; obserwacje drugiego pacjenta wskazywały na bezpośrednie działanie kwasu na kanaliki proksymalne nerek; u obu pacjentów wystąpiły podobne modele białkomoczu pochodzenia cewkowego	<i>Schardijn</i> i in. 1989
Spożycie 1 ml lodowatego kwasu octowego	perforacja przelyku	<i>Mackison</i> i in. 1981
Narażenie zawodowe, mechanik – 37 lat; przypadkowe uwolnienie lodowatego kwasu octowego z instalacji	oparzenia twarzy i ramion 1. stopnia; odwracalne spowolnienie czynności dróg oddechowych, śródmiąższowe zapalenie płuc podatne na sterydoterapię; badania wykazały objawy osłuchowe u podstawy płuc pod postacią trzeszczeń; badanie rtg. klatki piersiowej wykazało obustronne zaćmienia pasmowo guzkowe w dolnych partiach płuc; wystąpiła progresywna duszność przy wysiłku; nie zanotowano poprawy stanu zdrowia po 3 miesiącach od zdarzenia; wzniernikowanie wykazało rozległe zmiany zapalne oskrzeli; podwoiła się liczba monocytów i 10-krotnie wzrosła liczba białych krwinek; pacjenta leczono dużymi dawkami aerozoluowego środka rozszerzającego oskrzela i kortykosteroidami; uzyskano trwałą poprawę	<i>Rajan</i> i in. 1989
Spożycie 80-procentowego kwasu octowego i jednoczesne oblanie się podczas picia przez 18-miesięczne dziecko	oparzenia: twarzy, ramion, brzucha; świszczący oddech i niewydolność oddechowa 20 minut po narażeniu; bronchoskopia wykonana 10 dni po zatruciu wykazała obrzęk tchawicy po aspiracji kwasu; stwierdzono podwyższenie GGT (149 IU/l); nie obserwowano klinicznych skutków uszkodzenia nerek	<i>Tibballs</i> i in. 2006
Przypadkowe oblanie oczu kwasem octowym o stężeniu 4- ÷ 10-procentowym	ból i przekrwienie spojówki z częściowym przedostaniem się kwasu do nabłonka rogówki	<i>Mackison</i> i in. 1981
Przypadkowe przysięcie kwasu octowego do oka	mimo szybkiego przemycia oczu wodą wystąpiło natychmiastowe zmętnienie rogówki; w ciągu kilku dni doszło do silnego zapalenia rogówki, zwężenia źrenic oraz zrost tęczówki z rogówką; zmętnienie okazało się trwałe, upośledzające przejrzystość rogówki	<i>Grant</i> 1986
Przypadkowa aplikacja kwasu octowego do oka zamiast kropli (2 osoby)	trwałe zmętnienie rogówki	<i>Maxwell</i> <i>Shafto</i> 1950
Kompres z 5-procentowego kwasu octowego na: klatkę piersiową, grzbiet i ramiona u gorączkującego noworodka	oparzenia chemiczne skóry 1. stopnia; zaczerwienienia i obrzęk utrzymywały się przez 5 dni	<i>Korkmaz</i> i in. 2000
U trojga dzieci smarowanie skóry głowy octem w celu leczenia wszawicy	oparzenia chemiczne skóry twarzy 1. stopnia oraz oczu	<i>Benmeir</i> i in. 1994
U 59-letniej kobiety okluzyjna aplikacja (2 h) mieszaniny mąki i ryżu 50: 50 zawierającej 4,5% kwasu octowego	chemiczne oparzenia skóry stóp 3. stopnia (martwica i owrzodzenie)	<i>Kuniyuki</i> , <i>Oonishi</i> 1997
Spożycie kwasu octowego (omyłkowe)	oparzenia chemiczne błon śluzowych przewodu pokarmowego; ostre uszkodzenie nerek przejawiające się bezmoczem; występowanie: mioglobinurii, trombopenii oraz hemolizy, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych	<i>Sangüesa</i> <i>Molina</i> , <i>Macia</i> <i>Heras</i> 1999

cd. tab. 4.

Opis/dawka/droga podania	Skutki	Piśmiennictwo
U 5-letniego dziecka doodbytnicze podanie 50 ml 9-procentowego kwasu octowego	martwica jelita, ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia funkcji wątroby, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), sepsa	Kawamata i in. 1994

W starszych opracowaniach, pochodzących z lat 80. XX w., opisano występowanie zapalenia spojówek u niezaklimatyzowanych osób narażonych na kwas octowy o stężeniu 25 mg/m³ (10 ppm), natomiast o stężeniu około 60 mg/m³ (25 ppm) wystąpiło podrażnienie oczu i nosa, określane często jako ekstremalne (Mackison 1981). Osoby zaaklimatyzowane tolerowały kwas octowy o stężeniu 75 mg/m³ (30 ppm), (AIHA 1972).

Według AIHA (1972) stężenie 125 mg/m³ (50 ppm) kwasu octowego nie było tolerowane przez większość badanych osób z powodu silnego łzawienia oczu oraz podrażnienia: oczu, nosa i gardła, a powtarzane krótkotrwałe narażenie na te stężenia powodowały podrażnienie dróg oddechowych z obrzękiem krtani i przewlekłym zapaleniem oskrzeli (AIHA 1972). Kwas octowy o stężeniach 2000 ÷ 3000 mg/m³ (816 do 1226 ppm) wywołał podrażnienie: oczu, nosa i błon śluzowych górnych dróg oddechowych, które nie było tolerowane dłużej niż 3 min (von Oettingen 1960).

Inne źródła podają, że narażenie zawodowe na kwas octowy o stężeniu 25 mg/m³ (10 ppm) przez 8 h powoduje podrażnienie: oczu, nosa i gardła (Katz, Guest 1994; Smyth 1956; Committee... 2004). Według Baldi (1953) kwas octowy o stężeniach mniejszych niż 25 mg/m³ (10 ppm) działał drażniąco na spojówki oczu (zaczerwienienie i łzawienie). Należy podkreślić, że pracownicy nie tylko byli narażeni na kwas octowy, lecz także na takie substancje, jak: bezwodnik octowy, chlorek acetylu oraz chloroaceton.

Narażenie jednorazowe na kwas octowy o stężeniu 250 mg/m³ (100 ppm), w czasie wypadku w zakładzie pracy, spowodowało silne podrażnienie dróg oddechowych i oczu (Katz, Guest 1994; Smyth 1956; Committee... 2004).

Przy wykorzystaniu standaryzowanej analizy psychofizycznej wyznaczono dla kwasu octowego próg zapachu (OTH) oraz próg działania drażniącego (LTH). Próg działania drażniącego zdefiniowano jako tzw. limit lateralizacji (asymetrii), oparty na stymulacji wewnątrzno-

wych zakończeń nerwu trójdzielnego. Stymulacja zakończeń nerwu w odróżnieniu od podrażnienia receptorów węchowych jest obserwowana po jednej stronie nosa. Badana grupa liczyła 72 osoby niepalące tytoniu. Próg zapachu dla kwasu octowego wyznaczono na poziomie 1,5 mg/m³ (0,6 ppm), natomiast próg działania drażniącego na poziomie 100 mg/m³ (40 ppm), (van Thriel i in. 2006).

Devos (1990) wyznaczył próg zapachu dla kwasu octowego na mniejszym poziomie, tj. 0,35 mg/m³ (0,14 ppm). Według Ruth (1986) próg zapachu wynosił 2,5 mg/m³, a 100% badanych rozpoznawało zapach kwasu o stężeniu 250 mg/m³ (100 ppm). Próg działania drażniącego kwasu octowego ustalono na poziomie 25 mg/m³ (10 ppm). W badaniu tym oceniano również wpływ takich różnic wewnątrzgatunkowych, jak: płeć i wiek badanych na wyznaczone limity. Obserwowano niewielki wpływ różnic wewnątrzgatunkowych związanych z wiekiem na próg zapachowy kwasu octowego ($F_{(1,61)} = 4,6$, $p = 0,04$). Średni próg zapachu w grupie młodszej (< 45 lat) wynosił 0,93 mg/m³ (0,37 ppm), natomiast w grupie osób ≥ 45 lat – 1,7 mg/m³ (0,67 ppm). Średni limit lateralizacji kwasu octowego w grupie młodszej wynosił 87,5 mg/m³ (35 ppm), natomiast w grupie starszej 115 mg/m³ (46 ppm), ($F_{(1,62)} = 5,51$, $p = 0,03$).

Jedenastu ochotników (5 mężczyzn i 6 kobiet) w wieku 21 ÷ 40 lat (średnio 27 lat) narażano inhalacyjnie na pary kwasu octowego o stężeniu 12,5 mg/m³ (5 ppm) lub 25 mg/m³ (10 ppm) w komorze (10 ÷ 20 wymian powietrza/h), (Ernstgard i in. 2006). Większe stężenie kwasu odpowiadało ilości 75 mg wchłoniętego kwasu octowego, przy założeniu wentylacji płuc 0,5 m³/min i 100-procentowej retencji par kwasu w płucach. Ta ilość kwasu była mniejsza od szacowanego akceptowalnego dziennego pobrania dla kwasu octowego, tj. około 1 g (Elias 1987). W komorze inhalacyjnej monitorowano: temperaturę, wilgotność, stężenie ditlenku węgla oraz wielkość przepływu powietrza. Ochotnicy w

pozycji siedzącej, bez wysiłku fizycznego, byli narażeni na pary kwasu przez 2 h. Przeprowadzono trzy sesje pomiarowe w odstępach co najmniej 2 tygodni. U ochotników oceniano:

- zmiany w parametrach spirometrycznych funkcji płuc (pomiar przed, natychmiast po zakończeniu narażenia i 3 h po zakończeniu narażenia)
- obrzęk błony śluzowej nosa stosując rynometrię akustyczną (RA) w tych samych odstępach czasu, co badanie parametrów spirometrycznych. Rynometria akustyczna jest metodą służącą do badania powierzchni przekroju jam nosowych lub ich objętości w stanach fizjologicznych i patologicznych nosa. Zasada pomiaru polega na aplikacji do jednej jamy nosowej impulsu dźwiękowego (wytworzeniu fali ciśnieniowej w drogach nosowych), a następnie na zarejestrowaniu fali odbitej za pomocą mikrofonu piezoelektrycznego. Komputerowa analiza zarejestrowanych sygnałów umożliwia obliczenie powierzchni przekroju poprzecznego lub objętości jamy nosowej w wybranym miejscu jamy nosowej. Kryterium dodatniego wyniku w rynometrii akustycznej to zmniejszenie powierzchni przekroju poprzecznego jamy nosowej o co najmniej 30% w porównaniu do wartości początkowej (lub po roztworze kontrolnym)
- wartość całkowitego oporu w nosie, uzyskana przez pomiar pikflometryczny (przez usta i nos w stopniach PEF, odwołuje się do tzw. wartości szczytowej, czyli największego przepływu wydechowego w jednostce czasu) mierzonego przed i po 3 h
- częstość mrugania powiekami jako wskaźnik podrażnienia oczu (przeciętna częstość mrugania waha się 10 ÷ 20 razy na min)
- dwa markery stanu zapalnego w osoczu krwi: białko C-reaktywne oraz interleukina-6.

Badani wypełnili również kwestionariusz, w którym określili w skali VAS⁴ nasilenie objawów narażenia. Zastosowano skalę 1 ÷ 100 mm jako miarę nasilenia ostrych objawów narażenia na kwas octowy. Wartość 6 mm w skali VAS odpowiadała określeniu *hardly (noticeable) at all* – trudno zauważalne, natomiast 48 mm sklasyfikowano jako *rather noticeable* – raczej zauważalne.

W tabeli 5. przedstawiono opisane przez badanych (w skali VAS) skutki narażenia w zależności od stężenia kwasu octowego.

Subiektywna ocena odczuwania zapachu oraz odczuwania podrażnienia (dyskomfortu) w nosie wskazywała, że nasilenie objawów oceniane przez badanych (w skali VAS) wzrastało wraz ze wzrostem narażenia na kwas octowy i wynosiło odpowiednio: 26 mm (przyjęto jako zauważalne) i 38 mm w przypadku oceny zapachu oraz 4 i 7,5 mm (przyjęto jako słabo zauważalne) w przypadku dyskomfortu w nosie, odpowiednio otrzymujących dawkę o stężeniach 12,5 lub 25 mg/m³ (5 ppm lub 10). Na podstawie analizy statystycznej stwierdzono, że wszystkie różnice między uzyskanymi wynikami dotyczącymi oceny odczuwania dyskomfortu w nosie były statystycznie znamienne wyłącznie o stężeniu kwasu octowego 25 mg/m³ (10 ppm), ($p < 0,049$), natomiast w przypadku odczuwania zapachu w obu badanych stężeniach związku, tj. 12,5 i 25 mg/m³ ($p < 0,0001$).

W tabeli 6. przedstawiono zmiany w ww. badanych parametrach funkcji płuc (w procentach) u ochotników po zakończeniu narażenia i 3 h później (do oceny statystycznej zastosowano test Anova).

⁴ Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy, która może przybierać wartości w sposób ciągły i nie daje się precyzyjnie zmierzyć dostępnymi urządzeniami.

Tabela 5.

Skutki narażenia w zależności od stężenia kwasu octowego (badania na ochotnikach z zastosowaniem skali VAS, wartości wyrażone jako mediana), (Ernstgard i in. 2006)

Skutki narażenia	Stężenie kwasu octowego, mg/m ³ (ppm)			Analiza statystyczna P (test Kruskal-Walis)
	0 (0)	12,5 (5)	25 (10)	
Dyskomfort oczu	1,5	6,0	8,0	–
Dyskomfort w nosie	1,0	4,0	7,5 ^a	0,049
Dyskomfort w gardle lub drogach oddechowych	1,0	3,0	5,5	–
Trudności w oddychaniu	1,0	0,0	1,0	–
Zapach	0,5	26 ^a	38 ^a	< 0,001
Ból głowy	1,0	4,0	1,5	–
Zmęczenie, wyczerpanie	1,0	25,0	4,0	–
Nudności	0,0	0,0	0,5	–
Zawroty głowy	0,0	0,0	1,5	–
Subiektywne odczucie zatrucia	0,0	0,0	0,0	–

Objaśnienia:

^a – znamienne statystycznie (Mann–Whitney *U*-test).

Tabela 6.

