

Akrylonitryl

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

Acrylonitrile

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

mgr inż. KATARZYNA KONIECZKO

<https://orcid.org/0000-0001-7878-5248>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, Łódź

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS	1 mg/m ³
NDSch	3 mg/m ³
NDSP	nie ustalono
DSB	60 µg <i>N</i> -(2-cyanoetylo)waliny (CEV)/l we krwi pobranej po co najmniej 3 miesiącach narażenia
Carc. 1B	substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B
A	substancja uczulająca
I	substancja drażniąca
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 3-5.10.2018 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 17.09.2020 r.

Streszczenie

Akrylonitryl jest wysoce łatwopalną, lotną, bezbarwną lub bladożółtą, przezroczystą cieczą o nieprzyjemnym zapachu. Związek jest bardzo reaktywny chemicznie, niestabilizowany ulega spontanicznej polimeryzacji. Jest głównie stosowany jako surowiec do produkcji włókien i tworzyw sztucznych. Akrylonitryl działa toksycznie (w warunkach narażenia przewlekłego działa szkodliwie na układ nerwowy), drażniąco i uczulająco. Jest zaklasyfikowany do kategorii zagrożenia 1B czynników rakotwórczych (na podstawie wyników badań na zwierzętach; w dostępnym piśmiennictwie i bazach danych brak informacji na temat wyników badań epidemiologicznych). Proponując wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) akrylonitrylu wyznaczono na ilościowym szacowaniu ryzyka nowotworów OUN u szczurów, narażanych inhalacyjnie. Zaproponowano przyjęcie wartości NDS akrylonitrylu w powietrzu środowiska pracy na poziomie 1 mg/m³, przy której dodatkowe ryzyko nowotworu OUN (przy

¹ Wartości NDS i NDSch akrylonitrylu zostały w dniu 17.09.2020 r. przyjęte na 96. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i przedłożone ministrowi właściwemu do spraw pracy (wniosek nr 111) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Opracowano na podstawie wyników IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, sfinansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordinator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

założeniu 40-letniego okresu aktywności zawodowej) wynosi $2,2 \cdot 10^{-4} \div 6,2 \cdot 10^{-4}$. Aby ograniczyć możliwość wystąpienia stężeń pikowych zaproponowano przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) akrylonitrylu na poziomie $3 \cdot \text{NDS}$, tj. 3 mg/m^3 . Jako wartość DSB zaproponowano $60 \mu\text{g/l}$ (2-cyanoetylo)waliny (CEV) we krwi pobranej po 3 miesiącach narażenia. Ze względu na działanie rakotwórcze, drażniące, uczulające oraz wchłanianie akrylonitrylu przez skórę substancję oznakowano literami: „Carc. 1B” – substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B, „A” – substancja uczulająca, „I” – substancja drażniąca oraz „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową. Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: akrylonitryl, toksyczność, środowisko pracy, narażenie zawodowe, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

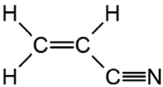
Acrylonitrile is a highly flammable, volatile, colorless or pale yellow transparent liquid with a pungent odor. It is chemically very reactive and undergoes spontaneous polymerization. It is mainly used in the production of artificial fibers and plastics. Acrylonitrile is toxic (harmful to nervous system during chronic exposure), irritating and sensitizing. It is classified as a carcinogen category 1B based on animal studies (no evidence from epidemiological studies). The proposed TLV value for acrylonitrile was based on a quantitative risk assessment of CNS tumors in rats exposed by inhalation. The MAC value of 1 mg/m^3 has been proposed, at which the additional risk of CNS cancer, assuming a 40-year period of occupation, is $2.2 \cdot 10^{-4} - 6.2 \cdot 10^{-4}$. To prevent peak concentrations, the STEL value of 3 mg/m^3 has been proposed. The BLV value was proposed at $60 \mu\text{g/l}$ (2-cyanoethyl)valine (CEV) in blood collected after 3 months of exposure. Due to its carcinogenic, irritating, sensitizing effects and absorption of acrylonitrile through the skin, it should be labeled: Carc. 1B (carcinogenicity category 1B); A (sensitizing substance); I (irritant) and „skin” (skin absorption may be just as important as inhalation). This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: acrylonitrile, toxicity, working environment, occupational exposure, OEL, MAC, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka akrylonitrylu (ChemIDplus Lite 2018; HSDB 2018):

- | | |
|---------------------|---|
| - wzór sumaryczny | $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}$ |
| - wzór strukturalny |  |
| - nazwa chemiczna | akrylonitryl |
| - numer CAS | 107-13-1 |
| - numer WE | 203-466-5 |
| - numer indeksowy | 608-003-00-4 |
| - synonimy: | nitryl kwasu akrylowego; prop-2-enonitryl; cyjanek winylu; cyjanoeten. |

Akrylonitryl znajduje się w wykazie zharmonizowanej klasyfikacji i oznakowania substancji stwarzających zagrożenie w załączniku VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2006 r. Związek został zaklasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia H350 „Może powodować raka” (Rozporządzenie Ministra Zdrowia... 2012). Ze względu na zagrożenia dla zdrowia akrylonitryl został zaklasyfikowany także do następujących klas i kategorii zagrożenia:

- toksyczność ostra kategorii zagrożenia 3 z przypisanymi zwrotami: H301 „Działa toksycznie po połknięciu”, H311 „Działa toksycznie w kontakcie ze skórą” i H331 „Działa toksycznie w następstwie wdychania”,
- działanie uczulające na skórę z przypisanym zwrotem H317 „Może powodować reakcję alergiczną skóry”,
- działanie drażniące na skórę z przypisanym zwrotem H315 „Działa drażniąco na skórę”,
- poważne uszkodzenie oczu z przypisanym zwrotem H318 „Powoduje poważne uszkodzenie oczu”,
- działanie toksyczne na narządy docelowe z przypisanym zwrotem H335 „Może powodować podrażnienie dróg oddechowych”.

Ze względu na właściwości fizyczne i chemiczne akrylonitryl został również zaklasyfikowany jako ciecz łatwopalna kategorii zagrożenia 2 (H225 „Wysoce łatwopalna ciecz i pary”), a ze względu na zagrożenia dla środowiska jako substancja stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego kategorii przewlekłej 2 z przypisanym zwrotem H411 „Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki”.

Zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie akrylonitrylu zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1.

Klasyfikacja i oznakowanie akrylonitrylu wg kryteriów rozporządzenia CLP (tabela 3.1 załącznika VI do rozporządzenia WE nr 1272/2008 z późn. zm.)

Numer indeksowy	Nazwa chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie				Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia			
608-003-00-4	akrylonitryl; cyjanek winylu; nityl kwasu akrylowego	203-466-5	107-13-1	Flam. Liq. 2 Carc. 1B Acute Tox. 3* Acute Tox. 3* Acute Tox. 3* STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Eye Dam. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 2	H225 H350 H331 H311 H301 H335 H315 H318 H317 H411	GHS02 GHS05 GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H225 H350 H331 H311 H301 H335 H315 H318 H317 H411			D	

Objaśnienia:

Flam. Liq. 2 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria zagrożenia 2.
 Carc. 1B – rakotwórczość, kategoria zagrożenia 1B.
 Acute Tox. 3 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 3.
 STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3.
 Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.
 Eye Dam. 1 – poważne uszkodzenie oczu, kategoria zagrożenia 1.
 Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.
 Aquatic Chronic 2 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, toksyczność przewlekła, kategoria zagrożenia 2.

Zwroty wskazujące rodzaj zagrożenia:

H225 – wysoce łatwopalna ciecz i para.

H350 – może powodować raka.

H331 – działa toksycznie w następstwie wdychania.

H311 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą.

H301 – działa toksycznie po połknięciu.

H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

H315 – działa drażniąco na skórę.

H318 – powoduje poważne uszkodzenie oczu.

H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.

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

Piktogramy:



GHS02

GHS05

GHS06

GHS08

GHS09

Hasła ostrzegawcze:

Dgr – niebezpieczeństwo.

D – niektóre substancje, które są podatne na spontaniczną polimeryzację lub rozkład, są na ogół wprowadzane do obrotu w formie stabilizowanej. W tej własnej formie są one wymienione w części 3 załącznika VI do rozporządzenia (WE) nr 1272/2008. Substancje takie są czasem wprowadzane do obrotu w formie niestabilizowanej. W takim przypadku dostawca wprowadzający taką substancję do obrotu musi umieścić na etykiecie nazwę substancji z następującym po niej wyrazem „niestabilizowany” (lub „niestabilizowana”).

* – minimum klasyfikacji.

Właściwości fizykochemiczne

Akrylonitryl jest bezbarwną lub bladożółtą, przezroczystą cieczą o nieprzyjemnym zapachu, określanym jako cebulowo-czosnkowy. Rozpuszcza się w wodzie, w rozpuszczalnikach organicznych zarówno polarnych, jak i niepolarnych (tj. w następujących związkach: propan-2-ol, etanol, aceton, eter dietylowy, octan etylu, benzen, toluen, ksylen, tetrachlorometan, eter naftowy) oraz w ciekłym ditlenku węgla. Akrylonitryl jest wysoce łatwopalny, jego pary tworzą palne i wybuchowe mieszaniny z powietrzem, a podczas spalania powstają cyjanowodór oraz tlenki azotu. W kontakcie akrylonitrylu z wilgocią wydziela się cyjanowodór.

Obecność wiązań wielokrotnych w cząsteczce powoduje, że akrylonitryl jest bardzo reaktywny chemicznie. Ulega spontanicznej polimeryzacji szczególnie w podwyższonej temperaturze lub pod wpływem światła w obecności: metali i ich związków, zasad oraz innych zanieczyszczeń. Wybuchowo reaguje m.in. z: mocnymi zasadami i kwasami, silnymi utleniaczami, bromem, chlorem, miedzią i jej stopami, 2-aminoetanolem i glinem. Ulega addycji do substancji o charakterze nukleofilowym (tzw. reakcja cyjanoetylenowania). Podczas magazynowania akrylonitryl musi być stabilizowany za pomocą np.: hydrochinonu, fenoli czy wody amoniakalnej.

Właściwości fizykochemiczne akrylonitrylu (ChemIDplus... 2018; GESTIS Substance Database 2018; HSDB 2018; IARC 1999; RAC 2018):

- masa cząsteczkowa 53,06
- temperatura topnienia -83,5 °C
- temperatura wrzenia 77,3 °C
- temperatura zapłonu -5 °C (zamknięty tygiel); 0 °C (otwarty tygiel)
- temperatura samozapłonu 481 °C
- granice wybuchowości 3 ÷ 17%
- gęstość (w temp. 25 °C) 0,8 g/cm³
- gęstość par (powietrze = 1) 1,83

- prężność par: 117 hPa (w temp. 20 °C); 145 hPa (w temp. 25 °C); 182 hPa (w temp. 30 °C); 274 hPa (w temp. 40 °C); 400 hPa (w temp. 50 °C)
- szybkość parowania (octanu butylu = 1) 1,8
- lepkość dynamiczna (w temp. 25 °C) 0,34 mPa · s
- rozpuszczalność w wodzie 73 g/l w temp. 25 °C
- współczynnik podziału oktanol-woda log Kow (w temp. 25 °C) 0,25
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C): 1 ppm ≈ 2,2 mg/m³; 1 mg/m³ ≈ 0,45 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Otrzymywanie

Akrylonitryl nie występuje w środowisku naturalnym. Głównym źródłem tej substancji w powietrzu atmosferycznym jest przemysł chemiczny. W sąsiedztwie fabryk produkujących akrylamid zwykle jego stężenia nie przekraczały 0,01 mg/m³, ale w niektórych przypadkach stwierdzano nawet stężenia na poziomie 0,1 mg/m³ akrylonitrylu. Z kolei w powietrzu wewnątrz pomieszczeń źródłem akrylonitrylu jest dym tytoniowy (ATSDR 1990; Pałaszewska-Tkacz i in. 2013).