Zmiany w wartościach badanych parametrów (w procentach) u ochotników narażonych na pary kwasu octowego w komorze inhalacyjnej (Ernstgard i in. 2006)

Test	0 h po zakończeniu narażenia			3 h po zakończeniu narażenia		
	stężenie, mg/m ³ (ppm)			stężenie, mg/m ³ (ppm)		
	0 (0)	12,5 (5)	25 (10)	0 (0)	12,5 (5)	25 (10)
Funkcje płuc ^a						
VC	0,89	-1,6	0,71	2,5	-0,81	1,0
FVC ^b	-1,2	-1,1	-0,67	-0,41	0,81	-0,44
FEV1 ^b	-2,1	0,77	-0,23	-0,86	2,9	0,59
FEV1/VC ^b	-1,4	2,3	-0,92	-1,7	3,6	-0,28
FEV1/FVC	-1,1	1,9	0,42	-0,58	2,2	1,0
FEF25	-3,7	2,2	1,4	1,8	1,5	1,8
FEF50	-1,7	5,0	3,5	0,86	10,6	2,2
FEF75	-2,0	3,8	4,1	-5,6	2,9	5,0
PEF	-9,6	-1,9	-2,4	-0,14	-1,2	-2,6
Całkowity opór w nosie ^{a,b} (nasal blocking index)	30,4	20,5	26,1	19,8	12,8	0,43
Rynometria akustyczna						
MCA 1	1,2	2,1	2,4	4,4	9,0	3,9
VOL 1	3,6	0,52	1,0	0,83	2,1	-0,85
MCA 2	-11	-8,1	3,2	2,8	12	3,7
VOL 2c	-19	-22	-5,2	-3,5	0,09	-1,8
Markery stanu zapalnego w osoczu ^c						
Białko C-reaktywne (CRP)	–	–	–	-12	-6,0	-27
Interleukina-6 (IL-6c)	–	–	–	-23	-22	-10

Objaśnienia:

^a – Wartości średnie.

^b – Znamienne statystycznie ANOVA ($p < 0,05$).

^c – Średnie geometryczne.

VC – pojemność życiowa.

FVC – natężona pojemność życiowa.

FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa.

PEF – szczytowy przepływ wydechowy.

FEF – natężone przepływy wydechowe (FEF 75%, FEF 50%, FEF 25%) odpowiednio dla: 75; 50 i 25% pozostającego w płucach powietrza odpowiadającego natężonej pojemności życiowej (FVC).

MCA, VOL – parametry rymetryczne (odpowiednio minimalny przekrój powierzchni nosa i objętość).

U ochotników zmiany parametrów spirometrycznych płuc były statystycznie znamienne tylko w przypadku FEV_1 ($p = 0,007$) i FEV_1/VC ($p = 0,006$), (tab. 5.). Jakkolwiek kierunek zmian był zaskakujący: największe zmniejszenie FEV_1 obserwowano w grupie kontrolnej, a FEV_1/VC wzrosło znamienne po narażeniu na kwas octowy o stężeniu $12,5 \text{ mg/m}^3$ (5 ppm) 3 h po zakończeniu narażenia.

Całkowity opór w nosie wzrastał znamienne w czasie trwania narażenia ($p < 0,001$), jednak nie było znamiennych różnic z punktu widzenia warunków narażenia, tj. biorąc pod uwagę stosowane stężenia. Nie znaleziono korelacji między oporem a stopniem podrażnienia w skali VAS. Rynometria akustyczna wykazała znamienne zmniejszenie objętości nosa VOL2 ($23 \div 54 \text{ mmm}$), ($p = 0,005$) w czasie trwania narażenia, lecz nie stwierdzono różnic znamiennych, biorąc pod uwagę warunki narażenia, tj. dla różnych stężeń – zmiany dotyczyły również grupy kontrolnej. W przypadku markerów stanu zapalnego, oznaczanych w osoczu krwi ochotników, poziom interleukiny-6 był znamienne mniejszy w czasie trwania narażenia ($p = 0,048$), lecz zmniejszenie nie było statystycznie istotne, jeżeli porównano stosowane stężenia.

U badanych otrzymujących dawkę o stężeniu 25 mg/m^3 (10 ppm) związku częstość mrugania powiekami oczu wzrastała podczas trwania narażenia i po zakończeniu narażenia na związek, chociaż nie różniła się statystycznie w porównaniu do badanych z grupy kontrolnej.

Subiektywne odczucie podrażnienia nosa (uczucie pieczenia, katar, podrażnienie) oraz wyczuwanie zapachu wzrastało podczas trwania narażenia ($p < 0,001$ i $p = 0,049$), jednak gdy badano poszczególne poziomy narażenia w porównaniu z grupą kontrolną nienarażoną na kwas octowy, było ono znamienne statystycznie z punktu widzenia warunków narażenia tylko w wypadku narażenia na związek o stężeniu 25 mg/m^3 (10 ppm), ($p = 0,02$). Zaproponowano

przyjęcie stężenia $12,5 \text{ mg/m}^3$ (5 ppm) za wartość NOAEC⁵ kwasu octowego (Ernstgard i in. 2006). Należy jednak zauważyć, że narażenie na kwas octowy o stężeniu 25 mg/m^3 (10 ppm) nie miało istotnego wpływu na badane parametry fizjologiczne, a opisane przez ochotników odczucia wynikały wyłącznie z odczuwania zapachu. Stężenie to można więc przyjąć za NOAEC dla działania drażniącego par kwasu octowego.

Osoby z sezonowym nieżytem nosa (SAR) oraz osoby, u których nie występował sezonowy nieżyt nosa (NR), w sposób odmienny reagowały na prowokację z użyciem par kwasu octowego. Szesnaście osób niepalących w wieku $21 \div 63$ (8 kobiet i 8 mężczyzn), u których w wywiadzie nie stwierdzono astmy, narażono jednorazowo na pary kwasu octowego o stężeniu $37,5 \text{ mg/m}^3$ (15 ppm) przez 15 min. Badanych podzielono na dwie grupy: z sezonowym nieżytem nosa (SAR) oraz bez sezonowego nieżytku nosa (NR, wcześniejsza diagnostyka z użyciem testów płatkowych). U badanych przeprowadzono pomiar oporności wewnątrz nosa (NAR). Opór mierzono w jednostkach Net, tj. $NAR_{\text{w grupie badanej}}/NAR_{\text{w grupie kontrolnej}}$. Obserwowano różnice w pomiarze oporności u osób z SAR w porównaniu do badanych z grupy kontrolnej NR. U osób z SAR opór dróg oddechowych, w porównaniu do badanych z grupy kontrolnej, znacząco wzrastał natychmiast po narażeniu na kwas octowy. Wzrost oporu utrzymywał się jeszcze przez 15 min po narażeniu. U zdrowych osób wzrost oporu nie był znamienny w żadnym momencie. Średnia wartość log Net natychmiast po zakończeniu narażenia ($p < 0,05$) wynosiła 0,22 u osób z sezonowym nieżytem nosa oraz 0,11 w grupie osób, u których nieżyt sezonowy nie występował. Po 15 min od zakończenia eksperymentu wartość ta wynosiła odpowiednio 0,24 oraz 0,08 ($p < 0,05$). Badane osoby, u których nie występował nieżyt (osoby tzw. zdrowe), oceniały odczucia subiektywne

⁵ NOAEC – najwyższy poziom stężenia bez obserwowanego działania (no observed adverse effects concentration).

związane z narażeniem, tj. odczucia działania drażniącego i zapachu w siedmiostopniowej skali VAS (*none, slight, weak, moderate, strong, very strong, overpowering*). Ocena działania drażniącego była wyrażona jako słabe działanie drażniące (*weak*), natomiast intensywność zapachu oceniono jako umiarkowaną (*moderate*). Ocena działania drażniącego wzrastała powoli podczas 15 min narażenia, natomiast ocena intensywności zapachu zmniejszała się wolno w tym samym czasie. Objawy takie, jak: uczucie zatkania w nosie, wyciek z nosa i śaczenie z nosa w czasie narażenia i po jego zakończeniu, były określane jako nieistotne (*slight*) i nie były znaczące. Stężenie kwasu octowego $37,5 \text{ mg/m}^3$ (15 ppm) przyjęto za wartość NOAEC dla zwiększenia oporności dróg oddechowych u zdrowych ochotników (*Shusterman 2005*).

Osiemnastu zdrowych ochotników (mężczyzn) narażano na pary kwasu octowego o stężeniach $5 \div 26 \text{ mg/m}^3$ ($2 \div 10 \text{ ppm}$) przez okres $15 \div 22$ dni. U badanych osób kwas octowy o stężeniach $15 \div 26 \text{ mg/m}^3$ (6 lub 10 ppm) powodował wzrost pojemności minutowej serca z maksymalnym obciążeniem na ergometrze (15 i 25%). U osób narażanych na kwas octowy o stężeniu 15 mg/m^3 (6 ppm) przez 22 dni stwierdzono: zmniejszenie aktywności umysłowej, o $15 \div 20\%$ wydłużenie czasu odpowiedzi w testach koordynacji wzrokowo-słuchowej, zmniejszenie wydajności w testach na inteligencję logiczno-matematyczną oraz znamienne zmniejszenie koncentracji uwagi w testach psychologicznych. Autorzy konkludują, że narażenie na kwas octowy o stężeniu $> 15 \text{ mg/m}^3$ powoduje: zmniejszenie wydajności pracy fizycznej, wzrost peroksydacji lipidów wyrażony jako zmiany stężenia niektórych węglowodorów w powietrzu wydychanym, wolniejszą adaptację do ciemności oraz pogorszenie parametrów psychofizjologicznych. Autorzy zwracają również uwagę na szybką adaptację badanych osób do pogarszających się warunków narażenia. Praca oryginalna w piśmiennictwie nie jest dostępna (*Savina, Anisimov 1988*).

Niemiecka grupa Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften, zajmująca się bezpieczeństwem pracy i ochroną zdrowia (HVBG 2007; *Kleinbeck 2009*), wyznaczyła wartość NOAEC dla działania drażniącego kwasu octowego w badaniu na 24 ochotnikach (11 kobiet i 13 mężczyzn), narażanych na pary kwasu octowego o

trzech różnych stężeniach, według następujących scenariuszy:

- scenariusz nr 1 – narażenie ciągłe na kwas octowy o stężeniu $1,5 \text{ mg/m}^3$ (0,6 ppm), tj. na poziomie progu zapachowego, wyznaczonego przez *vanThriel* (2006)
- scenariusz nr 2 – narażenie na kwas octowy o stężeniu $12,5 \text{ mg/m}^3$ (5 ppm), tj. jako średnia ważona czasem narażenia. Zmienność stężenia wynosiła $0,8 \div 24,3 \text{ mg/m}^3$ ($0,32 \div 9,72 \text{ ppm}$). Podczas 4 h narażenia stężenie kwasu octowego wzrastało cztery razy do wartości pikowej 25 mg/m^3 (10 ppm)
- scenariusz nr 3 – narażenie ciągłe na kwas octowy o stężeniu 25 mg/m^3 (10 ppm), tj. na poziomie wartości pułapowej.

Grupę kontrolną stanowiły osoby narażone na kwas octowy według scenariusza nr 1, tj. o stężeniu $1,5 \text{ mg/m}^3$, czyli na poziomie progu zapachowego wyznaczonego przez *vanThriel* (2006).

Badane osoby oceniały za pomocą skali LMS (*labeled magnitude scale* od 0 do 300): intensywność zapachu, dokuczliwość zapachu, podrażnienie oczu, podrażnienie nosa, ostrość zapachu, pieczenie, wyrazistość zapachu, nudności, kichanie, łaskotanie oraz klucie.

Następnie badane osoby wypełniali tzw. formularz SPES (*Swedish performance evaluation system*), dokonując oceny w skali $0 \div 5$ ($\cdot 0 = \text{wcale} - \text{not at all}$, $\cdot 1 = \text{ledwo} - \text{barely}$, $\cdot 2 = \text{coś tam} - \text{somewhat}$, $3 = \text{raczej bardzo} - \text{rather much}$, $\cdot 4 = \text{znacznie} - \text{considerably}$, $\cdot 5 = \text{bardzo} - \text{very, very much}$) występowania takich objawów, jak: niewyraźne widzenie, uczucie omdlenia lub zawroty głowy, ból lub ucisk w klatce piersiowej, zły smak w ustach, uczucie złego powietrza, podrażnienie w gardle, ból głowy, pokąsływanie, uczucie nieprzyjemnego smaku, przykry zapach, podrażnienie skóry, zawroty głowy, duszność, przykry smak, kołatanie serca, odczuwanie nieprzyjemnego zapachu, nudności, smród, podrażnienie w nosie, swędzenie w nosie, suchość w nosie, katar, pieczenie w nosie, podwójne widzenie, przemęczenie wzroku, swędzenie oczu, pieczenie oczu, podrażnienie oczu, suche oczy, łzawienie oraz zaczerwienienie oczu.

Przeprowadzono również trzy testy neurobehawioralne (przez: 5, 90 i 180 min narażenia):

- selektywnej uwagi (którego celem jest przełączanie się między dwoma typami celów, SST)
- hamowania odpowiedzi (zmodyfikowany test Eriksona, RI), (Kopp i in. 1996)
- badania podzielności uwagi (z serii *German attention test battery TAP*, DA), (Zimmermann, Fimm 1994).

U ochotników Zbadano również następujące parametry:

- opór w nosie (rynometrycznie przed i po zakończeniu narażenia)
- częstość mrugania powiekami (BEF) elektromiograficznie w 30 i 205 min narażenia
- stężenie neuropeptydu – substancji P w popłuczynach z nosa jako wskaźnik zapalenia neurogennego (przed i po zakończeniu narażenia).