Akrylonitryl zsyntetyzowano w 1893 r. w reakcji dehydratacji akrylamidu lub cyjanohydryny etylenowej (1-hydroksyetanonitrylu) za pomocą pentatlenku difosforu (IARC 1999), a produkcję na skalę przemysłową rozpoczęto w 1940 r. Obecnie na skalę przemysłową akrylonitryl otrzymuje się przez katalityczne utleniające aminowanie

propenu w temp. $400 \div 510$ °C i pod ciśnieniem $50 \div 200$ kP tzw. metodą Sohio. Związek można również otrzymać przez addycję cyjanowodoru do tlenku etylenu, a następnie katalityczną dehydratację cyjanohydryny etylenowej lub w reakcji addycji cyjanowodoru do acetyleny (HSDB 2018; IARC 1999; RAC 2018).

Zastosowanie

W przemyśle akrylonitryl jest stosowany prawie wyłącznie jako monomer lub produkt pośredni w syntezie chemicznej. Najważniejsze zastosowania akrylonitrylu w państwach Unii Europejskiej (RAC 2018):

- produkcja włókien akrylowych i modakrylowych,
- produkcja kopolimerowych żywic ABS (akrylonitryl-butadien-styren) i SAN (styren-akrylonitryl),
- produkcja gum nitrylowych (jako monomer),
- synteza organiczna – głównie produkcja akrylamidu i adypinonitrylu,
- jako odczynnik w laboratoriach.

W państwach Unii Europejskiej do produkcji włókien akrylowych i modakrylowych jest zużywane prawie 50% rocznej produkcji akrylonitrylu (wynoszącej 750 tys. ton), a do produkcji ABS i SAN – 24%.

W XX wieku akrylonitryl był stosowany do fumigacji urządzeń piekarniczych i młynów oraz tytoniu. Obecnie nie jest dopuszczony do takich zastosowań (IARC 1999).

W Polsce akrylonitryl był stosowany przede wszystkim do produkcji włókien akrylowych pod nazwą anilana. W latach 70. i 80. XX wieku w Polsce produkowano średnio 10 tys. ton anilany rocznie, ale już w latach 90. XX wieku roczna produkcja zmniejszyła się do 3 tys. ton (Pałaszewska-Tkacz i in. 2013).

Należy podkreślić, że akrylonitryl (ze względu na klasyfikację jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B) podlega ograniczeniom zgodnie z załącznikiem XVII Rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 (REACH) i nie może być wprowadzany do obrotu dla konsumentów ani w postaci własnej, ani jako składnik mieszanin, jeżeli jego zawartość jest większa lub równa 0,1% m/m.

Narażenie zawodowe

Akrylonitryl zarejestrowało w Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA) ponad 100 producentów i importerów. Roczna produkcja akrylonitrylu w państwach Unii Europejskiej wynosi 750 tys. ton. W warunkach zawodowych narażenie na akrylonitryl może występować podczas produkcji substancji oraz produkcji i przetwarzania tworzyw sztucznych. Produkcja akrylonitrylu jest prowadzona w systemach zamkniętych, co znacznie zmniejsza poziom narażenia pracowników, natomiast całkowita hermetyzacja procesów wytwarzania i przetwarzania tworzyw sztucznych nie jest technicznie możliwa (ECHA 2018; RAC 2018). W opracowanym przez RIVM (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Środowiska w Holandii, *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu*) rankingu, uwzględniającym częstość występowania substancji rakotwórczych i liczbę osób narażonych w państwach Unii Europejskiej, akrylonitryl znajduje się na 2. miejscu (wyżej w rankingu jest tylko benzen), a w rankingu TOP50, uwzględniającym substancje rakotwórcze o największej liczbie narażonych osób w Polsce – jest na 21. miejscu (Puts, ter Burg 2015).

W Polsce narażenie na akrylonitryl było poważnym problemem higienicznym jeszcze w latach 80. XX wieku. W fabryce produkującej akrylonitryl i włókna akrylowe (anilanę) średnie stężenie akrylonitrylu w powietrzu pomieszczeń produkcyjnych mierzone w latach 1968-1971 wahało się w granicach $0,5 \div 48$ mg/m³ (Rogaczewska 1975), a w latach 1981-1984 w granicach $1 \div 32$ mg/m³ (Piekarska i in. 1997).

W ostatnich kilkunastu latach akrylonitryl był zgłaszany corocznie do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w Środowisku Pracy prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi. W latach 2005-2018 akrylonitryl zgłaszało 21 \div 32 zakładów pracy z ok. 10 województw, liczba narażonych pracowników prawie we wszystkich latach przekraczała 500, a w 2018 r. zgłoszono 1 246 osób (tab. 2.). Większość zgłoszonych zakładów pracy stanowiły uczelnie wyższe oraz instytuty i przedsiębiorstwa naukowe oraz badawczo-rozwojowe, w których narażenie występowało na stanowiskach pracy o charakterze laboratoryjnym, ale przykładowo

w 2016 r. do rejestru zgłoszono także: 9 zakładów produkujących wyroby z tworzyw sztucznych i gumy, 2 zakłady farmaceutyczne oraz 1 zakład chemiczny, w których łącznie ok. 460 osób było zatrudnionych na stanowiskach produkcyjnych. Największe stężenia akrylonitrylu wynoszące $0,78 \div 1,45 \text{ mg/m}^3$ zmierzono w zakładzie chemicznym na stanowisku aparaturowego, na którym było zatrudnionych 10 osób. W zakładzie produkującym wyposażenie samochodów na stanowisku ustawiacza form wtryskowych (50 zatrudnionych osób) odnotowano stężenia akrylonitrylu $0,07 \div 0,5 \text{ mg/m}^3$. Na pozostałych stanowiskach pracy, na których przeprowadzono pomiary, stężenia akrylonitrylu nie przekraczały $0,1 \text{ mg/m}^3$ (IMP 2018).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Głównego Inspektora Sanitarnego akrylonitryl występował w zakładach pracy należących do następujących działów gospodarki (GIS 2018):

- PKD 20 – produkcja chemikaliów i wyrobów chemicznych,
- PKD 22 – produkcja wyrobów z gumy i tworzyw sztucznych,
- PKD 26 – produkcja komputerów, wyrobów elektronicznych i optycznych,
- PKD 29 – produkcja pojazdów samochodowych, przyczep i naczep, z wyłącze-

- niem motocykli,
- PKD 31 – produkcja mebli.

W zakładach pracy objętych nadzorem inspekcji sanitarnej 259 osób w 2016 r. i 287 w 2017 r. było zatrudnionych na stanowiskach pracy, na których zakres stężeń akrylonitrylu wynosił $> 0,2 \div 1 \text{ mg/m}^3$ ($> 0,1 \text{ NDS} \div 0,5 \text{ NDS}$), w tym najwięcej – odpowiednio 136 oraz 123 osoby – w zakładach produkujących chemikalia i wyroby chemiczne (PKD 20). Jeden pracownik w 2016 r. i siedmiu w 2017 r. było zatrudnionych na stanowiskach pracy, na których stężenie akrylonitrylu wynosiło $> 1 \div 2 \text{ mg/m}^3$ ($> 0,5 \text{ NDS} \div \text{NDS}$). Nie odnotowano żadnego przypadku przekroczenia obowiązującej wartości NDS lub wartości chwilowej NDSC (GIS 2018).

Należy podkreślić, że obserwowane w Polsce zmniejszenie stężeń akrylonitrylu na przestrzeni ostatnich 50 lat jest spójne z obserwacjami w innych państwach europejskich – w latach 70. XX wieku w zakładach na terenie UE średni poziom narażenia wynosił ok. 11 mg/m^3 (5 ppm), a na przełomie lat 80. i 90. XX wieku zmniejszył się do zakresu $< 0,26 \div 1,08 \text{ mg/m}^3$ ($< 0,12 \div 0,49 \text{ ppm}$), (EU RAR 2004).

Tabela 2.

Narażenie zawodowe na akrylonitryl w zakładach pracy w Polsce w latach 2005-2018 na podstawie Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w Środowisku Pracy

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet		Liczba osób narażonych ogółem
				ogółem	w wieku do 45 lat	
2005	11	23	224	240	bd.	464
2006	9	21	233	285	bd.	518
2007	10	26	224	631	bd.	855
2008	11	25	199	356	bd.	555
2009	10	29	319	477	bd.	796
2010	10	24	240	354	bd.	594
2011	10	28	324	492	bd.	816
2012	7	21	236	438	246	674
2013	9	26	362	421	272	783
2014	9	26	346	342	195	688
2015	10	26	387	337	229	724
2016	10	29	374	530	310	904
2017	9	31	297	239	139	536
2018	9	32	723	523	376	1246

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Działanie ostre i przedłużone

U 6 ochotników narażanych jednorazowo na akrylonitryl o stężeniu $5 \div 10 \text{ mg/m}^3$ przez 8 h nie obserwowano działania drażniącego związku na drogi oddechowe ani innych objawów szkodliwego działania substancji (Babanov i in. 1959; Jakubowski i in. 1987).