Na podstawie przeprowadzonych badań uzyskano następujące wyniki:

- ocena intensywności odczuwania zapachu kwasu octowego, odczucie tzw. złego powietrza oraz uczucie rozdrażnienia – najczęściej wzrastała znamienne w czasie narażenia zarówno według scenariusza nr 2, jak i scenariusza nr 3 w porównaniu do badanych z grupy kontrolnej (scenariusz nr 1). Doznania zapachowe były zwykle oceniane jako umiarkowane (*moderate*) lub słabe (*weak*). Z kolei, ocena intensywności zapachu w czasie narażenia trwającego 4 h zmniejszała się i osiągała plateau po 150 min
- w teście SPES, w żadnym badanym scenariuszu narażenia nie uzyskano oceny powyżej 1 punktu (ledwo – ang. *barely*) z wyjątkiem oceny objawów zapachowych (4 objawy m.in. *nasty smell* oceniono na 2 punkty, coś tam = *somewhat*). W teście LMS wykazano, że narażenie na kwas octowy według scenariusza nr 2 o stężeniu $12,5 \text{ mg/m}^3$ (5 ppm) oraz scenariusza nr 3 o stężeniu 25 mg/m^3 (10 ppm) ma wpływ na dwa objawy wynikające z podrażnienia przez kwas octowy receptorów węchowych, tj. intensywność zapachu oraz dokuczliwość zapachu. Stwierdzono znamienne różnice tych dwóch parametrów w

- porównaniu do badanych z grupy kontrolnej narażanej według scenariusza nr 1 ($p < 0,001$). We wszystkich badanych scenariuszach łączny wskaźnik oceny zmniejszył się w czasie 4-godzinnego narażenia
- jeden wskaźnik w teście LMS, tj. podrażnienie oczu, wzrastał powoli w przypadku narażenia ciągłego na kwas octowy o stężeniu 25 mg/m^3 (10 ppm), (wg scenariusza nr 3) od słabego działania drażniącego (*weak*), tj. < 60 do wartości 120 – umiarkowane (*moderate*)
- narażenie na kwas octowy (wg przyjętych scenariuszy) nie miało wpływu na wartość średnią EBF. Do oceny statystycznej zastosowano nieparametryczny test statystyczny Friedmana (odpowiednik jednozmiennikowej analizy wariancji dla pomiarów powtarzanych dla tych samych osób, otrzymanych w n różnych badaniach, dostępny w pakiecie Statistica). Nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi wskaźnikami EBF uzyskanymi w trzech badanych scenariuszach: $F_{(2,22)} = 0,3$, $p = 0,74$. Wartości średnie EBF wynosiły:
 - $20,5 \text{ min}^{-1}$ (+/-9,2) podczas narażenia na kwas o stężeniu $1,5 \text{ mg/m}^3$ (0,6 ppm)
 - $20,6 \text{ min}^{-1}$ (+/-10,2) podczas narażenia na kwas o stężeniu $12,5 \text{ mg/m}^3$ (5 ppm), (zmiennie w czasie od $0,3 \div 10$ ppm)
 - $19,9 \text{ min}^{-1}$ (+/-8,9) podczas narażenia na kwas o stężeniu 25 mg/m^3 (10 ppm).

Bez względu na warunki narażenia wskaźnik EBF wzrastał znamienne w czasie ($F_{1,23} = 8,4$, $p < 0,01$) od $19,3 \div 21,2 \text{ min}^{-1}$ we wszystkich sesjach. Niemniej jednak stwierdzono, że obliczone przedziały ufności wskazują, iż zmienność w czasie była raczej słaba i określono ją jako *normal variation*.

Podsumowując omówione wyniki badań, stwierdzono, że skutki narażenia na kwas octowy wskazujące na podrażnienie czuciowe nerwu trójdzielnego, jak i podrażnienie oczu nie różniły się znamienne w żadnym badanym scenariuszu (nr 2 lub nr 3) w porównaniu do badanych z grupy kontrolnej (scenariusz nr 1). Stężenie kwasu octowego nie miało znamiennego wpływu na: badane parametry fizjologiczne, częstość mrugania powiekami, opór dróg odde-

chowych oraz stężenie mediatorów stanu zapalnego w popłuczynach z nosa. W żadnym ze stosowanych testów behawioralnych (DA, SST, RI) nie stwierdzono znamiennych różnic w porównaniu do badanych z grupy kontrolnej. Stężenie kwasu octowego 25 mg/m^3 (10 ppm) przyjęto za wartość NOAEC dla działania drażniącego związku.

Miejscowe działanie drażniące kwasu octowego na skórę oraz działanie uczulające

W badaniach na ochotnikach przeprowadzono testy płatkowe z użyciem 0,2 ml 10-procentowego roztworu kwasu octowego pod opatrunek okluzyjny na górnej zewnętrznej części przedramienia na: 1; 2; 3 lub 4 h. Okres obserwacji po zdjęciu opatrunków wynosił: 24; 48 i 72 h. W teście zastosowano dodatkowo kontrolę pozytywną, w której aplikowano siarczan dodecylu sodu (SDS) o stężeniu 20-procentowym. Pozytywne wyniki uzyskano po aplikacji kwasu octowego o stężeniu 6-procentowym przez 4 h u 2/32 osób; u 4/31 osób o stężeniu 13-procentowym oraz 9/33 osób o stężeniu 27-procentowym w porównaniu z grupą kontrolną pozytywną z SDS przeprowadzoną w trzech różnych laboratoriach: 23/33 (70%); 22/31 (71%) oraz 32/34 (94%), (Griffiths i in. 1997). Eksperyment ten wykorzystano w celu wyznaczenia stężenia granicznego kwasu octowego do klasyfikacji we Wspólnocie Europejskiej. W innych testach płatkowych u ochotników z 10-procentowym roztworem kwasu octowego obserwowano słabe podrażnienie po okresie obserwacji wynoszącym: 4; 24 lub 48 h (Nixon i in. 1975).

Greim (1997) na podstawie niepublikowanych danych pochodzących z obserwacji ludzi narażonych zawodowo na kwas octowy podaje, że: roztwory o stężeniu 5- ÷ 10-procentowym nie działają drażniąco na skórę, roztwory 10- ÷ 50-procentowe wykazują słabe działanie drażniące, roztwory 50- ÷ 80-procentowe powodują oparzenia o nasileniu od umiarkowanych do silnych, natomiast roztwory > 80% – silne oparzenia.

Na podstawie uzyskanych wyników badań stwierdzono, że kwas octowy może wykazywać działanie uczulające. W testach płatkowych, przeprowadzonych u 10 osób, uzyskano dodatnie wyniki, gdy stężenie kwasu wynosiło 9,6%. Ostrą natychmiastową reakcję anafilaktyczną obserwowano po wypiciu 1 ml etanolu u pacjenta,

u którego wcześniej przeprowadzono testy płatkowe z użyciem kwasu octowego – uzyskano wynik dodatni (+++). Autorzy pracy wnioskują, że kwas octowy może wywoływać alergię typu natychmiastowego jako główny metabolit alkoholu etylowego (Przybilla, Ring 1983). Podobne obserwacje przeprowadzili Boehncke i Gall (1996) na podstawie występowania u ludzi: zapalenia spojówek, obrzęku języka i ust, pokrzywkowej wysypki 5 ÷ 15 min po spożyciu niewielkich ilości: piwa, wina i innych napojów alkoholowych, a także medykamentów na bazie etanolu (Sinupret) oraz sosów do sałatek zawierających kwas octowy. Wszystkie zmiany były odwracalne w ciągu kilku godzin po konsumpcji, a pacjenci nie zgłaszali występowania wcześniej żadnych reakcji alergicznych. Na podstawie wyników badań klinicznych wykazano podwyższony poziom przeciwciał klasy IgE w surowicy krwi (do 327 U/ml – norma $< 150 \text{ U/ml}$). W testach płatkowych z użyciem etanolu i jego metabolitów, tj. acetaldehydu i kwasu octowego, dodatnie wyniki uzyskano wyłącznie dla kwasu octowego. Wynik testu zależał od stężenia kwasu i wynosił ++ dla kwasu o stężeniu 9,6% oraz + dla kwasu o stężeniu 1,2%. Obserwowane przypadki zdiagnozowano jako alergię typu I (Boehncke, Gall 1996; Wantke i in. 1997).

Toksyczność przewlekła

Narażenie zawodowe

Obserwacje prowadzone w latach 50. XX w. wykazały, że u osób narażonych podczas pracy zawodowej (nie podano czasu narażenia) na kwas octowy o stężeniach $25 \div 75 \text{ mg/m}^3$ (10 ÷ 30 ppm) podczas jego produkcji w procesach fermentacyjnych nie występowały szkodliwe skutki związane z narażeniem. U pracowników narażonych na kwas octowy o stężeniu do 150 mg/m^3 (60 ppm), a okazjonalnie – 1 h/dzień o stężeniu $250 \div 650 \text{ mg/m}^3$ (100 ÷ 260 ppm) obserwowano: obrzęk powiek, przekrwienie i zapalenie spojówek, powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie oskrzeli, gardła oraz erozję zębów. U osób wielokrotnie narażonych na kwas o dużym stężeniu występowały: dolegliwości układu pokarmowego, pieczenie w przełyku oraz zaparcia. U badanych osób skóra dłoni była: wysuszona, popękana i zrogowaciała (Vigliani, Zurlo 1955; ACGIH 2010; International... 1998).

U pracowników narażonych na kwas octowy w procesie przemysłowego przetwarzania żywności oceniano funkcje spirometryczne 2 lata po zakończeniu narażenia. Spośród 152 kobiet zatrudnionych przy produkcji marynat warzywnych 49 było narażonych na kwas octowy o stężeniu 4- ÷ 10-procentowych w podwyższonej temperaturze. Średnie stężenie kwasu octowego w powietrzu środowiska pracy wynosiło $19 \div 40 \text{ mg/m}^3$ ($8 \div 19 \text{ ppm}$). W wywiadzie podawano wystąpienie: pięciu przypadków astmy zawodowej, chrypki oraz wycieku z nosa. U narażonych stwierdzono zmniejszenie parametrów spirometrycznych płuc: FEF₅₀ (0,355 l/s u palaczy i 0,285 l/s u niepalących) i FEF₂₅ (0,27 l/s u palaczy i 0,130 l/s u niepalących), (natężone przepływy wydechowe odpowiednio dla 50 i 25% pozostającego w płucach powietrza). Podano również, że w fabryce miało miejsce narażenie nie tylko na pary i aerozole, lecz także na gryzące dymy kwasu octowego (Zuskin i in. 1997; Bingham i in. 2001).

W badaniu pięciu pracowników, zatrudnionych przez 7 ÷ 12 lat w zakładzie produkującym octan celulozy, narażonych na kwas octowy o stężeniach rzędu 200 mg/m^3 (8 h średnia ważona) lub 650 mg/m^3 w krótkim okresie pracy, stwierdzono takie zmiany na skórze, jak: przebarwienia, nadmierne rogowacenie skóry rąk, bolesne pęknięcia na skórze oraz przekrwienie i zapalenie spojówek, zapalenie i przekrwienie błony śluzowej gardła oraz nadmierne wydzielanie śluzu. Badanie rtg. klatki piersiowej wykazało przewlekłe zapalenia oskrzeli, w tym trzy przypadki astmopodobne i jeden przypadek rozedmy płuc. U badanych obserwowano czernienie zębów oraz występowanie nadżerek wzdłuż powierzchni przedstonkowej (wargowej, policzkowej od strony przedstonka jamy ustnej) siekaczy i kłów. Badani uskarżali się na częste występowanie uczucia pieczenia w przelyku (Parmeggiani, Sassi 1954).

W badaniu przeprowadzonym na dwunastu pracownikach (zatrudnionych w zakładzie produkującym octan celulozy przez 2 ÷ 19 lat) narażonych na kwas octowy o średnim stężeniu 300 mg/m^3 (125 ppm), (8 h średnia ważona) i stężeniu chwilowym rzędu 1000 mg/m^3 (400 ppm), stwierdzono: podrażnienie oczu, podrażnienie górnych dróg oddechowych oraz

znaczne pogrubienie warstwy rogowej naskórka (Ghiringhelli, Fabio 1957).

Johansson (2005) opisał przypadki zmiany barwy zębów (zaczernienia) u trzynastu pracowników (średnia wieku 30 lat – 10 mężczyzn i 3 kobiety) narażonych na pary kwasu octowego przez 0,6 ÷ 10 lat (średnio 4,2 lat) podczas montażu uszczelek silikonowych w przemyśle samochodowym. Nie przeprowadzono pomiarów stężeń kwasu octowego w powietrzu. Wiadomo, że kwas octowy jest uwalniany podczas utwardzania silikonu w ilości 1 ÷ 2% w stosunku do masy silikonu. Zmiany były znamienne statystycznie ($p = 0,016$). Średni indeks erozji zębów wynosił w grupie narażonej 1,6 ($0,67 \div 2,5$ SD 0,46), natomiast w grupie kontrolnej 0,92 ($0,17 \div 2,2$, SD 0,54). Wśród pracowników przeprowadzono: badanie stomatologiczne, rtg. oraz badanie kwestionariuszowe. Z przeprowadzonych badań wynika, że erozja zębów dotknęła przede wszystkim osoby oddychające ustami, a nie przez nos. Pracownicy ci uskarżali się zwykle na przewlekły nieżyt nosa, który utrudniał im oddychanie przez nos.

U pracowników zakładów produkujących kwas octowy obserwowano sporadyczne ostre objawy podrażnienia oczu i dróg oddechowych, a w niektórych przypadkach duszności. Na podstawie wyników badań klinicznych przeprowadzonych na czternastu narażonych pracownikach wykazano występowanie: zapalenia spojówek, ostrego zapalenia gardła, krtani lub oskrzeli, owrzodzenia rogówki oraz martwicy w błonie śluzowej nosa. U dwóch badanych osób stwierdzono oparzenia nóg. Pracownicy byli również narażeni na aerozol bezwodnika octowego. Nie podano, na jakie stężenia badani byli narażeni (Capellini, Sartorelli 1967).

Pracownicy narażeni na kwas octowy o stężeniach $12,6 \div 51,3 \text{ mg/m}^3$ ($5 \div 20 \text{ ppm}$) w laboratorium protez zębowych uskarżali się na: podrażnienie oczu, nosa i gardła (Pryor 1987).

Opisano przypadki astmy zawodowej niealergiczej (tzw. zespół reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych – RADS, przewlekły zespół obturacyjny oskrzeli) wywołanej jednorazowym narażeniem inhalacyjnym na kwas octowy. Objawy zespołu reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych to: kaszel, duszność oraz osłuchowe i spirometryczne cechy obturacji oskrzeli (Pałczyński 2009; Kivity i in. 1994; Kern 1991; Bin-

gham i in. 2001). Opisane objawy wystąpiły u 8, spośród 56 osób personelu medycznego podczas wycieku 100-procentowego kwasu octowego w laboratorium szpitalnym (8 miesięcy po narażeniu). Koniecznym kryterium rozpoznania RADS było utrzymywanie się objawów przez co najmniej 6 miesięcy. U 24,7% (trend $p = 0,021$) personelu medycznego stwierdzono obecność nieswoistej nadreaktywności oskrzeli, ujawnionej dodatnim wynikiem wziewnej próby prowokacyjnej z metacholiną przez okres dłuższy niż 6 miesięcy od narażenia (OR = 9,8; 95% CI, 0,902 – 264,6). Nie podano wielkości stężeń kwasu octowego w powietrzu (Kern 1991).

Omówiono przypadki RADS u osób zatrudnionych w przetwórni warzyw narażonych na lodowaty kwas octowy przez 10 min oraz u mechanika narażonego na lodowaty kwas octowy wydmuchiwany przez aparaturę w petrochemii (Kivity i in. 1994).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie brak danych o wynikach badań epidemiologicznych dotyczących narażenia na kwas octowy.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Większość danych wskazuje, że kwas octowy jest substancją o małej lub umiarkowanej toksyczności ostrej po podaniu dożołądkowym i narażeniu inhalacyjnym oraz umiarkowanej toksyczności po podaniu na skórę. Na podstawie wartości mediany dawek śmiertelnych (DL₅₀) dla zwierząt laboratoryjnych oceniono, że kwas octowy jest poza klasyfikacją z punktu widzenia toksyczności ostrej. Badania pośmiertne narażonych zwierząt wskazały na silne działanie drażniące/żrące kwasu octowego na przewód pokarmowy i płuca. Po dożołądkowym podaniu związku zanotowano uszkodzenia żołądka z martwicą tkanek oraz krwotokami. Po narażeniu inhalacyjnym stwierdzono: ostre zapalenie błony śluzowej dróg oddechowych i oczu, krwotoki w płucach oraz ogniska śródmiąższowego zapalenia płuc (Ghiringhelli, Fabio 1957; EPA 2010).

Wartości DL₅₀ dla szczurów po dożołądkowym podaniu wahały się 3310 ÷ 3530 mg/kg masy ciała, natomiast dla myszy mediana dawki śmiertelnej wynosiła 4960 mg/kg masy ciała. W innym badaniu podanie dożołądkowe dawki 1800 mg/kg m.c. kwasu octowego lub dawki 4200 ÷ 4800 mg/kg m.c. octanu sodu nie powodowało padnięcia szczurów (FAO 1974).

Mediana stężenia śmiertelnego (CL₅₀) wynosi 11 400 mg/m³ dla szczurów (4 h narażenia) i 14 050 mg/m³ dla myszy (1 h narażenia). Nara-

żenie inhalacyjne szczurów na kwas octowy o stężeniu 40 000 mg/m³ (16 000 ppm) przez 4 h spowodowała padnięcie 1/6 zwierząt (czas obserwacji wynosił 14 dni), (Smyth 1956). U szczurów narażonych na pary kwasu o stężeniach 3000 ÷ 87 500 mg/m³ (12 000 ÷ 35 000 ppm) przez 30 min obserwowano działanie drażniące związku na oczy oraz górne drogi oddechowe podczas trwania narażenia w całym badanym zakresie stężeń (Greim 1997). U myszy narażonych na kwas o stężeniu > 2500 mg/m³ (1000 ppm) obserwowano przemijające objawy działania drażniącego na oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych. W badaniu sekcyjnym zwierząt obserwowano: krwotoki wewnętrzne, ogniska zapalne w oskrzelach, rozedmę płuc oraz częściowy obrzęk wątroby. U świnek morskich obserwowane skutki działania drażniącego po narażeniu na kwas octowy o tym stężeniu były słabiej zaznaczone niż u myszy (Ghiringhelli, Fabio 1957).

Naniesienie związku na skórę królików spowodowało padnięcie zwierząt po dawce 1060 mg/kg masy ciała (DL₅₀). Natomiast w przypadku świnek morskich dawka śmiertelna wynosiła 3,2 ml/kg, tj. 3360 mg/kg w przypadku roztworu 20-procentowego i 20 ml/kg, tj. 21 000 mg/kg w przypadku 5-procentowego roztworu.

W tabeli 7. zamieszczono wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych kwasu octowego dla zwierząt doświadczalnych.

Tabela 7.

Wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych kwasu octowego ustalonych w badaniach na zwierzętach

Gatunek zwierząt	Test	Podanie związku	Dawka/Stężenie	Piśmiennictwo
Mysz	LC ₅₀	inhalacyjnie	14 050 mg/m ³ /1h (5620 ppm/1h)	EPA 2010
Szczur	LCLo (śmierć 1/6)	inhalacyjnie	40 000 mg/m ³ /4 h (16 000 ppm/4 h)	AIHA 1956
Szczur	LC ₅₀	inhalacyjnie	11 400 mg/m ³ /4 h	EPA 2010
Świnka morska	LC ₅₀	inhalacja	12 500 mg/m ³ /1 h (5000 ppm/1h)	Verschueren 1983
Mysz	LD ₅₀	dożołądkowo	4960 mg/kg	WHO 1967
Szczur	LD ₅₀	dożołądkowo	3310 mg/kg	WHO 1967
Szczur	LD ₅₀	dożołądkowo	3530 mg/kg	The Merc... 2001
Mysz	LD ₅₀	dożylnie	525 mg/kg	Lewis 1996
Królik	LD ₅₀	na skórę	1060 mg/kg	Lewis 1996
Świnka morska	LD ₅₀	na skórę	3,2 ml/kg, tj. 3360 mg/kg (20%) 20 ml/kg, tj. 21 000 mg/kg (5%)	IUCLID 2010
Królik	LD ₅₀	podskórnice	1200 mg/kg	WHO 1967

Przeprowadzono nieliczne badania w celu oceny skutków narażenia inhalacyjnego na kwas octowy o mniejszych stężeniach.

Po godzinym narażeniu świnek morskich (37 zwierząt) na kwas octowy o stężeniach 12,5 ÷ 1250 mg/m³ (5; 39; 100 i 500 ppm) zanotowano: wzrost oporności dróg oddechowych, zmniejszenie podatności płuc (miara właściwości elastycznych płuc) oraz wydłużenie stałej czasu (wyraża stosunek podatności do oporności układu oddechowego i opisuje czas, w jakim płuca wypełniają się mieszaniną oddechową lub z niej opróżniają). Zmiany te sugerują występowanie skurczu oskrzeli jako pierwszorzędowego skutku działania kwasu octowego. Wzrost oporności płuc (obrazuje zmianę ciśnienia niezbędną do wywołania przepływu o wartości 1 l/s) o 20% stwierdzono u zwierząt narażonych na kwas o stężeniu 12,5 mg/m³ (5 ppm), czemu towarzyszyła redukcja podatności o około 15%. Po narażeniu świnek morskich na kwas octowy o stężeniu 250 mg/m³ (100 ppm) badane parametry wróciły do normy po około 1 h od zakończenia narażenia, natomiast u zwierząt narażonych na kwas octowy o stężeniu 1250 mg/m³ (500 ppm) badane parametry różniły się wciąż znamiennie od grupy kontrolnej po 1 h od zakończenia narażenia (Amdur 1961).

U szczurów narażonych na 50-procentowy aerozol kwasu octowego zaobserwowano znamienny wzrost oporu płuc i podatności płuc po 10 min od zakończenia narażenia. Jednocześnie

nie stwierdzono szczególnych zmian podczas próby prowokacyjnej z metacholiną w 1. i 7. dniu po narażeniu. Autorzy konkludują, że narażenie na związek o tak dużym stężeniu kwasu octowego nie powoduje zespołu RADS u szczurów (Ariel i in. 1998).

Silny rozkurcz mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych nosa określanej wazodilatacją obserwowano u szczurów Fischer 344 (8 zwierząt w grupie) narażonych wyłącznie przez nos na pary kwasu octowego o stężeniu 325 mg/m³ (120 ppm) lub 975 mg/m³ (360 ppm). Stężenie 50 mg/m³ (20 ppm) było stężeniem nie działającym (Stanek i in. 2001).

W badaniach wykonanych na myszach (samce szczepu Swiss OF1), które narażano na kwas octowy, stwierdzono zmniejszenie częstości oddechów w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Stężenie kwasu octowego powodujące zmniejszenie częstości oddechów u myszy o 50% (RD₅₀) wynosiło 560 mg/m³ (227 ppm), (Gagnaire i in. 2001). W innym badaniu na myszach RD₅₀ wynosiło 408 mg/m³ (163 ppm), (DeCeuriz 1981). W badaniach doświadczalnych na szczurach (samce F344) stężenie kwasu wynosi 2600 mg/m³ (1040 ppm), (Committee...2004).

Działanie na oczy

Po podaniu do worka spojówkowego królików 0,5 ml 1-procentowego kwasu octowego zaobserwowano działanie żrące w postaci oparzeń (Smyth

i in. 1951; Grant 1986). Roztwory 5-procentowe kwasu powodowały uszkodzenie oczu królików cofające się po 14 dniach, natomiast roztwory 10-procentowe powodowały u zwierząt trwałe uszkodzenia (Henschler 1973).

Po podaniu 0,5 ml kwasu octowego do worka spojówkowego królika działanie drażniące związku oceniono w skali 1: 10 na 10 punktów (Carpenter, Smyth 1946).

W innym badaniu na królikach stwierdzono, że 1-procentowy roztwór kwasu octowego powodował zmętnienie rogówki zwierząt po zakropieniu do worka spojówkowego. Natomiast w przypadku roztworu 2-procentowego, który został natychmiast po zakropieniu wypłukany wodą, nie zaobserwowano żadnych zmian. U zwierząt roztwory 5-procentowe kwasu powodowały podrażnienie utrzymujące się przez 14 dni, z kolei roztwory 10-procentowe powodowały trwałe uszkodzenie (Greim 1997). U świnek morskich kwas octowy o stężeniach 6 ÷ 9% powodował przemijający zanik nabłonka (Greim 1997).

Po podaniu 10 µl 3-procentowego lub 10-procentowego roztworu wodnego kwasu octowego do worka spojówkowego królików Albino przeprowadzono obserwacje makroskopowe (wynik podawano w 110-punktowej standardowej skali Draize'a: rogówka = 80, tęczęwka = 10, spojówka = 20) oraz mikroskopowe oka równolegle w dwóch grupach: 1 grupa – 3 h i 1 dzień po zakropieniu substancji oraz 2 grupa – 3 h, 1 dzień, 3 dni, 7 dni i 35 dni po podaniu. Podrażnienie oceniono na 5,8±3,4 dla roztworu 3-procentowego oraz 13,9±8,7 dla roztworu 10-procentowego po 3 h w grupie pierwszej, natomiast po jednym dniu ocena, w przypadku roztworu 3-procentowego, była na podobnym poziomie. Natomiast w przypadku roztworu 10-procentowego znamienne wzrosła i wynosiła 32,1±21,0. W grupie drugiej podrażnienie oceniono na 4,3±2,0 dla roztworu 3-procentowego oraz 5,6±1,7 dla roztworu 10-procentowego po 3 h, po 1. dniu odpowiednio: 5,0±3,0 i 5,6±2,2. Zmiany w spojówkach zaobserwowano po narażeniu na związek o obu stężeniach: w przypadku roztworu 3-procentowego zmiany były odwracalne w ciągu 7 dni, natomiast w przypadku roztworu 10-procentowego – w ciągu 10 dni. Nie stwierdzono zmian w warunkach in vivo w rogówce i tęczęwce w przypadku roztworu 3-procentowego kwasu octowego, natomiast obrzęk rogówki zaobser-

wowano po narażeniu na związek o stężeniu 10-procentowym. Rozrost nabłonka komórek rogówki (*corneal epithelial cell size*) był istotny w przypadku kwasu octowego o stężeniu 10-procentowym. Nie wykazano istotnych zmian w grubości warstwy nabłonka, natomiast zmiana grubości rogówki i uszkodzenie stożka rogówki były znamienne w wypadku większego stężenia. Badania przejrzystości rogówki nie wykazały statystycznie znamiennych różnic w porównaniu z grupą kontrolną po narażeniu na związek o obu stężeniach po 3 h, 1. dniu i 35 dniach od zakropienia substancji (Jester 2000).

W podobnie zaplanowanym badaniu z użyciem roztworów kwasu octowego o ww. stężeniach podrażnienie oceniono w skali Draize'a na 5,2±1,34 dla roztworu 3-procentowego oraz 17,3±14,11 dla roztworu 10-procentowego po 3 h w grupie pierwszej, natomiast po jednym dniu odpowiednio 4,7±1,15 oraz 45,37±21,0 (Maurer, Parker 2000). Zmiany w spojówkach zaobserwowano po narażeniu na związek o obu stężeniach, natomiast zmiany w warunkach in vivo w rogówce i tęczęwce tylko w przypadku roztworu 10-procentowego. Obserwacje mikroskopowe przeprowadzone po 3 h od narażenia zwierząt na kwas octowy o stężeniu 3-procentowym wykazały nadżerki nabłonka rogówki, natomiast nadżerki i denudację nabłonka o stężeniu 10-procentowym. Regenerację nabłonka stwierdzono już po 1. dniu od aplikacji. Po narażeniu zwierząt na kwas octowy o stężeniu 10-procentowym w stożku rogówki zaobserwowano: zmniejszenie liczby keratocytów, obrzęk oraz martwicę. Obserwacje mikroskopowe górnej i dolnej powieki, a także trzeciej powieki wykazały nadżerki i denudację po narażeniu na związek o obu stężeniach (3- i 10-procentowym) po 3 h oraz regenerację po 1. dniu. Po 35 dniach zmiany były odwracalne. U królików kwas octowy o stężeniu 10-procentowym powodował także zapalenie w obrębie ciała rzęskowego tęczęwki.

Działanie na skórę

U świnek morskich kwas octowy o stężeniu 80-procentowym powodował silne oparzenia skóry, stężenia 50- ÷ 80-procentowe wywoływały oparzenia określane jako umiarkowane do silnych, natomiast skutki działania na skórę o stężeniach poniżej 50-procentowych były określane jako uszkodzenia łagodne (Bingham i in. 2001). Na

podstawie badań EPA kwas octowy zaklasyfikowano jako związek żrący (wg TSCA). Aplikacja okluzyjna roztworów kwasu octowego na ogoloną skórę królika New Zealand o stężeniu 60- lub 70-procentowym wywołała tworzenie się strupów po 4 h od nałożenia (EPA 1992b; 1992c).