Chen i in. (1999) przeanalizowali 144 przypadki (135 mężczyzn i 9 kobiet w wieku $18 \div 53$ lat) ostrych zatruc zawodowych akrylonitrylem w latach 1977-1994 w zakładach pracy w Chinach. Ponieważ opisane przypadki były skutkiem wypadków lub awarii nie było dostępnych pomiarów rzeczywistych stężeń, na które byli narażeni pracownicy w momencie zatrucia, natomiast autorzy dokonali oszacowania możliwych stężeń w momencie wypadku lub awarii. Zakwalifikowano 60 osób jako pojedyncze przypadki zatruc wskutek: wycieków podczas produkcji akrylonitrylu, prac związanych z załadunkiem lub rozładunkiem substancji oraz napraw instalacji – na podstawie symulacji przeprowadzonej w miejscach wypadków oszacowano, że stężenia akrylonitrylu mogły wynosić $40 \div 560 \text{ mg/m}^3$. Pozostałe 84 przypadki zaliczono do zatruc zbiorowych podczas dużych awarii przemysłowych – pomiary przeprowadzone w miejscach awarii po ok. 5 h wykazały stężenia akrylonitrylu $79 \div 105 \text{ mg/m}^3$, w związku z czym oszacowano, że w momencie awarii stężenia przekraczały $1\,000 \text{ mg/m}^3$. Objawy zatrucia były opóźnione zwłaszcza przy stężeniach do 100 mg/m^3 i występowały po $1 \div 6$ h od zatrucia. Przy większych stężeniach ($> 100 \text{ mg/m}^3$) pojawiały się już po $15 \text{ min} \div 1$ h. Kliniczne objawy obejmowały: uczucie osłabienia, bóle i zawroty głowy, ściskające bóle w klatce piersiowej (u 100% zatrutych osób), nudności, wymioty, bóle brzucha, duszność, uczucie suchości w gardle i przekrwienie gardła, omdlenia, nadmierną potliwość, niestabilne kolano (ang. *hyperactive knee jerk*, u $50 \div 95\%$), drętwienie kończyn, drgawki, przyspieszenie akcji serca (u $25 \div 40\%$), zmiany w zapisie EKG, podwyższone lub obniżone ciśnienie krwi, kaszel, chrypkę, trudności

w oddychaniu, powiększenie wątroby i śledziona, śpiączkę (u $5 \div 25\%$). U 66 osób stwierdzono krótkotrwałą leukocytozę ($\text{WBC} > 10 \cdot 10^9/\text{L}$), u 30/90 zbadanych osób zaobserwowano 50-procentowe zmniejszenie stężenia glutationu we krwi oraz u 89/96 osób zwiększenie stężenia rodanek w moczu – zmiany te ustępowały po $2 \div 5$ dniach leczenia. Ponadto u 7 osób stwierdzono 2- \div 3-krotny wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) oraz cholinilglicyny (CG) – zmiany ustąpiły po kilkunastu dniach. Autorzy podkreślili, że objawy ze strony OUN występowały bez względu na stężenie i czas narażenia na akrylonitryl, objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego występowały wyłącznie przy ciężkich zatruciach, natomiast zaburzenia funkcji wątroby obserwowano przy stosunkowo mniejszych stężeniach akrylonitrylu ($40 \div 105 \text{ mg/m}^3$), ale przy dłuższym czasie narażenia ($3 \div 6$ h), (Chen i in. 1999).

Thier i in. (2000) opisali 8 przypadków zawodowego zatrucia akrylonitrylem. Bez względu na drogę narażenia (5 osób zatruto się drogą inhalacyjną, 3 osoby w wyniku kontaktu ze skórą) obserwowano te same objawy: bóle i zawroty głowy, wymioty, podrażnienie oczu i gardła. U wszystkich zatrutych osób obserwowano duże stężenia cyjanków we krwi ($3\,100 \div 4\,300 \text{ mg/l}$) nawet w przypadkach, gdy kliniczne objawy zatrucia były słabo nasilone.

Podobne objawy zatrucia akrylonitrylem były również opisywane w dawnych pracach naukowych zarówno w przypadku narażenia drogą oddechową, jak i kontaktu ze skórą:

- u pracowników zatrudnionych przy oczyszczaniu instalacji do polimeryzacji, narażonych na akrylonitryl o stężeniu $35 \div 219 \text{ mg/m}^3$ przez około $20 \div 45$ min, wystąpiły następujące objawy: bóle głowy, uczucie ściskania w klatce piersiowej, niepokój, nadmierna pobudliwość nerwowa, podrażnienie spojówek, śluzówki nosa oraz gardła i skóry (Wilson i in. 1948),
- u 16 pracowników w wyniku $5 \div 15$ min narażenia inhalacyjnego (nie podano stężeń akrylonitrylu) wystąpiły: nudności,

- wymioty oraz bóle i zawroty głowy (Zeller i in. 1969),
- u 3 z 4 osób narażonych inhalacyjnie na akrylonitryl przez ponad 30 min (nie podano dokładnych stężeń akrylonitrylu, a jedynie informację, że przekroczenia normatywów były stosunkowo niewielkie) wystąpiły takie objawy, jak: podrażnienie oczu, podrażnienie gardła oraz kaszel (Steffens i in. 1998),
 - u 22-letniego chemika (nie wskazano jednoznacznie drogi ani poziomu narażenia) opisano następujące objawy: nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, drgawki, nieskoordynowane ruchy, przekrwienie gardła, powiększenie wątroby; objawy te utrzymywały się przez ok. dobę, a po 4 dniach nie stwierdzono zaburzeń w pracy: nerek, wątroby, serca i układu oddechowego (Sartorelli 1966),
 - u 24-letniego mężczyzny, którego twarz i ciało zostało popryskane akrylonitrylem, po 30 min wystąpiły: zawroty głowy, nudności, wymioty, a następnie halucynacje i drgawki (Vogel, Kirkendall 1984).

We wcześniejszych latach opisano pojedyncze przypadki zatruc śmiertelnych akrylonitrylem podczas stosowania go do fumigacji, ale nie były znane stężenia akrylonitrylu (Davis i in. 1973; Radimer i in. 1974).

Podobne objawy opisywano w badaniu, którym objęto 438 osób narażonych na akrylonitryl wskutek wycieku tej substancji w wyniku katastrofy kolejowej w 2013 r. w Belgii. Pacjenci zgłaszali się do oddziałów ratunkowych w czasie od kilku godzin do 3 dni po katastrofie. Najczęściej zgłaszanymi objawami były: objawy neurofizjologiczne, podrażnienie błon śluzowych gardła oraz oczu, zaburzenia węchu i smaku. W badaniach lekarskich najczęściej stwierdzano: podrażnienie gardła, zmieniony kolor skóry, zmiany osłuchowe w płucach, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. U 2 najciężej zatrutych osób wystąpiły: utrata przytomności, zatrzymanie akcji serca, trudności oddechowe i śpiączka, u 1 z nich stwierdzono cyjanozę (Colenbie i in. 2017).

Działanie drażniące i uczulające na skórę

W kontakcie ze skórą akrylonitryl wykazywał zarówno działanie drażniące, jak i uczulające na skórę. Bezpośredni kontakt akrylonitrylu ze skórą powodował: swędzenie i uczucie pieczenia skóry, rumień, niewielki obrzęk, a po 24 ÷ 72 h pęcherze (Babanov i in. 1957; Dudley, Neal 1942; Hashimoto, Kobayasi 1961; Zeller i in. 1969). Hashimoto i Kobayasi (1961) zaobserwowali, że opisane wcześniej zmiany skórne występują nie tylko w miejscu kontaktu skóry z akrylonitrylem, lecz także na powierzchni skóry niemającej kontaktu z substancją, co wskazuje na działanie uczulające związku. U 5 pracowników zatrudnionych przy produkcji akrylonitrylu stwierdzono zmiany zapalne skóry będące skutkiem działania drażniącego związku, a u kolejnych 5 osób zdiagnozowano alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (Bakker i in. 1991).

Działanie przewlekłe

We wczesnych badaniach radzieckich opisywano subiektywne skargi pracowników narażonych na akrylonitryl przez 1,5 ÷ 10 lat (bóle i zawroty głowy, nudności, osłabienie, zmęczenie, bezsenność, nadmierną pobudliwość, uczucie ściskania w klatce piersiowej i w gardle) oraz takie zmiany obiektywne, jak zmiany w obrazie krwi (głównie niedokrwistość), zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego (bradykardia, tachykardia, nadciśnienie lub zmniejszenie ciśnienia krwi) oraz objawy nieżyty żołądka (Babanov 1959; Szustov, Mavrina 1975; Zotova 1975). Stężenia akrylonitrylu w opisanych badaniach były w zakresie 0,6 ÷ 5 mg/m³. Orusev i in. (1973) opisali przypadki dystonii wegetatywnej i zespołu nerastenicznego w grupie 20 osób narażonych na akrylonitryl o stężeniu 7,5 ÷ 20 mg/m³.

W późniejszych latach badania przekrojowe pracowników narażonych na akrylonitryl przeprowadzono w Japonii i w Chinach (Chen i in. 2000; Kaneko, Omae 1992; Muto i in. 1992; Rongzhu i in. 2005; Sakurai, Kusumoto 1972; Sakurai i in. 1978).

Podsumowanie opisanych badań dotyczących narażenia ludzi na akrylonitryl przedstawiono w tabeli 3. Zgłaszane przez pracowników objawy subiektywne były zbliżone bez względu na czas

i wielkość narażenia. Szkodliwe działanie akrylonitrylu na układ nerwowy w warunkach narażenia zawodowego potwierdziły wyniki testów neurobehawioralnych przeprowadzonych przez Rongzhu i in. (2005). Badania Sakurai i Kusumoto

(1972) oraz Sakurai i in. (1978) wskazują na to, że takie skutki, jak niedokrwistość i uszkodzenie wątroby występowały w większych stężeniach niż opisane w publikacjach radzieckich.

Tabela 3.

Skutki obserwowane u ludzi po narażeniu na akrylonitryl

Badana populacja	Czas narażenia	Stężenie	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
572 pracowników z 5 zakładów produkujących włókna akrylowe	średnio 10 lat	11 ÷ 44 mg/m ³	niedokrwistość, żółtaczka miąższowa, wzrost stężenia urubilinogenu i bilirubiny w moczu, obecność białka i cukru w moczu, zapalenie spojówek, hamowanie aktywności cholinesterazy; objawy subiektywne: uczucie zmęczenia, osłabienie, nudności, bezsenność, ból głowy	Sakurai, Kusumoto 1972
Mężczyźni zatrudnieni > 5 lat w 6 zakładach produkujących włókna akrylowe w Japonii, grupa badana (razem) – 102, grupa kontrolna – 62 dodatkowo podział na 3 grupy zakładów wg poziomów narażenia (liczba badanych/liczba osób w kontroli): A (2 zakłady): 31/22, B (3 zakłady): 53/30, C (1 zakład): 18/10	średnio: A: 10,3 lat, B: 10,6 lat, C: 12,6 lat	średnia arytmetyczna oraz mediana z wyników pomiarów: A: 4,6 i < 2,2 mg/m ³ , B: 16,3 i 2,2 mg/m ³ , C: 31 i 11,2 mg/m ³	w badaniach lekarskich odnotowano zwiększenie częstości występowania w stosunku do kontroli przekrwienia spojówek i gardła oraz powiększenia wątroby zarówno w poszczególnych grupach zakładów, jak i w całej grupie osób narażonych (zmiany nie były istotne statystycznie); badania krwi nie wykazały istotnych zmian zależnych od dawki	Sakurai i in. 1978
Mężczyźni zatrudnieni w 7 zakładach produkujących włókna akrylowe w Japonii; grupa badana (razem) – 157, grupa kontrolna – 537 dalszy podział na grupy zakładów: wg poziomów narażenia z 1987 r. - podział na 2 grupy (liczba badanych/liczba osób w kontroli): A (4 zakłady): 86/136 B (3 zakłady): 71/401 wg poziomów narażenia z 1976 r. - podział na 3 grupy: a (3 zakłady): 73/200 b (3 zakłady): 50/154 c (1 zakład): 34/183	powyżej 5 lat średnio 17 lat	średnie stężenia w 7 zakładach: TWAC 1,2 mg/m ³ PS 1,4 mg/m ³ zakłady A: TWAC 0,6 mg/m ³ PS 0,4 mg/m ³ zakłady B: TWAC 1,8 mg/m ³ PS 2,5 mg/m ³ zakłady a: TWAC 1,6 mg/m ³ PS 1,6 mg/m ³ zakłady b: TWAC 0,9 mg/m ³ PS 0,7 mg/m ³ zakład c: TWAC 0,8 mg/m ³ PS 1,1 mg/m ³	badania hematologiczne i biochemiczne nie wykazały istotnych statystycznie zmian w porównaniu z kontrolą z wyjątkiem większej aktywności ALAT i ZTT w grupie a (p < 0,05), nie odnotowano istotnych zmian w badaniach: moczu, skóry i okulistycznych, a także w badaniach rentgenowskich płuc; pracownicy narażeni na akrylonitryl częściej zgłaszali objawy subiektywne: pogorszenie pamięci: B* rozdrażnienie: B* zaczernienie spojówek: B* ból oczu lub łzawienie: B* obniżone libido: B*, narażeni razem* pogorszenie ostrości wzroku, zamazany obraz: a*, c* uczucie ciężkości w żołądku: A**, c**, narażeni razem** wysypka lub przebarwienia skóry: b* Uwagi Badanie lekarskie nie potwierdziło istotnych różnic w przypadku objawów związanych z podrażnieniem oczu	Muto i in. 1992

cd. tab. 3.