Aplikacja nierozcieńzonego kwasu octowego na ogoloną skórę brzucha królika bez opatrunku powodowała podrażnienie skóry: silne zaczerwienienie, obrzęk oraz niewielką martwicę, ocenione na 5 punktów (w skali od 1 do 10), (Smyth 1949).

Nie stwierdzono działania żrącego nierozcieńzonego lodowatego kwasu octowego po naniesieniu dawki 0,5 ml na ogoloną skórę grzbietu oraz boku królika (test, 4 h), (Vernon i in. 1977).

Inni badacze opisali tworzenie się strupów po naniesieniu dawki 0,5 ml 100-procentowego lodowatego kwasu octowego na ogoloną skórę królika New Zealand pod opatrunek na 4 h (EPA 1992a).

Na podstawie średnich odczytów wyników testu na działanie drażniące kwasu octowego na skórę według procedury FDA USA (odczyt po: 4; 24 i 48 h odpowiednio: 0,9/8,0; 0,1/8,0; 0,1/8,0) stwierdzono, że działanie drażniące na skórę w przypadku 10-procentowego roztworu kwasu octowego jest słabe i może być pominięte (*slightly* i *negligibly*) u królików oraz świnek morskich (Nixon i in. 1975).

Z kolei wykazano słabe (*mildly*) działanie drażniące (odczyty po 25 i 72 h) po podaniu dawki 0,5 ml 4-procentowego roztworu na ogoloną skórę grzbietu i boku świnek morskich i królików (Roudabush i in. 1965).

Toksyczność po podaniu wielokrotnym. Toksyczność podprzewlekła

Dożołądkowe podawanie 3-procentowego kwasu octowego szczurom przez 6 miesięcy powodowało zapalenie błony śluzowej przełyku (Katz, Guest 1994; ACGIH 2010).

Natomiast u szczurów, którym podawano dawkę 390 mg/kg m.c. kwasu octowego z wodą do picia przez 4 miesiące, stwierdzono zmniejszenie masy ciała. Skutek ten nie był obserwowany

po mniejszej dawce 195 mg/kg (Leung, Paustenbach 1990).

Podawanie kwasu octowego o stężeniach 0,01 ÷ 0,25% z wodą do picia (co odpowiadało dawkom: 8 ÷ 210 mg/kg m.c./dzień) przez 9 ÷ 15 tygodni nie spowodowało zmniejszenia spożycia paszy i wody oraz zmian w dynamice przyrostu masy ciała. Dawka 410 mg/kg m.c./dzień (0,5%) kwasu octowego podawana przez 9 tygodni spowodowała zmniejszenie spożycia paszy oraz zmniejszenie masy ciała, natomiast nie zaobserwowano zmniejszenia spożycia wody (Henschler 1973). Natomiast szczury, które otrzymywały kwas octowy w wodzie do picia o tym samym stężeniu 0,5-procentowym przez 15 tygodni spożywały mniej paszy oraz wolniej przybywały na wadze w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (Lundberg 1988).

Cztery grupy świń (dwuletnich) narażano dziennie na dawki: 0; 240; 720; 960 lub 1200 mg/kg m.c. kwasu octowego podawanego w paszy przez 30 ÷ 150 dni. Nie obserwowano znamiennych różnic w: ilości spożywanej paszy, masie ciała, wielkości wskaźników biochemicznych we krwi i moczu w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (WHO 1967).

Oseki szczura narażano na kwas octowy o stężeniu $5 \cdot 10^{-3}$ M przez 18 dni od momentu urodzenia. Zwierzęta znacznie wolniej przybierały na wadze i były również mniej aktywne w teście otwartego pola w 44. dniu doświadczenia w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (Barrett, Livesey 1982).

Myszy i szczury narażano na kwas octowy o stężeniach 36 ÷ 86 mg/m³ (11 ÷ 34 ppm) przez 3 ÷ 35 dni. Po narażeniu zwierząt na kwas octowy o stężeniu 75 mg/m³ zaobserwowano: zmiany w zachowaniu zwierząt w teście otwartego pola i w teście bieżni oraz znamienne zmniejszenie masy ciała. Zmiany w nerkach, potwierdzone badaniem histologicznym, obserwowano wyłącznie u szczurów po 35 dniach. Autorzy badania sugerują, że stężenie 36 mg/m³ (14 ppm) kwasu octowego jest stężeniem niedziałającym (Savina, Anisimov 1987).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Nie wykazano działania mutagennego kwasu octowego w teście Ames ani na bakteriach *Salmonella* Typhimurium TA97, TA98, TA100 i TA1535 w badanych pięciu dawkach, tj. 100 ÷ 6666 µg/płytkę z systemem i bez aktywacji metabolicznej (Zeiger i in. 1992). Negatywne wyniki uzyskano również w innym badaniu na bakteriach *Salmonella* Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 97 i TA 1537 w dawkach: 100; 333; 1000; 3333; 6666 lub 10000 µg/płytkę z udziałem frakcji S9 jak i bez niej (Federal... 2010).

Nie wykazano działania mutagennego kwasu octowego u *S. cerevisiae* z systemem aktywacji z wątroby: myszy, szczura i małpy oraz bez systemu aktywacji (Katz, Guest 1994).

Kwas octowy nie powodował mutacji ani rekombinacji chromosomów u muszki owocowej (Mollet 1976), podczas gdy w innym eksperymencie opisano różnorodne skutki genetyczne na różnych stadiach rozwoju: nie rozchodzenie się chromosomów, *crossing-over*, delecję nukleotydów (Blount 1985).

Kwas octowy o stężeniach powyżej 16 mM wykazywał działanie cytotoksyczne (Katz, Guest 1994). Narażenie zwierząt na kwas octowy o tym stężeniu wykazywał właściwości klastogenne w teście w warunkach *in vitro* na komórkach jajnika K1 chomika chińskiego przy pH = 6, natomiast gdy zneutralizowano kwas do pH 6,4 lub 7,2 kwas octowy nie indukował aberracji chromosomowych (Katz, Guest 1994).

Kwas octowy o stężeniach 250 ÷ 1500 µg/ml (LC₅₀: 1000 µg/ml) nie powodował ani nie inicjował transformacji w warunkach *in vitro* w komórkach C3H/10T1/2 myszy (Abernethy i in. 1982).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego kwasu octowego.

Po naniesieniu kwasu octowego na skórę myszy CD-1 (33 ÷ 833 µmoli) zaobserwowano zależne od wielkości dawki zwiększenia: ilości RNA, białek i DNA, a w rezultacie przerost

naskórka. Natomiast nie stwierdzono, aby kwas octowy był promotorem procesu nowotworowego po inicjacji 480 µmolami β-propiolaktonu lub 0,2 µmolami 7,12-dimetylobenzo[a]antracenu (Slaga i in. 1975).

W innym badaniu potencjalnej roli kwasu octowego w fazie progresji procesu nowotworowego samice myszy (przy zastosowaniu wielopoziomowego modelu skórnoego dla kancerogenów SENCAR) narażano najpierw na 7,12-dimetylobenzo(a)antracen o dawce 10 nmol w 20 µl acetonu na ogolony grzbiet skóry przez 2 tygodnie, a następnie zastosowano 3,4 nmola octanu 12-O-tetradekanoiloforbolu do promocji procesu nowotworowego dwa razy w tygodniu przez 16 tygodni. Po 4 tygodniach od zakończenia narażenia zwierzęta podzielono na dwie grupy – jedna grupa była narażana przez skórę na aceton, natomiast druga na kwas octowy w acetonie (w dawce 667 µmola). Obserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej, które otrzymywały wyłącznie aceton (80% versus 47%). Całkowita liczba brodawczaków, która rozwijała się w raka, nie była znamienne istotna w grupie narażonej na kwas octowy w porównaniu do zwierząt z grupy, która była narażona na aceton. Badanie histologiczne nie wykazało istotnych różnic w typach obserwowanych nowotworów w badanych grupach (Rotstein, Slaga 1988).

Pięć grup szczurów (po 9 zwierząt w grupie) otrzymywało dożołądkowo 5 razy w tygodniu przez od 4 do 6 miesięcy uznany kancerogen ester etylowy *N*-nitrosarkozyny (NSEE) w dawce 50 mg/kg m.c. lub 3-procentowy roztwór wodny kwasu octowego w dawce około 60 mg/kg m.c. 3 razy w tygodniu przez 8 miesięcy. U szczurów narażanych wyłącznie na NSEE obserwowano zmiany przednowotworowe w przełyku i przedżołądku oraz raki płaskonabłonkowe. W przypadku łącznego narażenia na NSEE i kwas octowy obserwowano wzrost liczby łagodnych guzów i raków przełyku. Sam kwas octowy nie wykazywał działania rakotwórczego, jakkolwiek u wszystkich zwierząt wystąpił rozrost komórek nabłonka wyściełającego przełyk i przedżołądka (EPA 2003).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Samicom myszy CD-1 podawano dożołądkowo dawki: 0; 16; 74; 345 lub 1600 mg/kg m.c./dzień kwasu octowego, począwszy od 6. dnia ciąży. Nie stwierdzono zmian w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej w: liczbie implantacji, resorpcji oraz liczbie żywych i martwych pło-

dów. Nie stwierdzono także skutków działania kwasu octowego u matek otrzymujących największą dawkę 1600 mg/kg m.c./dzień. Nie stwierdzono zwiększonej częstotliwości występowania wad rozwojowych (EPA/Office 2003). EPA uważa, że kwas octowy nie stwarza ryzyka dla toksyczności rozwojowej (Federal... 2010).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Na podstawie uzyskanych wyników badań stwierdzono, że kwas octowy jest wchłaniany z układu pokarmowego oraz przez płuca (*von Oettingen* 1960). Brak danych ilościowych dotyczących szybkości wchłaniania.

Jon octanowy fizjologicznie występuje w organizmie, powstaje w procesach rozkładu i syntezy (tworzenie glikogenu; synteza cholesterolu; β -oksydacja kwasów tłuszczowych i acetylacja amin). Octany powstają z acetylokoenzymu A (tzw. aktywny octan), który jest połączeniem koenzymu A związanym kowalencyjnie z resztą acylową, umożliwiając jej transport w organizmie. Acetylo-CoA odgrywa kluczową rolę w metabolizmie, uczestniczy również w: przemianie tlenowej sacharydów w Cyklu Krebsa, syntezie kwasów tłuszczowych oraz syntezie steroidów (*Knowles* i in. 1974).

Oszacowano, że poziom jonów octanowych w osoczu u ludzi wynosi około 50 ÷ 60 $\mu\text{mol/l}$ (3,0 ÷ 3,6 mg/l), natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym – 116 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/l), (*Geigy* ... 1984).

Dzienny współczynnik obrotu dla jonu octanowego u ludzi oszacowano na około 7,5 $\mu\text{mol/kg/min}$, co odpowiada 450 g/dzień (*Simoneau* i in. 1994). Oszacowane akceptowalne dzienne pobranie dla kwasu octowego wynosi około 1 g (*Elias* 1987) do 2,1 g/dzień dla osób powyżej 2. roku życia (*Katz, Guest* 1994). Związek jest metabolitem etanolu, którego spożywanie powoduje wzrost poziomu kwasu octowego w organizmie.

Po podaniu dootrzewnowo kwasu octowego znakowanego [^{14}C] szczurom i świnkom morskim radioaktywny izotop zidentyfikowano w

cholesterolu wątroby i mózgu, natomiast w przypadku podania dożylnego kwasu octowego szczurom największe stężenie znacznika stwierdzono we frakcji lipidowej mózgu (*Katz, Guest* 1994).

W innym badaniu owcom podawano dożylnie w znieczuleniu znakowany [^{14}C] i [^{14}C] jon octanowy w dawkach 0 ÷ 1 $\mu\text{C/min/kg m.c.}$ przez 60 min (*Annison* i in. 1963). Próbkki: krwi, mięśni i wątroby pobrano do badań po 60 min od rozpoczęcia infuzji. Zmierzone stężenie znacznika w glikogenie w wątrobie i w mięśniach po infuzji było małe i wynosiło 0 ÷ 2%, natomiast w glukozie w osoczu wynosiło 2 ÷ 5% (głównie C-3 i C-4 w przypadku infuzji [^{14}C]octanu i C-1, C-2, C-5 i C-6 w przypadku [^{14}C]octanu) i było większe niż stężenie mleczanu we krwi (głównie C-1 w przypadku infuzji [^{14}C]octanu oraz C-2 i C3 w przypadku [^{14}C]octanu). Stężenie znacznika zmierzonego w postaci mrówczanu we krwi wynosiło około 5%, natomiast w postaci octanu mniej niż 1%.

Na podstawie wyników badań wykazano, że po podaniu octanu sodu znakowanego [^{14}C] myszom *per os*, największe stężenie znacznika występowało we frakcji białkowej osocza i większości tkanek (*Bingham* i in. 2001).

Metabolizm i wydalanie

Kwas octowy jest szybko metabolizowany w większości tkanek, a produktem pośrednim są związki ketonowe. W badaniach w warunkach *in vitro* stwierdzono, że jon octanowy jest wykorzystywany w: tworzeniu glikogenu, syntezie kwasów tłuszczowych, syntezie cholesterolu, acetylacji amin. Jest on włączany do: fosfolipi-

dów, lipidów obojętnych, sterolu, nasyconych i nienasyconych kwasów tłuszczowych w różnych tkankach u ludzi i zwierząt. Jon ten bierze również udział w tworzeniu: białek osocza, wątroby, nerek, jelita, mięśni i mózgu (*von Oettingen* 1960; *Katz, Guest* 1994; *Lundberg* 1988).

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu kwasu octowego znakowanego izotopem szczy-

rom zaobserwowano, że 50% znacznika zostało wydalone z powietrzem wydychanym jako dwutlenek węgla (*Lundberg* 1988).

Po podaniu dootrzewnowo lub podskórnio psom octanu sodu w dawkach $1 \div 2$ g/kg tylko nieznaczne ilości zostały wydalone z moczem (*Bingham* i in. 2001), co świadczy o jego szybkiej przemianie w tkankach.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie żrące kwasu octowego jest wynikiem denaturacji białka (martwica koagulacyjna). Toksyczność kwasu octowego jest nawet większa, niżby to wynikało z jego siły jako kwasu, gdyż ma on zdolność rozpuszczania się w tłuszczach, przez co łatwiej przenika przez błony śluzowe w głąb tkanek i jest łatwiej wchłaniany przez błony śluzowe.