Badana populacja	Czas narażenia	Stężenie	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
<p>Mężczyźni zatrudnieni w 7 zakładach produkujących włókna akrylowe w Japonii</p> <p>3 grupy w zależności od średniego stężenia (liczba badanych/liczba osób w kontroli): L: 92/108 M: 304/102 H: 108/39 razem: 504/249</p>	<p>średnio: L: 5,6 lat M: 7,0 lat H: 8,6 lat</p>	<p>średnia z pomiarów L: 3,9 mg/m³ M: 15,9 mg/m³ H: 30,3 mg/m³</p>	<p>badanie przekrojowe (kwestionariuszowe) przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza CMI (ang. <i>Cornell Medical Index</i>), (zawierającego łącznie 211 pytań) – w grupach narażonych na akrylonitryl odnotowano zwiększenie częstości występowania takich objawów subiektywnych, jak: uczucie dławienia w gardle, zapchany nos, katar, kaszel, nadmierne pocenie, bóle głowy o różnym nasileniu, osłabienie, ucisk w klatce piersiowej, złe samopoczucie, kłopoty z mówieniem z powodu drętwienia języka, nadmierna wrażliwość, nieśmiałość, podenerwowanie; liczba zapytań dotyczących objawów, na które udzielono odpowiedzi twierdzącej, zwiększała się wraz ze wzrostem stężenia akrylonitrylu – poniżej zestawiono liczbę objawów, które w przynajmniej 2 grupach narażonych wskazało więcej osób niż w kontroli (uwzględniono różnice istotne statystycznie $p < 0,05$ oraz większe o ponad 5% w stosunku do kontroli): L: razem 10 objawów w tym: $p < 0,05$ – 3 objawy > 5% - 7 M: razem 10 objawów w tym: $p < 0,05$ - 8 objawów > 5% - 2 H: razem 14 objawów w tym: $p < 0,05$ - 3 objawy > 5% - 11</p>	<p>Kaneko i Omae 1992</p>
<p>224 pracowników (180 mężczyzn i 44 kobiety) zatrudnionych w zakładach produkujących włókna akrylowe</p> <p>grupa kontrolna: 224 osoby</p>	<p>średnio 13 lat</p>	<p>1 mg/m³</p>	<p>istotny statystycznie wzrost częstości występowania takich objawów subiektywnych, jak: bóle i zawroty głowy, pogorszenie pamięci, ucisk w klatce piersiowej, utrata apetytu; wzrost aktywności γ-glutamylotranspeptydazy (γ-GTP) i (USCN) we krwi</p>	<p>Chen i in. 2000</p>
<p>Pracownicy zakładów produkujących włókna akrylowe, w tym:</p> <p>produkcja monomeru: 81 osób (68 mężczyzn i 16 kobiet)</p> <p>produkcja włókien: 94 osoby (67 mężczyzn i 27 kobiet)</p> <p>grupa kontrolna 174 osoby (130 mężczyzn i 44 kobiety)</p>	<p>produkcja monomeru: – 19 osób: 1 ÷ 10 lat; – 34 osoby: 11 ÷ 20 lat; – 28 osób: > 20 lat</p> <p>produkcja włókien: – 44 osoby - 1 ÷ 10 lat; – 22 osoby - 11 ÷ 20 lat; – 28 osób - > 20 lat</p>	<p>produkcja monomeru: – średnia geometryczna z 390 pomiarów – 0,24 mg/m³ (zakres: 0 ÷ 3,7 mg/m³);</p> <p>produkcja włókien: – średnia geometryczna z 570 pomiarów – 2 mg/m³ (zakres: 0 ÷ 18,3 mg/m³)</p>	<p>w obu narażonych grupach zaobserwowano: negatywne zmiany w teście nastroju (uczucie napięcia, przygnębienie, nasilenie złości, dezorientacja, zmęczenie – u pracowników produkcji monomeru wzrost o 41 ÷ 68%, u pracowników produkcji włókien o 22 ÷ 44% w stosunku do kontroli); niewielkie, ale istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmiany w testach neurobehawioralnych: zwiększenie czasu reakcji, pogorszenie pamięci krótkoterminowej i koncentracji, pogorszenie pamięci wzrokowej, pogorszenie umiejętności motorycznych i szybkości percepcji</p>	<p>Rongzhu i in. 2005</p>

cd. tab. 3.

Badana populacja	Czas narażenia	Stężenie	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
82 pracowników zakładów produkujących ABS narażonych na: akrylonitryl, butadien i styren	82 osoby 21,57 ± 9,17 lat	bd.	u 32 osób (39%) stwierdzono większy poziom cytokeratyny 18 (CK18), charakterystyczny dla stłuszczeniowego zapalenia wątroby (TASH) spowodowanego substancjami toksycznymi; poziomy cytokin prozapalnych TNF α (<i>tumor necrosis factor α</i>), IL-16, IL-8, MCP-1 (<i>monocyte chemotactic protein-1</i>) i PAI-1 (<i>plasminogen activator inhibitor-1</i>) były zwiększone u pracowników z większym poziomem CK18 w porównaniu do osób z prawidłowymi poziomami. Ograniczeniem badania jest brak dalszych badań wątroby w celu potwierdzenia choroby wątroby	Cave i in. 2011

Objaśnienia:

bd. – brak danych.

* – $p < 0,05$.** – $p < 0,01$.

PS – średnie stężenie na podstawie 142 pomiarów indywidualnych.

TWAC – średnie stężenie ważone czasem narażenia.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Działanie akrylonitrylu badano na różnych gatunkach zwierząt laboratoryjnych (myszy, szczury, króliki, świnki morskie, psy) po narażeniu inhalacyjnym oraz po podaniu: dożołądkowym,

dermalnym, dootrzewnowym, dożylnym oraz podskórnym. Badania były w zdecydowanej większości prowadzone przed rokiem 1975. Wartości median dawek (DL₅₀ / CL₅₀) i stężeń letalnych akrylonitrylu przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Wartości median dawek i stężeń letalnych akrylonitrylu dla zwierząt doświadczalnych (RAC 2018)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartości DL ₅₀ / CL ₅₀
Szczur	<i>per os</i>	72 ÷ 186 mg/kg mc.
Mysz		25 ÷ 48 mg/kg mc.
Królik		93 mg/kg mc.
Świnka morska		50 ÷ 85 mg/kg mc.
Szczur	inhalacyjna	470 mg/m ³ /4 h
Mysz		300 mg/m ³ /4 h
Świnka morska		990 mg/m ³ /4 h
Pies		240 mg/m ³ /4 h
Szczur	na skórę	148 ÷ 282 mg/kg mc.
Królik		220 ÷ 226 mg/kg mc.
Świnka morska		260 ÷ 690 mg/kg mc.

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartości DL ₅₀ / CL ₅₀
Szczur Mysz	dootrzewnowa	65 ÷ 100 mg/kg mc. 47 ÷ 50 mg/kg mc.
Królik Świnka morska	dożylna	69 mg/kg mc. 72 mg/kg mc.
Szczur Mysz Świnka morska	podskórna	80 ÷ 96 mg/kg mc. 25 ÷ 50 mg/kg mc. 130 mg/kg mc.

Narzędem krytycznym w warunkach narażenia ostrego na akrylonitryl jest ośrodkowy układ nerwowy. U różnych gatunków zwierząt po narażeniu na letalne dawki lub stężenia akrylonitrylu obserwowano podobne objawy. Opisano 4 fazy działania substancji: natychmiast po podaniu substancji występowało pobudzenie z towarzyszącym łzawieniem, następnie faza uspokojenia z objawami cholinergicznymi (ślinotok, łzawienie, nietrzymanie moczu i defekacja), kolejną fazą była faza konwulsyjna (skurcze kloniczne), a ostatnią fazą porażenia – faza bezruchu poprzedzająca padnięcia zwierząt. Objawy kliniczne wskazywały, że działanie akrylonitrylu było typowe dla cyjanków, prawdopodobnie z powodu rozszczepienia cząsteczki z utworzeniem cyjanowodoru (Benz, Nerland 2005; Ghanayem i in. 1991; Nerland i in. 1989).

W państwach Unii Europejskiej substancja ma zharmonizowaną klasyfikację pod kątem ostrej toksyczności i zaliczono ją do kategorii zagrożenia 3 (jako minimum klasyfikacji), czyli do substancji działających toksycznie: po połknięciu, w kontakcie ze skórą i w następstwie wdychania (Rozporządzenie WE nr 1272/2008).

Działanie drażniące

Działanie na skórę

Aplikacja na ogoloną skórę królika 0,5 ml akrylonitrylu w warunkach okluzyjnych przez 24 h spowodowała u zwierząt rumień i obrzęk (Vernon i in. 1969).

W innym badaniu (na królikach), w przypadku aplikacji substancji tylko przez 15 min, obserwowano wyłącznie obrzęk, natomiast pozostawienie akrylonitrylu na skórze przez 20 h powodowało martwicę (Zeller i in. 1969).

Działanie na oczy

Wkroplenie do worka spojówkowego oka królika 0,05 ml nierozcieńczonego akrylonitrylu wywołało: zaczerwienienie spojówek, zmętnienie rogówki, obrzęk spojówek, zwężenie źrenicy i wydzielinę z oka po 1 h od wkroplenia; objawy były odwracalne – u jednego ze zwierząt ustąpiły po 72 h, a u drugiego po 7 dniach (BASF 1963).

Wkroplenie do worka spojówkowego oka królika 0,1 ml substancji spowodowało umiarkowane działanie drażniące na oczy (ocenione w 110-stopniowej skali Draize'a na: 35 punktów po 24 h, 31 punktów po 48 h i 22 punkty po 72 h), (Vernon i in. 1969). Zarówno zmętnienie rogówki, jak i zaczerwienienie utrzymywało się 72 h od wkroplenia.

Działanie uczulające na skórę

Działanie uczulające akrylonitrylu na skórę wykazano w teście maksymalizacji na świnkach morskich (Koopmans, Daamen 1989).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Toksyczność przewlekłą akrylonitrylu badano na szczurach po narażeniu inhalacyjnym oraz na szczurach i myszach po podaniu *per os*.