Kwas octowy odpowiada za wystąpienie objawów zespołu reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych (RADS), jako czynnik toksyczny o działaniu drażniącym, który uszkadza nabłonek dróg oddechowych i inicjuje zapalenie neurogenne (*Palczyński, Krawczyk-Szulc* 2009). W związku ze stosunkowo rzadkim występowaniem RADS mechanizmy prowadzące do powstawania zmian w drogach oddechowych nie zostały do końca poznane. Dane dotyczące patogenezy RADS pochodzą z badań histopatologicznych oskrzeli osób chorych pobranych

w kilka miesięcy i kilka lat po narażeniu na czynniki drażniące (w tym kwas octowy). Stwierdzono w nich takie zmiany typowe dla astmy, jak: utrata nabłonka oskrzeli, przewlekłe zapalenie błony podśluzowej i proliferacja włókien kolagenowych pod błoną podstawną. Ujawniono obecność rozrostu kolagenu i pogrubienie tkanki łącznej dróg oddechowych. Włókna kolagenowe (kolagen I, III, IV i VII), fibronektyna, desmina i laminina pojawiają się poniżej błony podstawnej, w obrębie błony mięśniowej. Dochodzi do remodelowania dróg oddechowych. W badaniach składu komórkowego nacieku zapalnego stwierdzano obecność: limfocytów T (zarówno CD8+, jak i CD4+), komórek plazmatycznych i granulocytów obojętnochłonnych, mastocytów i makrofagów, a co jest istotnym elementem różnicującym z klasyczną postacią astmy, bez wyraźnego napływu eozynofili.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania łącznego kwasu

octowego z innymi substancjami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność obserwowanych skutków działania kwasu octowego u ludzi od stężenia przedstawiono w tabeli 8.

W badaniu na ochotnikach wyznaczono tzw. subiektywną wartość NOAEC równą $12,5 \text{ mg/m}^3$ (5 ppm) dla działania drażniącego na nos (*Ernstgard* i in. 2006). Jest to wielkość dziesięciokrotnie większa od górnej granicy progu zapachowego kwasu, który wyznaczono na poziomie

$1,5 \text{ mg/m}^3$ (0,6 ppm), (*van Thriel* 2006). Eksperyment *Ernstgarda* i in. z 2006 r. jest poddawany ciągłej krytyce z powodu: zbyt małej liczby narażanych ochotników, zastosowanych metod statystycznych oraz interpretacji otrzymanych wyników. Podkreśla się, że żadne z ocenianych parametrów fizjologicznych nie były istotnie zmienione po narażeniu na związek o stężeniu 25 mg/m^3 (10 ppm), tj. dwukrotnie większym od

proponowanej wartości NOAEC 12,5 mg/m³ (5 ppm), a opisane subiektywne odczucia wynikają wyłącznie z odczuwania zapachu. Naukowcy stwierdzili, że na podstawie tego badania należy przyjąć stężenie 25 mg/m³ (10 ppm) za wartość NOAEC par kwasu octowego.

Według innych badaczy (Ruth 1986; HVBG 2007) wartość NOAEC dla działania drażniącego kwasu octowego wynosi 25 mg/m³ (10 ppm) – obserwowane skutki narażenia wskazujące na podrażnienie czuciowe nerwu trójdzielnego nie różniły się znamienne w porównaniu do badanych z grupy kontrolnej, którą stanowiły osoby narażane na pary kwasu octowego na poziomie progu zapachowego (1,5 mg/m³, 0,6 ppm). Narażenie ochotników na kwas octowy o stężeniu 25 mg/m³ (10 ppm) nie miało również wpływu na badane parametry, tj.: częstotliwość mrugania powiekami, opór dróg oddechowych oraz stężenie mediatorów stanu zapalnego w płucach z nosa.

Próg działania drażniącego, zdefiniowany jako tzw. limit lateralizacji oparty na stymulacji wewnątrznosowych zakończeń nerwowych nerwu trójdzielnego, dla kwasu octowego wy-

znaczono na poziomie znacznie większym, tj. 100 mg/m³ (40 ppm), (van Thriel i in 2006).

Należy podkreślić, że u ludzi obserwuje się łatwą adaptację do warunków narażenia na pary kwasu octowego. U osób niezaklimatyzowanych obserwowano podrażnienie oczu i nosa (określone jako ekstremalne) o stężeniu 60 mg/m³ (25 ppm), natomiast u osób zaaklimatyzowanych kwas octowy o stężeniu 75 mg/m³ (30 ppm) był tolerowany.

Dane dotyczące narażenia zawodowego pracowników na kwas octowy pochodzą w większości z lat 50. XX., gdy pracownicy byli narażeni na kwas octowy o dużym stężeniu, a sporadycznie o stężeniu powyżej 200 mg/m³ – nawet rzędu kilkuset mg/m³. Nie opisano skutków układowego działania kwasu octowego podczas narażenia na związek o tak dużym stężeniu. Działanie kwasu octowego o tych stężeniach objawiało się podrażnieniem: oczu (obrzęk powiek, przekrwienie i zapalenie spojówek), górnych dróg oddechowych, skóry (wysuszenie i nadmierne rogowacenie skóry rąk, zmiana zabarwienia skóry, bolesne pęknięcia na skórze), układu pokarmowego (pieczenie w przełyku i zaparcia) oraz erozją zębów.

Tabela 8.

Skutki narażenia zawodowego ludzi na kwas octowy (w zależności od wielkości stężenia)

Wielkość stężenia/ warunki narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
0,35 mg/m ³ (0,14 ppm)	próg zapachu	Devos in. 1990
1,5 mg/m ³ (0,6 ppm)	próg zapachu	van Thriel i in. 2006
2,5 mg/m ³ (1 ppm)	próg zapachu	Ruth 1986
12,5 mg/m ³ (5 ppm)	NOAEC (tzw. subiektywny – pobudzenie receptorów węchowych)	Ernstgard i in. 2006
eksperyment na ochotnikach (n = 11)		
25 mg/m ³ (10 ppm)	próg działania drażniącego (podrażnienie zakończeń nerwu trójdzielnego)	Ruth 1986
25 mg/m ³ (10 ppm) w sposób ciągły przez 4 h	NOAEC dla działania drażniącego wyrażonego podrażnieniem czuciowym nerwu trójdzielnego	HVBG 2007
15 lub 26 mg/m ³ (6 lub 10 ppm)	zmniejszenie wydajności pracy fizycznej;	Savina, Anisimov
15 do 22 dni	pogorszenie parametrów psychofizjologicznych	1988
eksperyment na ochotnikach (n = 18)		
37,5 mg/m ³ (15 ppm)	NOAEC dla zwiększenia oporności dróg oddechowych	Shusterman 2005
15 min/(8 ochotników)		
< 40 mg/m ³ (8 ÷ 19 ppm)	przypadki astmy zawodowej;	Zuskin i in. 1997;
narażenie zawodowe	chrypka, wyciek z nosa;	Bingham i in. 2001
	zmniejszenie parametrów spirometrycznych płuc	
25 ÷ 75 mg/m ³ (10 ÷ 30 ppm)	nie występowały szkodliwe skutki związane z narażeniem	Vigliani, Zurlo
narażenie zawodowe		1955; ACGIH 2010;
		International... 1998
60 mg/m ³ (25 ppm)	podrażnienie oczu i nosa określone jako ekstremalne u osób niezaklimatyzowanych	Mackison i in. 1981

cd. tab. 8.

Wielkość stężenia/ warunki narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
75 mg/m ³ (30 ppm)	tolerancja kwasu octowego bez trudności przez osoby zaaklimatyzowane	AIHA 1972
100 mg/m ³ (40 ppm)	próg działania drażniącego tzw. limit lateralizacji (inaczej asymetrii) oparty na stymulacji wewnętrznych zakończeń nerwowych nerwu trójdzielnego	van Thriel i in. 2006
125 mg/m ³ (50 ppm)	stężenie nietolerowane przez większość badanych osób z powodu silnego łzawienia oczu oraz podrażnienia: oczu, nosa i gardła	AIHA 1972
do 150 mg/m ³ (60 ppm), a okazjonalnie, 1 h/dzień o stężeniu 250 ÷ 650 mg/m ³ (100 ÷ 260 ppm) narażenie zawodowe	obrzęk powiek, przekrwienie i zapalenie spojówek, powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie oskrzeli, gardła, erozja zębów, dolegliwości ze strony układu pokarmowego, pieczenie w przełyku i zaparcia, wysuszenie skóry dłoni	Vigliani, Zurlo 1955; ACGIH 2010; International... 1998
do 200 mg/m ³ , a sporadycznie 650 mg/m ³ w krótkich okresach pracy narażenie zawodowe	zmiany na skórze, tj. zmiana koloru skóry i nadmierne rogowacenie skóry rąk, bolesne pęknięcia na skórze, przekrwienie i zapalenie spojówek, zapalenie i przekrwienie błony śluzowej gardła oraz nadmierne wydzielanie śluzu; przypadki zapalenia oskrzeli; zaczernienie zębów oraz przypadki nadżerek wzdłuż powierzchni przedstonkowej (wargowej, policzkowej od strony przedstonka jamy ustnej) siekaczy i kłów	Parmeggiani, Sassi 1954
300 mg/m ³ (125 ppm) stężenia chwilowe rzędu 1000 mg/m ³ (400 ppm) narażenie zawodowe	podrażnienie oczu, górnych dróg oddechowych, znaczne pogrubienie warstwy rogowej naskórka	Ghiringhelli, Fabio 1957
2000 ÷ 3000 mg/m ³ (816 ÷ 1226 ppm)	podrażnienie: oczu, nosa i błon śluzowych górnych dróg oddechowych, które nie było tolerowane przez więcej niż 3 min	von Oettingen 1960

Zależność obserwowanych skutków działania kwasu octowego na zwierzęta narażone na pary od wielkości stężenia przedstawiono w tabeli 9. Nie wyznaczono wartości NOAEC dla działania drażniącego kwasu octowego na zwierzęta. Narażenie zwierząt na kwas octowy o stężeniu 12,5 mg/m³ miało wpływ na wzrost oporności dróg oddechowych o 20% u świnek morskich po 1 h narażenia,

jednak zmiany te nie były statystycznie istotne w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Myszy wydają się być gatunkiem bardziej wrażliwym na działanie kwasu octowego niż szczury. Wartość RD₅₀ dla myszy wyznaczono na poziomie 408 ÷ 560 mg/m³ (163 ÷ 227 ppm), natomiast dla szczurów samców – 2600 mg/m³ (1040 ppm).

Tabela 9.

Skutków narażenia zwierząt doświadczalnych na kwas octowy (w zależności od wielkości stężenia)

Gatunek zwierząt/stężenie	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Świnki morskie 12,5 ÷ 1250 mg/m ³ (1h) (5; 39; 100; 500 ppm)	20-procentowy wzrost oporności dróg oddechowych po narażeniu na związek o stężeniu 12,5 mg/m ³	Amdur 1961
Szczury 50 mg/m ³ (20 ppm) 325 mg/m ³ (120 ppm) 975 mg/m ³ (360 ppm)	wazodilatacja (silny rozkurcz mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych nosa) po dwóch większych stężeniach; stężenie niedziałające – 50 mg/m ³ (20 ppm)	Stanek i in. 2001
Myszy i szczury 36 ÷ 86 mg/m ³ (11 ÷ 34 ppm) (3 ÷ 35 dni)	zmiany w zachowaniu zwierząt w teście otwartego pola i w teście bieżni oraz zmniejszenie masy ciała po stężeniu > 75 mg/m ³ stężenie niedziałające – 36 mg/m ³ (14 ppm)	Savina, Anisimov 1987

cd. tab. 9.

Gatunek zwierząt/stężenie	Obserwowane skutki	Piśmiennictwo
Myszy 408 mg/m ³ (163 ppm)	RD ₅₀	<i>DeCeaurriz</i> i in. 1981
Myszy (samce) 560 mg/m ³ (227 ppm)	RD ₅₀	<i>Gagnaire</i> i in. 2001
Myszy > 2500 mg/m ³ (1000 ppm)	przemijające objawy działania drażniącego na oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych; krwotoki wewnętrzne, ogniska zapalne w oskrzelach, rozedma płuc w badaniu sekcyjnym	<i>Ghiringhelli, Fabio</i> 1957
Szczury (samce) 2600 mg/m ³ (1040 ppm)	RD ₅₀	Committee... 2004
Szczury 3000 ÷ 87500 mg/m ³ /30 min (12000 ÷ 35000 ppm)	działanie drażniące na oczy i górne drogi oddechowe w całym badanym zakresie stężeń	<i>Greim</i> 1997
Szczury 40000 mg/m ³ (16000 ppm), (4h)	padnięcie 1/6 szczurów (czas obserwacji wyniósł 14 dni)	<i>Smyth</i> 1956
Myszy 14050 mg/m ³ (1h)	mediana stężenia śmiertelnego (CL ₅₀)	<i>Smyth</i> 1956
Szczury 11400 mg/m ³ (4h)	mediana stężenia śmiertelnego (CL ₅₀)	<i>Smyth</i> 1956

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Obowiązujące w niektórych państwach wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) kwasu octowego w powietrzu na stanowiskach pracy przedstawiono w tabeli 10. W większości państw przyjęto za wartość NDS stężenie 13 mg/m³ lub 25 mg/m³ (5 lub 10 ppm). W Polsce wartość NDS kwasu octowego ustalono na poziomie 15 mg/m³. Wartość ta została zaproponowana w 2002 r. (*Knapek* 2005), a za jej podstawę przyjęto stężenie kwasu octowego 25 mg/m³, które uznano za bezpieczne. Zastosowano współczynnik niepewności równy 2, który wynikał z różnic wrażliwości osobniczej na działanie drażniące kwasu octowego. W celu zabezpieczenia przed skutkami ostrego działania drażniącego kwasu octowego zaproponowano wartość NDSch równą 30 mg/m³.

W ACGIH za skutek krytyczny przyjęło działanie drażniące kwasu octowego na górne drogi oddechowe i oczy oraz zmiany w parametrach spirometrycznych płuc. Za podstawę ustalenia normatywu higienicznego przyjęto dane pochodzące z doświadczeń wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych oraz dane z narażenia zawodowego pracowników wskazujące na

brak działania drażniącego kwasu octowego o stężeniu poniżej 25 mg/m³ (10 ppm). W ACGIH (ostatnia weryfikacja w 2004 r.) przyjęto stężenie kwasu octowego 25 mg/m³ (10 ppm) za najwyższe dopuszczalne stężenie (TLV-TWA), natomiast 37 mg/m³ za wartość chwilową (STEL).