Narażenie inhalacyjne

W ramach badania rakotwórczości szczury Sprague-Dawley obu płci (po 100 zwierząt w grupie) narażano 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 2 lata na akrylonitryl o stężeniach: 0 (kontrola); 44 lub 176 mg/m³ (0; 20 lub 80 ppm), (Quast i in. 1980a). Stwierdzono istotny wzrost częstości występowania zmian zwyrodnieniowych i zapalnych w nabłonku oddechowym nosa przy obu stężeniach spowodowanych działaniem drażniącym akrylonitrylu na błony śluzowe nosa – zmiany te

były bardziej nasilone przy większym stężeniu. Nie obserwowano żadnych skutków narażenia w nabłonku węchowym, tchawicy lub w dolnych drogach oddechowych. Biorąc pod uwagę zmiany w nabłonku oddechowym nosa stężenie 44 mg/m³ stanowi LOAEL. Ponadto u samic w grupie narażonej na mniejsze stężenie odnotowano zwiększenie częstości przypadków ognisk martwicy w wątrobie, a w przypadku większego stężenia – zwiększenie liczby przypadków martwicy wątroby. U samców narażonych na większe stężenie obserwowano występowanie torbieli tarczycy. Obserwowane w tym eksperymencie skutki działania rakotwórczego akrylonitrylu opisano w rozdziale dotyczącym rakotwórczości (Quast i in. 1980a).

Szczury Sprague-Dawley obu płci (25 zwierząt w grupie) narażano inhalacyjnie na pary akrylonitrylu (narażenie całego ciała) o stężeniach: 0 (kontrola); 11; 33; 99 lub 198 mg/m³ (0; 5; 15; 45 lub 90 ppm), 6 h/dzień., 7 dni/tydz. przez 18 tyg. Nie stwierdzono zwiększenia padnięć zwierząt ani wpływu narażenia na płodność. Toksyczność ogólnoustrojowa była ograniczona do zmniejszenia masy ciała i/lub zmniejszenia ilości spożywanej paszy u zwierząt obu płci narażanych na akrylonitryl o stężeniach 99 lub 198 mg/m³ (skutki były wyraźniej zaznaczone u samców) oraz zwiększenia bezwzględnej i względnej masy wątroby u samców i samic narażanych na największe stężenie. Badanie wykazało miejscowe działanie drażniące par akrylonitrylu na błony śluzowe nosa – zmiany występowały od stężenia 99 mg/m³ i obejmowały: rozrost nabłonka oddechowego i przejściowego, podostre zapalenie błony śluzowej, metaplazję i zwyrodnienie nabłonka węchowego. Wyniki badania wskazują, że wartość NOAEL dla toksyczności ogólnoustrojowej oraz dla działania drażniącego u dorosłych szczurów wynosiła 33 mg/m³ (Nemec i in. 2008).

W dwóch badaniach rakotwórczego działania akrylonitrylu na szczury Sprague-Dawley po narażeniu drogą inhalacyjną (Maltoni i in. 1977; 1988) nie odnotowano wpływu narażenia na masę ciała zwierząt ani istotnych statystycznie zmian w przeżywalności przy stężeniach do 132 mg/m³ (60 ppm). Szczegółowe warunki tych eksperymentów opisano w rozdziale dotyczącym rakotwórczości.

Szczury Sprague-Dawley (samce, 12 zwierząt w grupie) narażano inhalacyjnie na pary akrylonitrylu o stężeniach: 55; 110 lub 220 mg/m³ (25; 50 lub 100 ppm), 6 h/dzień., 5 dni/tydz. przez 24 tyg., a następnie były obserwowane jeszcze przez 8 tyg. (Gagnaire i in. 1998). Po 1 ÷ 2 tyg. od rozpoczęcia badania w grupach zwierząt narażanych na największe i średnie stężenia akrylonitrylu u zwierząt obserwowano ślinotok i wilgotną sierść, ale nie wystąpiło osłabienie kończyn tylnych ani zaburzenia chodu. Średnia masa ciała zwierząt w grupie narażanej na największe stężenie akrylonitrylu była przez cały czas eksperymentu mniejsza niż w kontroli (po 24 tyg. różnica wynosiła 11%), a istotne statystycznie różnice odnotowano po: 4, 8, 16 tyg. oraz w okresie 21 ÷ 24 tyg. eksperymentu, dwa szczury z tej grupy padły w pierwszych 2 tyg. okresu rekonwalescencji. Badania parametrów elektrofizjologicznych nerwu ogona szczurów wykonywano przed rozpoczęciem narażenia po: 4; 8; 12; 16; 20 i 24 tyg., a następnie po kolejnych 8 tyg., podczas których zwierzęta nie były narażane na akrylonitryl. Odnotowano następujące zmiany:

- statystycznie istotne ($p < 0,05$ do $p < 0,001$) zmniejszenie przewodnictwa włókien czuciowych (SCV – ang. *sensory conduction velocities*) o 6 ÷ 9% w porównaniu z wynikami z grupy kontrolnej odnotowano u zwierząt narażanych na największe stężenie akrylonitrylu we wszystkich pomiarach od 12 do 24 tyg. eksperymentu; ponadto u szczurów narażanych na 110 mg akrylonitrylu/m³ w 12. i w 24. tyg., a w grupie narażanej na najmniejsze stężenie akrylonitrylu tylko po 24 tyg.; po 8 tyg. od zakończenia narażenia parametr ten był w dalszym ciągu zmniejszony w stosunku do grupy kontrolnej, ale różnice nie były statystycznie istotne,
- zmniejszenie przewodnictwa ruchowego (MCV – ang. *motor conduction velocities*) było statystycznie istotne ($p < 0,01$) po 24 tyg. w grupach narażanych na akrylonitryl o stężeniach 110 lub 220 mg/m³ (o ok. 10 ÷ 11%) oraz po 16 tyg. (o ok. 8%) w grupie narażanej na największe stężenie (nie obserwowano

w tej grupie istotnej różnicy w badaniu po 20 tyg.); skutek ten odnotowano także po 8 tyg. od zakończenia narażenia, ale był on statystycznie istotny tylko przy 55 lub 110 mg/m³,

- amplituda potencjału czuciowego (ASAP – ang. *amplitude of sensory action potential*) była istotnie mniejsza (nawet do 30% w 24. tyg.) i zależna od stężenia akrylonitrylu po: 16; 20 i 24 tyg. narażenia u zwierząt narażanych na stężenia akrylonitrylu (110 lub 220 mg/m³); przy najmniejszym stężeniu akrylonitrylu istotna różnica była tylko w badaniu po 16 tyg.; po 8 tyg. obserwacji zwierząt istotna zmiana utrzymała się tylko w przypadku zwierząt narażanych na największe stężenie,

- nie odnotowano istotnych zmian w amplitudzie potencjału ruchowego (AMAP – ang. *amplitude of motor action potential*).

Biorąc pod uwagę wyniki tego badania, eksperci RAC uznali, że wartość NOAEL dla działania neurotoksycznego wynosi 55 mg/m³ (25 ppm), (RAC 2018).

U zwierząt doświadczalnych narażanych przewlekle na akrylonitryl drogą inhalacyjną wartość NOAEL dla działania ogólnoustrojowego i drażniącego wynosi 33 mg/m³ (LOAEL 44 mg/m³), a wartość NOAEL dla działania neurotoksycznego 55 mg/m³. Skutki przewlekłego narażenia drogą pokarmową u zwierząt doświadczalnych zestawiono w tabeli 5.

Tabela 5
Wyniki badań toksyczności przewlekłej akrylonitrylu na zwierzętach doświadczalnych po podaniu *per os*

Gatunek, szcep, płęć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Pięsmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, samce: 48 w grupie samice: 48 w grupie samce: 80 samice: 80	z wodą do picia o stężeniach: 0 (kontrola); 35; 100; 300 ppm dawki (mg/kg mc./dzień) samce: 0; 3,4; 8,5; 21,3 samice: 0; 4,4; 10,8; 25,0 czas narażenia samce: 26 miesięcy samice: 24 miesiące	<p>samce: ≥ 3,4 mg./kg mc./dzień – przewlekła nefropatia ($p < 0,05$) ≥ 8,5 mg./kg mc./dzień – zwiększenie częstości występowania rozrostu kolczystokomórkowego i hiperkeratozy przedzłożadka ($p < 0,05$) 21,3 mg./kg mc./dzień – zmniejszenie przeżywalności zwierząt po 300 dniach ($p < 0,05$) – zmniejszenie przyrostu masy ciała (> 10% w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej), ($p < 0,05$) – kliniczne objawy zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego</p> <p>samice: ≥ 4,4 mg./kg mc./dzień – zwiększenie częstości występowania glejozy bez zmian okonaczyniowych ($p < 0,05$) – zwiększenie częstości występowania rozrostu kolczystokomórkowego i hiperkeratozy przedzłożadka ($p < 0,05$) – zmniejszenie przeżywalności zwierząt po 480 dniach ($p < 0,05$) ≥ 10,8 mg./kg mc./dzień – przewlekła nefropatia ($p < 0,05$) 21,3 mg./kg mc./dzień – zmniejszenie przyrostu masy ciała (> 10% w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej), ($p < 0,05$) – kliniczne objawy zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego</p>	Quast i in. 1980b; Quast 2002
Szczury Sprague-Dawley, samce: 100 w grupie samice: 100 w grupie kontrola jw.	z wodą do picia o stężeniach: 0 (kontrola); 1; 100 ppm dawki (mg/kg mc./dzień) samce: 0; 0,09; 8,0 samice: 0; 0,15; 10,7 czas narażenia samce: 22 miesiące samice: 19 miesięcy	<p>samce: ≥ 0,9 mg./kg mc./dzień – zwiększenie częstości rozrostu kolczystokomórkowego przedzłożadka ($p < 0,05$) 8 mg./kg mc./dzień – zwiększenie śmiertelności po 10 miesiącach doświadczania ($p < 0,05$) – zmniejszenie przyrostu masy ciała (o ok. 10% w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej), ($p < 0,01$)</p> <p>samice: 0,15 mg./kg mc./dzień – nie obserwowano skutków narażenia 10,7 mg./kg mc./dzień – zwiększenie śmiertelności po 10 miesiącach doświadczania ($p < 0,05$) – zmniejszenie przyrostu masy ciała (o ok. 8% w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej), ($p < 0,01$) – zwiększenie częstości rozrostu kolczystokomórkowego przedzłożadka ($p < 0,01$) – rozrost nabłonka przejściowego miedniczek nerkowych ($p < 0,05$)</p>	Johansen, Levinskas 2002a

cd. tab. 5.

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Fisher 344, samce: 100 w grupie samice: 100 w grupie kontrola jw.	z wodą do picia o stężeniach: 0 (kontrola); 1; 3; 10; 30; 100 ppm dawki (mg/kg mc./dzień) samce: 0; 0,1; 0,3; 0,8; 2,5; 8,4 samice: 0; 0,1; 0,4; 1,3; 3,7; 10,9 czas narażenia samce: 26 miesięcy samice: 24 miesiące	samce: 0,1 mg/kg mc./dzień – nie obserwowano skutków narażenia ≥ 0,3 mg/kg mc./dzień – wzrost częstości występowania rozrostu kolczystokomórkowego i hiperkeratozy przedłożądk (p < 0,01) 8,4 mg/kg mc./dzień – zmniejszenie przeżywalności po 18 miesiącach (p < 0,05) – zmniejszenie przyrostu masy ciała o > 10% w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (p < 0,01) – wzrost częstości występowania torbieli naskórkowych (p < 0,05) samice: 0,1 mg/kg mc./dzień – nie obserwowano skutków narażenia ≥ 0,4 mg/kg mc./dzień – wzrost częstości występowania rozrostu kolczystokomórkowego i hiperkeratozy przedłożądk (p < 0,01) ≥ 1,3 mg/kg mc./dzień – wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej w osoczu (p < 0,05) ≥ 3,7 mg/kg mc./dzień – zmniejszenie przeżywalności po 18 miesiącach (p < 0,05) 10,9 mg/kg mc./dzień – zmniejszenie przyrostu masy ciała o > 10% w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (p < 0,01)	Johannsen, Levinskas 2002b
Szczury Sprague-Dawley, samce: 10 w grupie kontrola jw.	podanie z wodą do picia o stężeniach: 0 (kontrola); 50 lub 100 ppm dawki (mg/kg mc./dzień): 0; 4; 13,5	przeprowadzono 3 testy neurobehavioralne: test otwartego pola (ocena aktywności lokomotorycznej), test rotacyjny (ang. <i>rotarod test</i> – ocena koordynacji ruchowej) i test przestrzennego labiryntu wodnego (ocena pamięci i zdolności do uczenia się) na początku badania oraz po: 4; 8; 12 tyg.; narażenie na akrylonitryl drogą pokarmową powodowało zmiany neurobehavioralne u szczurów: pogorszenie koordynacji ruchowej, wydłużenie czasu uczenia się, odnotowano zmniejszenie aktywności ogólnej zwierząt, kręcenie w kółko, drżenie głowy; w teście rotacyjnym zmiany były istotne (p < 0,05) i zależne od dawki oraz czasu narażenia; w teście przestrzennego labiryntu wodnego, szczury narażone przez 12 tyg. miały znacznie gorsze wyniki niż zwierzęta z grupy kontrolnej	Rongzhu i in. 2007
Szczury Sprague-Dawley, samce: 100 w grupie samice: 100 w grupie kontrola jw.	dożłdkowo z głębnikiem dawki: 0; 0,1; 10,0 mg/kg mc./dzień 7 dni/tydz. przez 20 miesięcy (po 10 zwierząt z każdej grupy zabito po: 6, 12 i 18 miesiącach)	0,1 mg/kg mc./dzień – nie obserwowano skutków narażenia (NOAEL) – 10 mg/kg mc./dzień – zmniejszenie przeżywalności zwierząt (samce po 20 miesiącach p < 0,05; samice po 14 miesiącach p < 0,01) – zmniejszenie przyrostu masy ciała samców o 6 ± 13% (p < 0,01) – istotny wzrost częstości rozrostu kolczystokomórkowego przedłożądk (p < 0,01) – wzrost częstości rozrostu nabłonka przejściowego miedniczek nerkowych (samce po 18 miesiącach p < 0,01; samice po 12 miesiącach p < 0,05) – wzrost liczby przypadków torbieli naskórka (p < 0,05) – zmiany hematologiczne u samców - zmniejszenie stężenia hemoglobiny (p < 0,01), zmniejszenie hematokrytu (p < 0,01), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (p < 0,05)	Johannsen, Levinskas 2002a

cd. tab. 5.

Gatunek, szczepek, płęć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczyry Sprague-Dawley, samce: 12 w grupie kontrola samce: 10	akrylonitryl w oliwie z oliwek podawano dożołądkowo zglębnikami (dawki): 0; 12,5; 25; 50 mg/kg mc./dzień, 1 raz/dzień, 5 dni/tyg. przez 12 tyg., następnie okres obserwacji do 20 tyg. badania elektrofizjologiczne obwodowego układu nerwowego (prędkość przewodzenia ruchowego i czuciowego, amplituda potencjału ruchowego i czuciowego) wykonano w: 0; 3.; 6.; 9.; 12. i 20. tyg.	12,5 mg/kg mc./dzień – nie obserwowano skutków narażenia 25 mg/kg mc./dzień – istotnie mniejsza średnia masa ciała ($p < 0,05$) od 4 tyg. – nie obserwowano zmian w badaniach elektrofizjologicznych obwodowego układu nerwowego 50 mg/kg mc./dzień – istotnie mniejsza średnia masa ciała ($p < 0,05$) od 4 tyg. (w 12. tyg. o 17%) – istotnie zmniejszenie prędkości przewodzenia włókien czuciowych (SCV) – w 6. tyg. o 7,5% ($p < 0,05$), w 9. tyg. o 9,1% ($p < 0,01$), w 12. tyg. o 14,6% ($p < 0,001$); w 20. tyg. tj. po 8 tyg. od zakończenia narażenia w dalszym ciągu prędkość przewodzenia była mniejsza o 10,6% ($p < 0,001$) – w 9. tyg. istotne zwiększenie amplitudy potencjału ruchowego o 50% ($p < 0,05$), ale skutku tego nie obserwowano w 12. i 20. tyg. – po 20 tyg. istotne zmniejszenie amplitudy potencjału czuciowego o 24,5% ($p < 0,05$) – po 9 tyg. widoczne osłabienie tylnych kończyn u 5/11 szczurów	Gagnaire i in. 1998
Myszy B6C3F1, samce: 10 w grupie kontrola samce: 10 w grupie	dożołądkowo zglębnikami dawki (mg/kg mc./dzień): 0 (kontrola); 5; 10; 20; 40; 60, 5 dni/tydz. przez 14 tyg.	5 mg/kg mc./dzień – nie obserwowano skutków narażenia z wyjątkiem niewielkiego zmniejszenia stężenia hemoglobiny we krwi samic (widocznego we wszystkich narażanych grupach samic) 10 mg/kg mc./dzień – zwiększenie masy ogona najądrza u samców 20 mg/kg mc./dzień – zmiany hematologiczne u samców – zmniejszenie liczby limfocytów 40 mg/kg mc./dzień – padło 9 samców i 3 samice, u zwierząt które przeżyły przez wiele dni występowały trudności w oddychaniu i śpiączka (zanim pojawiła się tolerancja akrylonitrylu) – u samic zwiększenie częstości występowania stanu zapalnego i rozrostu kołczystokomórkowego przedłożadka ($p < 0,01$) – zwiększenie masy ogona najądrza u samców – zmiany hematologiczne u samic – zmniejszenie liczby limfocytów, anemia o niewielkim nasileniu 60 mg/kg mc./dzień – padły wszystkie zwierzęta (większość w 1. dniu, tylko 1 samica w 2. dniu doświadczenia) – brak danych histopatologicznych	NTP 2001

cd. tab. 5.

Gatunek, szcep, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1, samce: 50 w grupie samice: 50 w grupie	dożołądkowo zgłębnikiem: 0, 2,5; 10; 20 mg/kg mc./dzień 5 dni/tydz. przez 2 lata	<p>samce:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 2,5 mg/kg mc./dzień – nie obserwowano skutków narażenia – 10 mg/kg mc./dzień – zwiększenie częstości występowania rozrostu gruczołu Harderiana ($p < 0,05$) – zwiększenie częstości występowania rozrostu kolczystokomórkowego przedzołądka ($p < 0,05$) – 20 mg/kg mc./dzień – zmniejszenie przeżywalności zwierząt (14/50 vs. 38/50 w grupie zwierząt kontrolnych ($p < 0,001$)) – zwiększenie częstości występowania rozrostu kolczystokomórkowego i hiperkeratozy przedzołądka ($p < 0,01$) – zmniejszenie przyrostu masy ciała samców ($p < 0,05$) i wzrost masy serca samców <p>samice:</p> <ul style="list-style-type: none"> – $\geq 2,5$ mg/kg mc./dzień – zwiększenie częstości występowania torbieli jajnika lub zaniku jajników – 20 mg/kg mc./dzień – zmniejszenie przeżywalności zwierząt (23/50 vs. 39/50 w grupie zwierząt kontrolnych ($p = 0,001$)) – zwiększenie częstości występowania rozrostu kolczystokomórkowego przedzołądka ($p < 0,05$) 	NTP 2001

Narażenie per os

Skutki działania akrylonitrylu w warunkach narażenia przewlekłego po podaniu z wodą do picia badano w kilku eksperymentach na szczurach, a po podaniu zgłębnikiem do żołądka na szczurach i na myszach. Wyniki tych badań zamieszczono w tabeli 5. Najczęściej opisywanymi zmianami były zmiany w obrębie przedżołądka. Wyniki badań wskazują na działanie neurotoksyczne akrylonitrylu (Gagnaire i in. 1998; Rongzhu i in. 2007).

Reasumując, na podstawie wyników badań wyznaczono następujące wartości NOAEL:

- 33 mg/m³ (toksyczność ogólnoustrojowa i działanie drażniące), (Nemec i in. 2008),

- 55 mg/m³ dla działania neurotoksycznego (Gagnaire i in. 1998; RAC 2018).

W przypadku podawania akrylonitrylu z wodą do picia wartość NOAEL (wyznaczona na szczurach) wynosi 0,1 mg/kg mc. (Johannsen, Levinskas 2002a; 2002b), należy jednak podkreślić, że efektem krytycznym były zmiany w obrębie przedżołądka (zmiany zapalne, rozrost nabłonka, hiperkeratoza), które nie są miarodajne w przypadku oceny działania tej substancji u ludzi.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Działanie mutagenne akrylonitrylu wykazano w testach na niektórych szczepach *Salmonella* Typhimurium (prawie wyłącznie po aktywacji metabolicznej), w pojedynczym badaniu na bakteriach *Escherichia coli* (zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją) oraz na drożdżach *Saccharomyces cerevisiae*. W hodowlach linii komórkowych ssaków akrylonitryl wywoływał: mutacje genowe, zwiększenie częstości

wymiany chromatyd siostrzanych, pęknięcia nici DNA, aberracje chromosomowe, transformacje nowotworowe komórek (głównie po aktywacji metabolicznej). Dodatni wynik uzyskano także w teście mikrojarowym, natomiast w żadnym z dwóch dostępnych w piśmiennictwie badań nie wystąpiła nieplanowa synteza DNA. Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego akrylonitrylu w warunkach *in vitro* przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6.

Działanie mutagenne i genotoksyczne akrylonitrylu w badaniach w warunkach *in vitro*

Rodzaj testu	Układ badawczy (droga podania w przypadku badań w warunkach <i>in vivo</i>)	Wynik		Piśmiennictwo
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
Testy bakteryjne				
Mutacje pierwotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TM677	+	–	Liber 1985
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	–	–	Lijinsky, Andrews 1980; Matsushima i in. 1985; Rexroat, Probst 1985
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA102	–	+	de Meester i in. 1978; Zeiger, Haworth 1985
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1530	–	–	Baker i Bonin 1985; Matsushima i in. 1985; Jung, in. 1992
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1530	–	+	de Meester i in. 1978; 1979
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535	nb.	+	Duverger-Van Bogaert i in. 1981; 1982a; 1982b
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535	–	–	Rexroat, Probst 1985
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535	–	+	de Meester i in. 1978; Lijinsky, Andrews 1980; Zhurkovi i in. 1983; Zeiger, Haworth 1985

cd. tab. 6.