Dla kwasu octowego w SCOEL w 2010 r. zaproponowano wartość OEL 5 mg/m³ (2 ppm) oraz wartość STEL – 12,5 mg/m³ (5 ppm). Propozycja wartości OEL była oparta na doświadczeniach wykonanych na ochotnikach narażonych inhalacyjnie na pary kwasu octowego o stężeniu 12,5 mg/m³ (5 ppm) lub 25 mg/m³ (10 ppm), (*Ernstgard* i in. 2006). Stężenie par kwasu octowego 12,5 mg/m³ (5 ppm) przyjęto za wartość NOAEC lub NOAEL. Propozycja ta była konsultowana publicznie przez Contact Points państw członkowskich. Eksperyment z 2006 r. był poddawany ciąglej krytyce z powodu: zbyt małej liczby ochotników poddanych narażeniu, zastosowanych metod statystycznych oraz interpretacji otrzymanych wyników. Dla kwasu octowego o stężeniu 25 mg/m³ (10 ppm) średnia wartość oceny dla odczucia podrażnienia w nosie, według przyjętej skali VAS, wynosiła 7,5/100, co oznaczało ledwo wyczuwalne podrażnienie (*hardly [noticeable] at all = slightly*),

a najwyższa – 26/100, co oznaczało zauważalne podrażnienie *somewhat noticeable*. Podkreślono, że u ochotników żadne parametry fizjologiczne i psychologiczne nie były istotnie zmienione, a opisane odczucia wynikały wyłącznie z odczuwania zapachu (SCOEL/ SUM/98 2010).

Po konsultacjach publicznych przez Contact Points zaproponowano w SCOEL w 2012 r. wartość OEL 25 mg/m³ (10 ppm) oraz STEL – 50 mg/m³ (20 ppm). W uzasadnieniu wartości dopuszczalnej podkreślono, że w badaniu na ochotnikach obserwowane zmiany badanych parametrów o stężeniu kwasu octowego 25 mg/m³ (10 ppm) nie były statystycznie znamienne (Ernstgard i in. 2006). Szczególnie zwrócono uwagę na nieistotny wzrost częstości mrugania oczami. Jednocześnie uwzględniono badania HVBG (2007), z których wynika, że u ochotników narażonych na kwas octowy o stężeniu 25 mg/m³ (10 ppm) nie obserwowano istotnych różnic w: podrażnieniu czuciowym nerwu trójdzielnego, parametrach fizjologicznych, częstotliwości mrugania oczami, oporze dróg oddechowych oraz stężeniu mediatorów w płucach z nosa. Uwzględniono, że próg działania drażniącego zdefiniowany jako limit lateralizacji oparty na stymulacji wewnętrznych zakończeń nerwowych nerwu trójdzielnego dla kwasu octowego wyznaczono na poziomie znacznie większym, tj. 100 mg/m³ (40 ppm), (van Thriel i in. 2006). Należy podkreślić, że w SCOEL nie

zastosowano żadnego współczynnika niepewności i przyjęto wartość OEL na poziomie wyznaczonej wartości NOAEC. Zaznaczono, że różnice wewnątrzgatunkowe mają tylko niewielki wpływ na intensywność odczuwania skutków chemosensorycznych w przypadku narażenia na kwas octowy, a w opisanych eksperymentach zastosowane różne stężenia kwasu octowego nie miały wpływu na wielkość szacowanych subiektywnych wskaźników oceny (*ratings intensity*) według formularza LMS czy SPES (van Thriel i in. 2005). W uzasadnieniu SCOEL podkreślono, że przy założeniu 100-procentowego wchłaniania przez układ oddechowy, wchłonięta dawka kwasu octowego podczas zmiany roboczej wynosi około 250 mg (25 mg/m³ · 10 m³). Biorąc pod uwagę, że dzienny obrót metaboliczny jonu octanowego w normalnych warunkach fizjologicznych w organizmie szacuje się na 45 g/dzień, nie oczekuje się działania układowego kwasu octowego o stężeniu OEL 25 mg/m³ (10 ppm). Wartość STEL przyjęto na poziomie połowy wielkości progu lateralizacji, tj. 50 mg/m³ (20 ppm) i 100 mg/m³ (40 ppm)², (SCOEL/ SUM/98 2012).

Komisja ds. MAK (Deutsche Forschungsgemeinschaft) w 2008 r. zweryfikowała wartość MAK dla kwasu octowego i pozostawiła ją na poziomie 25 mg/m³ (10 ppm), (MAK 2008). Za podstawę do szacowania przyjęto wartość NOAEC 25 mg/m³ (10 ppm).

Tabela 11.

Wartości dopuszczalnych stężeń przyjęte dla kwasu octowego w różnych państwach (ACGIH 2010; Rozporządzenie 2002, ze zm; RTECS 2010; GESTIS 2010)

Państwo/instytucja/organizacja (rok ustalenia)	Wartość NDS		Wartość NDSCh		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Austria	10	25	20	50	
Belgia (2002)	10	25	15	38	
Dania (2002)	10	25	20	50	
Finlandia (2009)	5	13	10	25	
Francja (2006)	10	25	–	–	
Hiszpania	10	25	15	37	
Holandia (2003)	10	25	–	–	
Niemcy (2010)	10	25	20 I(2)	50	Pregnancy risk group C
Norwegia (1999)	–	25	–	–	
Polska	–	15	–	30	C, Ft
Szwajcaria (2006)	10	25	20	50	

cd. tab. 11.

Państwo/instytucja/organizacja (rok ustalenia)	Wartość NDS		Wartość NDSC		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Szwecja (2005)	5	13	10	25	uwzględniono wyniki badań przeprowadzonych na 24 ochotnikach (opublikowane w 2008 r.)
Węgry (2000)	–	25	–	25	
Wielka Brytania (2005)	10	25	15	37	
Propozycja SCOEL (2010)	2	5	5	12,5	
Propozycja SCOEL (2012)	10	25	20	50	
USA:					Comprehensive revision of documentation 2001
– ACGIH (2004)	10	25	15	37	
– OSHA	10	25	–	–	
– NIOSH	10	25	15	37	

Objaśnienia:

C – substancja żrąca.

Ft – substancja działająca fetotoksycznie.

Pregnancy Risk Group C – według Komisji Niemieckiej oznacza, że nie ma obaw uszkodzenia zarodków lub płodów, kiedy wartości MAK i BAT są przestrzegane. Komisja ds. MAK (DFG) uznała, że ponieważ metabolity kwasu octowego, tj. octany metylu i etylu należą do grupy C, przez analogię należy zaklasyfikować kwas octowy również do grupy C.

Comprehensive revision of documentation 2001 – data ostatniej aktualizacji.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) kwasu octowego proponuje się przyjęcie stężenia 25 mg/m³ (10 ppm) za wartość NOAEC związku dla działania drażniącego (Ernstgard i in. 2006; Ruth 1986; HVBG 2007).

Narażenie ochotników na kwas octowy o stężeniu 25 mg/m³ nie miało wpływu na zmiany w badanych parametrach fizjologicznych, a opisywane subiektywne odczucia wynikały wyłącznie z odczuwania zapachu. Ocena intensywności odczuwania zapachu oraz odczucie tzw. złego powietrza generalnie wzrastała znamienne w czasie narażenia. Doznania zapachowe były zwykle oceniane jako umiarkowane (*moderate*) lub słabe (*weak*). Narażenie na kwas octowy o średnim stężeniu 12,5 mg/m³ (5 ppm) oraz o stężeniu 25 mg/m³ (10 ppm) ma wpływ na dwa objawy wynikające z podrażnienia receptorów węchowych, tj. intensywność i dokuczliwość zapachu. Stwierdzono znamienne różnice tych dwóch parametrów w porównaniu do badanych z grupy kontrolnej. Receptory nerwu trójdzielnego były mniej pobudzone niż receptory węchowe, stąd obserwowane objawy narażenia wskazujące na

podrażnienie czuciowe nerwu trójdzielnego nie różniły się w porównaniu do ochotników z grupy kontrolnej, którą stanowiły osoby narażone na parę kwasu octowego na poziomie progu zapachowego, tj. o stężeniu 1,5 mg/m³ (0,6 ppm).

Kwas octowy o stężeniu 25 mg/m³ (10 ppm) nie wpływał na: częstotliwość mrugania powiekami oczu, opór dróg oddechowych oraz stężenie mediatorów stanu zapalnego w popłuczynach z nosa (HVBG 2007). Narażenie ochotników na kwas octowy o stężeniu 25 mg/m³ także nie wpływał na wyniki testów behawioralnych: selektywnej uwagi, hamowania odpowiedzi i badania podzielności uwagi.

Przyjmując odpowiednie współczynniki niepewności, obliczono wartość NDS kwasu octowego na podstawie wzoru:

$$NDS = \frac{NOAEC}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{25 \text{ mg/m}^3}{1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = \frac{25 \text{ mg/m}^3}{1} = 25 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

$A = 1$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi (różnice wewnątrzgatunkowe mają tylko niewielki wpływ na intensywność odczuwania skutków chemosensorycznych w przypadku narażenia na kwas octowy, a w opisanych ekspe-

rymentach zastosowane różne stężenia kwasu octowego nie miały wpływu na wielkość szacowanych subiektywnych wskaźników oceny),

$B = 1$, różnice międzygatunkowe oraz droga podania (badania na ochotnikach, narażenie inhalacyjne),

$C = 1$, przejście z narażenia krótkoterminowego do przewlekłego (w przypadku działania drażniącego nie ma znaczenia długość trwania eksperymentu),

$D = 1$, zastosowanie wartości NOAEC,

$E = 1$, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Z uwagi na działanie drażniące par kwasu octowego zaproponowano ustalenie wartości

najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) związku.

W celu wyliczenia wartości NDSCh przyjęto następującą zależność:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P_1) \cdot \log S_{gl}$$
$$\text{NDSCh} = 50 - 75 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

$u(P_1)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej = 1,53,

$\log S_{gl}$ – logarytm standardowego geometrycznego odchylenia (0,18 ÷ 0,3).

Zaproponowano przyjęcie stężenia 25 mg/m³ za wartość NDS kwasu octowego, natomiast stężenia 50 mg/m³ za wartość NDSCh związku.

Zaproponowano również oznakowanie związku literą „C” – substancja żrąca.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, spojówki oraz stan uzębienia.

Badania pomocnicze: spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badania lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, spojówki oraz stan uzębienia.

Badania pomocnicze: spirometria w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, spojówki oraz stan uzębienia.

Badania pomocnicze: spirometria.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe zanikowe, przerostowe nieżyty górnych dróg oddechowych, przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz 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.

PIŚMIENNICTWO

- Abernethy D.J., Frazelle J.H., Boreiko C.J.* (1982) Effects of ethanol, acetaldehyde and acetic acid in the C3H/10T/1/2Cl 8 cell transformation system. *Environ. Mutagen* 4, 331.
- Amdur M.O.* (1961) The respiratory response of guinea pigs to the inhalation of acetic acid vapor. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 22, 1–5.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2010) Documentation of threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices for 2010. Acetic acid. Cincinnati, OH.
- AIHA, American Industrial Hygiene Association Quarterly (1956) Vol. 17, 129.
- AIHA, American Industrial Hygiene Association Quarterly (1972) Acetic acid. [W:] Hygienic guide series. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 33, 624–627.
- Annisson E.F., Leng R.A., Lindsay D.B., White R.R.* (1963) The metabolism of acetic acid, propionic acid and butyric acid in sheep. *Biochem. J.* 88, 248.
- Ariel A.P., Furlott H.G., Chapmann K.R.* (1998) Effect of high dose inhaled acetic acid on airway responsiveness in Fischer rats. *Can. Respir. J.* 5(5), 349–354.
- Baldi G.* (1953) Patologia professional da acetone e derivati alogenati acidi acetici, anidride acetica, cloruro di acetile, acetile acetone. *Med. Lav.* 44, 403–15.
- Barrett J., Livesey P.J.* (1982) The acetic acid component of lead acetate: its effect on rat weight and activity. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4 (1), 105–8.
- Benmeir P., Lusthaus S., Weinberg A., Neuman A., Eldad A.* (1994) Facial chemical burn. *Burns.* 20(3), 282.
- Bingham E., Cohrssen B., Powell C.H.* (2001) Patty's toxicology volumes 1–9. 5th John Wiley & Sons. New York, N.Y p. V5 703.
- Blount J.L.* (1985) Structural and behavioural alterations of chromosomes of *Drosophila* treated with acetic acid. *Genetics* 37, 566.
- Boehncke W.H., Gall H.* (1996) Ethanol metabolite acetic acid as causative agent for type-1 hypersensitivity-like reactions to alcohol beverages. *Clin. Exp. Allergy* 26, 1089–1091.
- Capellini A., Sartorelli E.* (1967) Episodio di intossicazione colectiva da anidride acetica ed acido acetico. *Med. Lavoro* 58, 108–112.
- Carpenter C.P., Smyth H.F. Jr.* (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthalmol* 29, 1363–72.
- Centralny Rejestr Chorób Zawodowych (księga rejestrowa 000123). Biuro Generalnego Inspektora Ochrony Danych Osobowych. Zakład Epidemiologii Środowiskowej. Łódź, IMP 2010.
- Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a Committee of the Health Council of the Netherlands (NDL), (2004). Acetic acid. Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits, The Hague.
- DeCeurritz J.C., Micillino J.C., Bonnet P., Guenier J.P.* (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol. Lett.* 9 (2), 137–143.
- Devos M., Patte F., Rouault J., Laffort P., Van Gemert L.J.* (1990) Standardized human olfactory thresholds. IRL Press, Oxford.
- Ernstgard L., Iregren A., Sjogren B., Johanson G.* (2006) Acute effects of exposure to vapours of acetic acid in humans. *Toxicol. Lett.* 165, 22–30.
- Elias P.S.* (1987) The public's response to decontamination. [Red.] F.J.M. Smulders. Elimination of pathogenic organisms from meat and poultry, Amsterdam, Elsevier, 345–361. Reported in Food Preservation techniques. Edit by P. Zeuthen and L. Borg-Sorensen. Woodhead Publishing, 2003.
- EPA (1992a) USA environmental protection agency. Initial Submission. Skin irritation in rabbits after application of 100% glacial acetic acid with cover letter dated 081792. EPA/OTS Doc. #88-920007561. Washington, DC. U.S. EPA, Office of Toxic Substances.
- EPA (1992b) USA environmental protection agency. Initial submission. Skin irritation in rabbits after application of 60% glacial acetic acid with cover letter dated 072392. EPA/OTS Doc. #88-920008169. Washington, DC. U.S. EPA, Office of Toxic Substances.
- EPA (1992c) USA environmental Protection Agency. Initial submission. Skin irritation in rabbits after application of 70% glacial acetic acid with cover letter dated 081792. EPA/OTS Doc. #88-920007562. Washington, DC. U.S. EPA, Office of Toxic Substances.
- EPA/Office of pollution prevention and toxics (2003) High Production Volume (HPV). Challenge Program's Robust summaries and Test Plans. Acetic acid and Salts [available 9.02.2004 from: <http://www.epa.gov/hpv/pubs/hpvrstp.htm>].

- EPA/Office of pollution prevention and toxics (2010) High Production Volume (HPV). Challenge program's Robust summaries and Test Plans [http://www.epa.gov/chemrtk].
- ESIS, European Chemical Substances Information System (2011) Baza danych Institute of Health and Consumer Protection (Europejskie Biuro Chemikaliów) [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/].
- FAO (1974) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Antimicrobials. Acetic acid and its potassium and sodium salts. [In:] Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. Geneva, Switzerland. WHO 31–3 (WHO Techn. Rep. Ser. No. 539, FAO Nutr. Meetings Rep. Ser. No 53A).
- Federal Register (2010) The daily journal of the United States Government. Acetic acid. Exemption from the Requirement of a Tolerance. EPA, 2010
- Gagnaire F., Marignac B., Hecht G., Héry M. (2001) Sensory irritation of acetic Acid, hydrogen peroxide, peroxyacetic acid and their Mixture in Mice. The Annals of Occupational Hygiene 46, 1, 97–102.
- Geigy Scientific Tables 1. Units of Measurement, Body Fluids, Composition of the Body, Nutrition. 3. Physical Chemistry, Composition of the Blood, Hematology, Somatometric Data. CIBA-GEIGY Limited, Basel, Switzerland 1984.
- GESTIS (2010) Acetic acid. GESTIS International Limit Values 2009.
- Ghiringhelli L., Di Fabio A. (1957) Patologica da acido acetico: osservazioni negli animali da esperimento e nell'uomo. Med. Lav. 48, 559–565.
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2007; 2010).
- Grant W.M. (1986) Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 439.
- Greim H. (1997) Essigsäure. [In:] Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-ärztliche Begründungen von MAK-Werte (Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen). 1st- 25th ed. Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH.
- Griffiths J.A., Wilhelm K.P., Robinson M.K., Wang X.M., McFadden J.M., York M., Basketter D.A. (1997) Interlaboratory evaluation of human patch test for the identification of skin irritation potential/hazard. Food Chem. Toxicol. 35, 255–260.
- Hakenbeck H., Zimmermann K., Kiehl U., Nitzsche M. (1984) Poisoning with 80% acetic acid. Z. Urol. Nephrol. 77(5), 311–4.
- Henschler D. (1973) Toxikologisch-Arbeitsmedizinische Begründungen von MAKWerte (Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen), 20. Lieferung, Essigsäure, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- HVBG, Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (2007) Endbericht zum verbundprojekt "Abgrenzung und Differenzierung irritativer und belästigender Effekte von Gefahrstoffen" (FF228). Final report of the project "Limitation and differentiation of irritative and annoying effects of hazardous substances" (FF228). German, IfADo, Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund [dane niepublikowane, cyt. za MAK 2008].
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2010) Bethesda, National Library of Medicine.
- International Labour Office (1998) Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. 4th edition, volumes 1-4. Geneva, Switzerland, 104.13.
- IUCLID Dataset (2010) Acetic acid. European Commission. European Chemicals Bureau [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis].
- Johansson A.K., Johansson A., Stan V., Ohlson C.G. (2005) Silicone sealers, acetic acid vapours and dental erosion: a work-related risk? Swed Dent. J. 29(2), 61–9.
- Kawamata M., Fujita S., Mayumi T., Sumita S., Omote K., Namiki A. (1994) Acetic acid intoxication by rectal administration. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 32(3), 333–6.
- Katz G.V., Guest D. (1994) Aliphatic carboxylic acids. [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. Toxicology. 4th ed. New York. John Wiley & Sons 3523–3671 (Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, vol. II, Pt E).
- Kern D.G. (1991) Outbreak of the reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid. Am. Rev. Respir. Dis. 144(5), 1058–64.
- Kivity S., Fireman E., Lerman Y. (1994) Late asthmatic response to inhaled glacial acetic acid. Thorax 49, 727–728.
- Kleinbeck S., Juran S., Kiesswetter E. (2009) Sensory irritation during acute exposures to carboxylic acids – A comparison of acetic acid and propionic acid. Toxicol. Lett. 189 [suppl 1_ : S270 (abstrakt)].
- Knapiek R. (2005) Kwas octowy. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. PiMOŚP, 2(44), 11.
- Knowles S.E., Jarrett I.G., Filsell O.H., Ballard F.J. (1974) Production and utilization of acetate in mammals. Biochem. J. 142, 401–411.
- Kopp B., Rist F., Mattler U. (1996) N200 in the flanker task as a neurobehavioral tool for investigating executive control. Psychophysiology 33, 282–294.
- Korkmaz A., Sahiner U., Yurdakök M. (2000) Pediatr Dermatol. Chemical burn caused by topical vinegar application in a newborn infant. 17(1), 34–6.
- Kuniyuki S., Oonishi H. (1997) Chemical burn from acetic acid with deep ulceration. Contact Dermatitis 36, 169–170.
- Leung H.W., Paustenbach D.J. (1990) Organic acids and bases: review of toxicological studies. Am. J. Ind. Med. 18, 717–735.
- Lewis R.J. (1996) Sax's dangerous properties of industrial materials. 9th ed., vol. 1-3. New York, NY, Van Nostrand Reinhold, 12.
- Lundberg P. (1988) Scientific basis for Swedish Occupational Standards IX. Concesus report for acetic acid. Arbete och Haelsa, Solna, Sweden.
- Mackison F.W. i in. (1981) Occupational Health Guidelines for Chemical Hazards NIOSH Publication 81-123. Washington DC, US Government Printing Office.
- MAK (2008) DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft.

- Maurer J., Parker R. (2000) Microscopic Changes with Acetic Acid and Sodium Hydroxide in the Rabbit Low-Volume Eye Test. *Toxicol. Pathol.* 28(5), 679–687.
- C. Maxwell Shafto C. (1950) Two cases of acetic acid burns of the cornea. *Br. J. Ophthalmol.* September 34(9), 559–562.
- Mollet P. (1976) Lack of proof of induction of somatic recombination and mutation in *Drosophila* by methyl-2-benzimid-azote carbamate, dimethyl sulfoxide and acetic acid. *Mutat. Res.* 40, 383–388.
- Nixon G.A., Tyson C.A., Wertz W.C. (1975) Interspecies comparisons of skin irritancy. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31, 481–490.
- Palczyński C., Krawczyk-Szulc P. (2009) Zawodowa astma niealergiczna. Zespół reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych, astma wywołana przez czynniki drażniące. *Alergia* 1, 23–26.
- Parmeggiani L., Sassi C. (1954) Sui danni per la salute provocati dall'acido acetico nella produzione degli acetati di cellulosa. *Med. Lav.* 45, 319–23.
- Pryor P. (1998) Health Hazard Evaluation. NuTech Corporation, Denver, Co. HETA-84-401-1784, 1987. [In:] NIOSH Health Hazard Evaluation 1981-1989 CD-ROM. DHHS (NIOSH) Pub. No 98-138. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati OH [cyt. za ACGIH].
- Przybilla B., Ring J. (1983) Anaphylactic reactions are based on an immediate type allergy to acetic acid, the main metabolite of ethyl alcohol. *Lancet* 1(26), 483.
- Rajan K.G., Davies B.H. (1989) Reversible airways obstruction and interstitial pneumonitis due to acetic acid. *Br. J. Ind. Med.* January 46(1), 67–68.
- Rotstein J.B., Slaga T.J. (1988) Acetic acid, a potent agent of tumor progression in the multistage mouse skin model for chemical carcinogenesis. *Cancer Lett* 42, 87–90.
- Roudabush R.L., Terhaar C.J., Fassett D.W. i in. (1965) Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 7, 559–65.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 29.11.2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833 ze zm.
- RTECS (2010) Registry of toxic effects of chemical substances. Acrylic acid. Cincinnati, National Institutes for Occupational Safety and Health.
- Ruth J.H. (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47, A142–A151.
- Sangüesa Molina J.R., Macía Heras M.L. (1999) Acute oliguric kidney failure secondary to acetic acid poisoning. *An Med. Interna* 16(9), 461–2.
- Savina V.P., Anisimov B.V. (1987) Changes in functional parameters of animal during long-term inhalation of acetic acid. *Moscow Kosmicheskaya Biologija I Aviakosmicheskaja Meditsina* 21(4) [cyt. za ACGIH].
- Savina V.P., Anisimov B.V. (1988) Effects of long-term inhalation of acetic acid vapour on some functional parameters of man. *Moscow Kosmicheskaya Biologija I Aviakosmicheskaja Meditsina* 22(1). Govt. reports Announcements & Index (GRA&I), 22 [cyt. za ACGIH].
- Schardijn G.H., Kastelein J.J., Statius van Eps L.W. (1989) Kidney tubule dysfunction caused by acetic acid. *Ned Tijdschr Geneesk.* Mar 18, 133(11), 556–9. [Erratum W:] *Ned Tijdschr Geneesk* 1989 Apr 15;133(15):800.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2010) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for acetic acid. SCOEL/SUM/98, July 2010.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2012) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for acetic acid. SCOEL/SUM/98, June 2012.
- Sergeeva E.P., Shchebina A.A., Demina L.M., Veselov S.A., and Demin A.A. (2001) Hemodialysis in the treatment of severe poisoning with acetic acid. *Klinicheskaja meditsina* 79(9), 53.
- Shusterman D. (2005) Seasonal allergic rhinitic and normal subjects respond differentially to nasal provocation with acetic acid vapor. *Inhalation Toxicology* 17(3), 147–52.
- Simoneau C., Pouteau E., Maugeais P., Marks L., Ranganathan S., Champ M., Krempf M. (1994) Measurement of whole body acetate turnover in healthy subjects with stable isotopes. *Biol. Mass. Spectrom.* 23, 430–433.
- Sittig M. (1981) Handbook of toxic and hazardous chemicals. Park Ridge, NJ, Noyes Data Corporation 20–21.
- Slaga T.J., Bowden G.T., Boutwell R.K. (1975) Acetic acid, a potent stimulator of mouse epidermal macromolecular synthesis and hyperplasia but with weak tumor-promoting ability. *J. Natl. Cancer. Inst.* 55, 983–987.
- Stanek J., Symanowicz P.T., Olsen J.E., Gianutsos G., Morris J.B. (2001) Sensorynerve-mediated nasal vasodilatory response to inspired acetaldehyde and acetic acid vapors. *Inhal. Toxicol.* 13, 807–822.
- Smyth H.F. Jr, Carpenter C.P., Weil C.S. (1949) Range-finding toxicity data, list III. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31, 60–2.
- Smyth H.F. Jr Carpenter C.P., Weil C.S. (1951) Range-finding toxicity data: list IV. *Arch. Ind. Hyg.* 4, 199–22.
- Smyth H.F. Jr (1956) Improved communications. Hygienic standard for daily inhalation. *Am. Ind. Hyg. Assoc.* 17, 129–85.
- Tibballs J., Cathie R., Buist M., Shimizu K., Stokes K., Millar J. (2006) Upper airway obstruction caused by ingestion of concentrated acetic acid. *Anaesth. Intensive Care* 34, 379–381.
- The Merck Index (1996) [Red.] S. Budavari. An encyclopedia of chemicals, drugs and biological. Whitehouse Station, NJ, Merck and Co., Inc. 274.
- The Merck Index (2001) [Red.] M.J. O'Neil. An Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13th ed., Whitehouse Station, NJ, Merck and Co., Inc., 12.

- van Thriel C., Kiesswetter E., Schaper M., Blaszkewicz M., Golka K., Seeber A. (2005) An integrative approach considering acute symptoms and intensity ratings of chemosensory sensations during experimental exposures. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 19, 589–598.
- van Thriel C., Schaper M., Kiesswetter E., Kleinbeck S., Juran S., Blaszkewicz M., Fricke H.H., Altmann L., Berresheim H., Brüning T. (2006) From chemosensory thresholds to whole body exposures – experimental approaches evaluating chemosensory effects of chemicals. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 79, 308–321.
- Vernon E.H., MacEwen J.D., Haun C.C. (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 42, 417–23.
- Vigliani E.C., Zurlo N. (1955) Erfahrungen der Clinica del Lavoro mit einigen maximalen Arbeitskonzentrationen (MAK) von Industriegiften. *Arch. Geberpathol Gewerbehyg* 13, 528–534.
- Verschuere K. (1983) *Handbook of Environmental Data of Organic Chemicals*. 2nd ed. New York, NY. Van Nostrand Reinhold Co. 1983., 146.
- von Oettingen (1960) The aliphatic acids and their esters. Toxicity and potential dangers. *Arch. Ind. Health* 21(1), 28–32.
- Wantke F., Hemmer W., Gotz M., Jarisch R. (1997) Adverse reactions to alcoholic beverages: a diagnostic guideline. *Clin. Exp. Allergy* 27, 343.
- WHO (1967) Food Additive Series 64. Acetic acid [Available from, as of February 9, 2004: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/40abcj37.htm>].
- Zeiger E., Anderson B, Haworth S. i in. (1992) Salmonella mutagenicity test. V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen* 19 (suppl 21), 2–141.
- Zimmermann P., Fimm B. (1994) La batterie de tests d'évaluation de l'attention – T.E.A. *Cahiers de la SBLU*, 2002, 11, 37–42 [<http://www.code.ucl.ac.be/sblu/tests/tea.htm>].
- Zuskin E., Mustajbegovic J., Schachter E.N., Pavicic D., Budak A. (1997) A follow-up study of respiratory function in workers exposed to acid aerosols in a food-processing industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 70(6), 413–8.