Rodzaj testu	Układ badawczy (droga podania w przypadku badań w warunkach <i>in vivo</i>)	Wynik		Piśmiennictwo
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
Testy bakteryjne				
Konwersje genowe	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1537	–	–	<i>de Meester</i> i in. 1978; <i>Lijinsky</i> , <i>Andrews</i> 1980; <i>Rexroat</i> , <i>Probst</i> 1985
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1538	–	–	<i>de Meester</i> i in. 1978; <i>Lijinsky</i> , <i>Andrews</i> 1980; <i>Rexroat</i> , <i>Probst</i> 1985; <i>Zhurkovi</i> in. 1983
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98	–	–	<i>de Meester</i> i in. 1978; <i>Lijinsky</i> i <i>Andrews</i> 1980; <i>Matsushima</i> i in. 1985; <i>Rexroat</i> i <i>Probst</i> 1985; <i>Zeiger</i> i <i>Haworth</i> 1985
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA97	–	–	<i>Matsushima</i> i in. 1985; <i>Zeiger</i> , <i>Haworth</i> 1985
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> , <i>uvrA</i> <i>polA</i> , <i>lexA</i>	+	+	<i>Venitt</i> i in. 1977
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	–	–	<i>Inge-Vechtomov</i> i in. 1985
		+	–	<i>Arni</i> 1985
	–	+	<i>Brooks</i> i in. 1985	
	+	+	<i>Mehta</i> , <i>von Borsel</i> 1985	
Testy na komórkach ssaków w warunkach <i>in vitro</i>				
Mutacje genowe	komórki chłoniaka myszy L5178Y (<i>tk</i> locus)	+	+	<i>Amacher</i> , <i>Turner</i> 1985; <i>Lee</i> , <i>Webber</i> 1985
		?	–	<i>Styles</i> i in. 1985
	limfoblasty ludzkie TK6 <i>tk</i> locus	–	+	<i>Crespi</i> i in. 1985; <i>Recio</i> , <i>Skopek</i> 1988
Wymiany chromatyd siostrzanych	komórki jajnika chomika chińskiego	+	+	<i>Gulati</i> i in. 1985
		–	+	<i>Natarajan</i> i in. 1985; <i>Ved Brat</i> , <i>Williams</i> , 1982
	limfocyty ludzkie	–	–	<i>Obe</i> i in. 1985
		–	+	<i>Perocco</i> i in. 1982
	ludzkie komórki nabłonka oskrzelowego	+	nb.	<i>Chang</i> i in. 1990
Pęknięcia nici DNA	hodowle pierwotne hepatocytów szczura F344	+	nb.	<i>Bradley</i> 1985
	komórki jajnika chomika syryjskiego	+	nb.	<i>Parent</i> , <i>Casto</i> 1979
	komórki jajnika chomika chińskiego	+	+	<i>Douglas</i> i in. 1985
	ludzkie komórki nabłonka oskrzelowego	+	nb.	<i>Chang</i> i in. 1990
Test mikrojądrowy	komórki jajnika chomika chińskiego	+	+	<i>Douglas</i> i in. 1985
Aberracje chromosomowe	komórki jajnika chomika chińskiego	–	(+)	<i>Gulati</i> i in. 1985
		+	+	<i>Natarajan</i> i in. 1985
	komórki płuca chomika chińskiego	+	nb.	<i>Ishidate</i> i in. 1981; <i>Ishidate</i> , <i>Sofuni</i> 1985
	komórki wątroby chomika chińskiego	+	nb.	<i>Danford</i> 1985
	komórki wątroby szczura	–	nb.	<i>Priston</i> , <i>Dean</i> 1985
	limfocyty ludzkie	–	nb.	<i>Cerna</i> i in. 1981
Nieplanowa synteza DNA	hodowle pierwotne hepatocytów szczura F344	–	nb.	<i>Probst</i> , <i>Hill</i> 1985; <i>Williams</i> i in. 1985

cd. tab. 6.

Rodzaj testu	Układ badawczy (droga podania w przypadku badań w warunkach <i>in vivo</i>)	Wynik		Piśmiennictwo
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
Testy na komórkach ssaków w warunkach <i>in vitro</i>				
transformacja nowotworowa komórek	komórki zarodka chomika syryjskiego	+	nb.	<i>Barrett, Lamb</i> 1985; <i>Parent, Casto</i> 1979; <i>Sanner, Rivedal</i> 1985
	linia komórkowa (myszy) BALB/c-3T3	(+)	+	<i>Matthews</i> i in. 1985
	linia komórkowa (myszy) C3H/10T1/2	-	(+)	<i>Lawrence, McGregor</i> 1985
	linia komórkowa (myszy) C3H/10T1/2	+	nb.	<i>Banerjee, Segal</i> 1986
	linia komórkowa (myszy) NIH/3T3	+	nb.	<i>Banerjee, Segal</i> 1986

Objaśnienia:

- + – wynik dodatni.
- (+) – wynik słabo dodatni.
- – wynik ujemny.
- ? – wynik niejednoznaczny.
- nb. – nie badano.

W testach z zastosowaniem muszki owocowej wykazano mutacje somatyczne i rekombinacje oraz aneuploidię, natomiast nie obserwowano recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią. Badania genotoksyczności w warunkach *in vivo* na myszach i na szczurach były niejednoznaczne – w większości tych eksperymentów uzyskano wyniki ujemne. U pracowników przewlekle narażanych na akrylonitryl stwierdzono pęknięcia nici DNA i aneuploidię chromosomów płci w plemnikach (*Xu* i in. 2003) oraz delecje w mitochondrialnym DNA komórek krwi obwodowej (*Ding* i in. 2003). W dwóch badaniach aberracji chromosomowych w limfocytach krwi obwodowej uzyskano wyniki dodatnie (*Beskid* i in. 2006; *Borba* i in. 1996), ale w dwóch innych wyniki były ujemne (*Sram* i in. 2004; *Thiess*,

Fleig 1978). *Etebari* i in. (2014) oceniali za pomocą testu kometowego uszkodzenia DNA w limfocytach krwi pracowników zakładu produkującego poliakrylamid. Grupę badaną stanowiło 60 mężczyzn w wieku $35,85 \pm 4,4$ lat zatrudnionych w różnych działach zakładów na stanowiskach produkcyjnych. Średni czas narażenia wynosił $13 \pm 1,2$ lat. Grupę kontrolną (60 mężczyzn) dobrano spośród pracowników administracyjnych. Odnotowano istotnie większą ($p < 0,001$) liczbę uszkodzeń DNA u pracowników produkcyjnych, jednak ograniczeniem badania jest to, że nie opisano żadnych szczegółów dotyczących rodzaju i poziomów narażenia. Szczegółowe wyniki badań w warunkach *in vivo* przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7.

Badania działania genotoksycznego akrylonitrylu w warunkach *in vivo*

Rodzaj testu	Układ badawczy (droga podania)	Wynik	Piśmiennictwo
Testy z zastosowaniem muszki owocowej			
Crossing-over lub rekombinacje	<i>Drosophila melanogaster</i>	-	<i>Vogel</i> 1985; <i>Wuergler</i> i in. 1985
Mutacje somatyczne i rekombinacje	<i>Drosophila melanogaster</i>	+	<i>Fujikawa</i> i in. 1985; <i>Vogel</i> 1985
		(+)	<i>Wuergler</i> i in. 1985
Aneuploidia	<i>Drosophila melanogaster</i>	+	<i>Osgood</i> i in. 1991
Recesywne mutacje letalne związane z płcią	<i>Drosophila melanogaster</i>	-	<i>Fouerman</i> i in. 1994

cd. tab. 7.

Rodzaj testu	Układ badawczy (droga podania)	Wynik	Piśmiennictwo
Badania na zwierzętach			
Nieplanowa synteza DNA	hepatocyty szczura F344 (<i>per os</i>) spermatocyty szczura F344 (<i>per os</i>)	–	<i>Butterworth</i> i in. 1992
Wymiany chromatyd siostrzanych	komórki szpiku kostnego myszy C57BL/6 (dootrzewnowa)	(+)	<i>Sharief</i> i in. 1986
	komórki szpiku kostnego myszy Swiss (dootrzewnowa)	+	<i>Fahmy</i> 1999
Aberracje chromosomowe	komórki szpiku kostnego myszy (<i>per os</i>) komórki śledziony (<i>per os</i>) spermatocyty (<i>per os</i>)	+	<i>Fahmy</i> 1999
	komórki szpiku kostnego myszy i szczura (<i>per os</i>)	–	<i>Rabello-Gay, Ahmed</i> 1980
	komórki szpiku kostnego myszy (inhalacyjna)	–	<i>Zhurkov</i> i in. 1983
Test mikrojądrowy	komórki szpiku kostnego myszy (dootrzewnowa)	–	<i>Leonard</i> i in. 1981
	komórki szpiku kostnego szczura SD (<i>per os</i>)	–	<i>Morita</i> i in. 1997
	krew obwodowa szczura SD (dożylna)	–	
	komórki szpiku kostnego myszy CD-1 (<i>per os</i>) jw. (dootrzewnowa)	(+)	<i>Morita</i> i in. 1997
	jw. (dożylna)	–	
	krew obwodowa myszy CD-1 (dootrzewnowa) jw. (dożylna)	–	
		–	
Dominujące mutacje letalne	mysz (dootrzewnowa)	–	<i>Leonard</i> i in. 1981
	mysz (inhalacyjna)	–	<i>Zhurkov</i> i in. 1983
	szczur F344 (<i>per os</i>)	–	<i>Working</i> i in. 1987
Badania z udziałem ludzi			
Pęknięcia nici DNA (test kometowy) i disomia chromosomów płci w plemnikach	30 pracowników (mężczyzn) narażonych na akrylonitryl o stężeniu $0,8 \pm 0,25$ mg/m ³ przez 2,8 lat grupa kontrolna – 30 mężczyzn	+	<i>Xu</i> i in. 2003
Aberracje chromosomowe w limfocytach krwi obwodowej	24 pracowników narażonych na akrylonitryl, w tym: 14 – osoby pracujące przy instalacji do polimeryzacji ciągłej (CP) 10 – konserwatorzy (MM) (brak danych o stężeniach i czasie narażenia) grupa kontrolna – 20 pracowników administracyjnych	+	<i>Borba</i> i in. 1996
	61 pracowników narażonych na akrylonitryl o stężeniach $0,05 \div 0,7$ mg/m ³ przez 3 miesiące, w tym: 38 osób o stężeniach $0,05 \div 0,3$ mg/m ³ (grupa 1) 22 osoby o stężeniach $0,05 \div 0,7$ mg/m ³ (grupa 2) kontrola – 49 osób	(+)	<i>Beskid</i> i in. 2006
	45 pracowników zakładów petrochemicznych narażonych na akrylonitryl o stężeniach $0,05 \div 0,3$ mg/m ³ przez 3 miesiące kontrola I – 23 osoby zamieszkałe na tym samym terenie kontrola II – 33 osoby zamieszkałe w innym regionie	–	<i>Srám</i> i in. 2004
	18 pracowników narażonych na akrylonitryl przez średnio 15,3 roku; do 1974 r. stężenie akrylonitrylu wynosiło 11 mg/m ³ (5 ppm), w latach 1975-1977 stężenie zmniejszono do 3,3 mg/m ³ kontrola – 18 osób	–	<i>Thiess, Fleig</i> 1978

cd. tab. 7.

Rodzaj testu	Układ badawczy (droga podania)	Wynik	Piśmiennictwo
Delekcje w mitochondrialnym DNA komórek jądrowych krwi	47 pracowników (średni czas narażenia 17,3 lat; średnie stężenie 0,24 mg/m ³) kontrola – 47 osób	+	<i>Ding i in.</i> 2003
Uszkodzenia DNA limfocytów (test kometowy)	60 pracowników produkcyjnych zakładów poliakrylowych (średni czas narażenia 13±1,2 lat) kontrola – 60 osób	+ (<i>p</i> < 0,00001)	<i>Etebari i in.</i> 2014

Objaśnienia:

+ – wynik dodatni.

(+) – wynik słabo dodatni.

– – wynik ujemny.

bd. – brak danych.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

Niektóre wczesne badania epidemiologiczne dotyczące akrylonitrylu wykazywały zwiększenie częstości nowotworów układu oddechowego, szczególnie raka płuc, oraz nowotworów złośliwych jelita i okrężnicy, jednak obecnie wyniki tych badań są uznawane za mało miarodajne ze względu na niewielką liczbę przypadków, brak danych o poziomach narażenia, współistniejące narażenie na inne chemiczne kancerogeny i nieuwzględnienie czynników zakłócających, w tym palenia tytoniu (RAC 2018). Dostępne dane epidemiologiczne obejmują kilka dużych badań przeprowadzonych na kohortach zawodowych z różnych państw oraz metaanalizy badań kohortowych. Nie potwierdzono związku przyczynowego pomiędzy narażeniem na akrylonitryl u pracowników a zwiększonym ryzykiem nowotworów. W niektórych badaniach stwierdzono niewielkie zwiększenie umieralności z powodu niektórych nowotworów, jednak nie był on statystycznie znamienny.

Badania kohortowe

Kohorta NCI

Badaniem kohortowym przeprowadzonym przez National Cancer Institute (NCI) objęto 25 460 pracowników zatrudnionych od lat 50. XX wieku do 1983 r. w 8 zakładach produkujących i przetwarzających akrylonitryl z USA, obserwację zakończono w 1989 r. Przyjmując jako populację referencyjną populację generalną USA uzyskano standaryzowany wskaźnik umieralności w odniesieniu do zgonów z powodu nowotworów

złośliwych SMR = 0,8 (95% CI: 0,7 ÷ 0,9), (*p* < 0,05), raka płuc SMR = 0,9 (95% CI: 0,8 ÷ 1,1), raka pęcherza SMR = 0,8 (95% CI: 0,4 ÷ 1,8), raka OUN SMR = 0,7 (95% CI: 0,4 ÷ 1,3), raka prostaty SMR = 0,90 (95% CI: 0,6 ÷ 1,5). Porównując narażonych pracowników z grupą kontrolną pracowników nienarażonych na akrylonitryl, użykano ryzyko względne zgonu z powodu nowotworów złośliwych RR = 0,80 (0,7 ÷ 1,0). Biorąc pod uwagę skumulowane narażenie (na podstawie wyników pomiarów na stanowiskach pracy i opis procesów technologicznych), pracowników podzielono na 5 kategorii: ≤ 0,13; > 0,13 ÷ 0,57; > 0,57 ÷ 1,5; > 1,5 ÷ 8 oraz > 8 ppm-lat (≤ 0,3 mg/m³-lat; > 0,3 ÷ 1,2 mg/m³-lat; > 1,2 ÷ 3,2 mg/m³-lat; > 3,2 ÷ 17,2 mg/m³-lat i > 17,2 mg/m³-lat); w badaniu uwzględniono również stosowane środki ochrony indywidualnej i czynniki zakłócające (palenie tytoniu, narażenie na inne substancje rakotwórcze w środowisku pracy). Nie obserwowano zależności dawka-odpowiedź dla częstości występowania żadnego z ww. nowotworów w zależności od poziomu skumulowanego stężenia (*Blair i in.* 1998; *Stewart i in.* 1998). Ta sama kohorta była badana przez *Marsh i in.* (2001), przy czym wyniki odniesiono do regionalnych wskaźników umieralności i również nie udowodniono zwiększenie umieralności z powodu nowotworów złośliwych.

Część kohorty (*Blair i in.* 1998), obejmująca 1 774 pracowników dwóch zakładów American Cyanamide Co. zatrudnionych w latach 1951-1973 i obserwowanych do 1983 r., była wcześniej badana przez *Collinsa i in.* (1989). Populację referencyjną stanowiła grupa białych mężczyzn wybrana z populacji USA. W tym

badaniu dla zgonów z powodu nowotworów złośliwych uzyskano SMR = 1,01 (0,74 ÷ 1,35).

Inna część kohorty (Blair i in. 1998), obejmująca 518 pracowników zakładów chemicznych w Limie w stanie Ohio (USA), była badana przez Marsh i in. (1999). Przyjmując jako odniesienie lokalne współczynniki umieralności w odniesieniu do zgonów z powodu nowotworów złośliwych uzyskano SMR = 0,88 (0,52 ÷ 1,42), a w porównaniu do pracowników nienarażonych RR = 0,87 (0,4 ÷ 1,7). W 2015 r. Marsh i Zimmerman przeprowadzili badanie *follow-up* tej subkohorty, przedłużając okres obserwacji do 2011 r. Badanie objęło 789 pracowników narażonych. Stwierdzono brak statystycznie istotnego ryzyka zgonu z powodu nowotworów złośliwych (SMR = 0,84; 95% CI: 0,63 ÷ 1,10) oraz dla żadnego z badanych rodzajów nowotworów, w tym: raka płuc (SMR = 0,73; 95% CI: 0,41 ÷ 1,20), prostaty (SMR = 1,32; 95% CI: 0,43 ÷ 3,09), pęcherza (SMR = 2,27; 95% CI: 0,62 ÷ 5,80), nie odnotowano żadnego przypadku raka mózgu (Marsh, Zimmerman 2015).

Kohorta DuPont

Dwa badania kohortowe przeprowadzono w zakładach włókienniczych DuPont w Karolinie Płd. (USA) wytwarzających włókno sztuczne orlon. W pierwszym z nich badaną kohortę stanowiło 1 128 mężczyzn zatrudnionych powyżej 6 miesięcy w latach 1950-1976, obserwację kohorty zakończono w 1976 r., a populację referencyjną stanowili wszyscy pracownicy zakładów DuPont. Obserwowane nadwyżki zgonów nie były istotne statystycznie – liczba obserwowanych zgonów ogółem wyniosła 89 wobec 77,4 zgonów oczekiwanych (SMR = 1,13; 95% CI: 0,68 ÷ 1,78), odnotowano 25 przypadków nowotworów złośliwych wobec 20,5 oczekiwanych i 8 przypadków raka płuca wobec 4,4 oczekiwanych (O'Berg 1980). Autor badania uznał, że okres obserwacji kohorty był jednak zbyt krótki i w następnym badaniu wydłużył go do 1983 r., ale ponownie nie obserwował statystycznie istotnych różnic z wyjątkiem zachorowań na raka prostaty (liczba obserwowanych/liczba oczekiwanych: zgony ogółem 155/134,5; zgony z powodu nowotworów złośliwych 36/31,6; zgony z powodu raka płuca 12/10,2; zachorowania na nowotwory złośliwe 43/36,7; na raka płuca 10/7,2; na raka prostaty 6/1,5), (O'Berg i in. 1985).

W innym eksperymencie (Chen i in. 1987) badana kohorta obejmowała 1 083 osób zatrudnionych w latach 1944-1970 w zakładach DuPont w Wirginii (USA), obserwację prowadzono do 1981 r. Ogółem w tym czasie obserwowano 92 zgony wobec oczekiwanych 177,2 w populacji generalnej USA i 124,0 w populacji zakładów DuPont. Także liczba obserwowanych zgonów z powodu nowotworów złośliwych była mniejsza od oczekiwanych (21 vs. odpowiednio 36,4 i 30,0), (Chen i in. 1987).

Wood i in. (1998) badali połączone kohorty O'Berga i in. (1985) oraz Chena i in. (1987), dodatkowo włączając pracowników zatrudnionych w szerszym przedziale lat niż poprzednio (1944-1991). Razem włączono do kohorty 2 559 pracowników. Standaryzowany wskaźnik umieralności ogółem wyniósł SMR = 0,69 (95% CI: 0,62 ÷ 0,75) w przypadku porównania z populacją generalną USA oraz SMR = 0,91, gdy porównano do rejestru zakładowego DuPont. Biorąc pod uwagę zgony na wszystkie nowotwory złośliwe wskaźniki wyniosły odpowiednio: SMR = 0,78 (95% CI: 0,64 ÷ 0,93) w porównania do populacji generalnej USA oraz SMR = 0,86 (95% CI: 0,72 ÷ 1,02) w porównaniu do rejestru zakładowego DuPont. W przypadku raka płuca SMR = 0,76 (95% CI: 0,56 ÷ 1,02) w oparciu o ogólny wskaźnik umieralności populacji USA i SMR = 0,89 (95% CI: 0,65 ÷ 1,81) w oparciu o wskaźniki umieralności w zakładach DuPont. Standaryzowany wskaźnik zapadalności oparty na wskaźnikach zachorowalności specyficznych dla DuPont wyniósł SIR = 0,81 (95% CI: 0,48 ÷ 1,28). W badaniu oceniono skumulowane narażenie pracowników, uwzględniające wyniki pomiarów stężeń akrylonitrylu na stanowiskach pracy – pracowników podzielono na cztery kategorie: < 10; 10 ÷ 50; 50 ÷ 100; ≥ 100 ppm-lat (< 22; 22 ÷ 110; 110 ÷ 220; ≥ 220 mg/m³-lat). Średni czas trwania narażenia dla pracowników wyniósł 7,6 lat, a średnie skumulowane narażenie wynosi 57,6 ppm-lat (124 mg/m³-lat). Wszystkie wartości SMR i SIR dla raka płuca były poniżej 1,00 i nie obserwowano zależności od czasu i wielkości narażenia. W przypadku raka pęcherza SMR = 1,15 (95% CI: 0,31 ÷ 2,95), SIR = 0,69 (95% CI: 0,19 ÷ 1,77). W przypadku raka OUN/mózgu SMR = 1,13 (95% CI: 0,41 ÷ 2,47), SIR = 1,11 (95% CI: 0,30 ÷ 2,85), a w przypadku raka gruczołu krokowego SMR = 1,29 (95% CI: 0,64 ÷ 2,80), SIR = 1,58 (95% CI: 0,82 ÷ 2,76);

nie obserwowano zależności dawka-odpowiedź dla SMR, a dla SIR zależność nie była istotna statystycznie.

Symons i in. (2008) prowadzili obserwację kohorty Wooda i in. (1998) do końca 2002 r. – 2 548 mężczyzn narażonych na akrylonitryl co najmniej 6 miesięcy w latach 1947-1991. Obliczone dla zgonów ogółem wskaźniki SMR wynosiły: SMR = 0,69 (0,64 ÷ 0,74) w stosunku do populacji generalnej USA oraz SMR = 0,92 (95% CI: 0,86 ÷ 0,98) w porównaniu z zakładowym rejestrem zgonów. Jeżeli wzięto pod uwagę tylko zgony z powodu nowotworów złośliwych (240 zgonów), SMR wynosiły odpowiednio: 0,73 (95% CI: 0,64 ÷ 0,82) i 0,92 (95% CI: 0,81 ÷ 1,04). Nie obserwowano istotnego zwiększenia SMR również w przypadku poszczególnych nowotworów, w tym raka płuc, pęcherza, prostaty i OUN (tab. 8.).

Kohorta holenderska

Swaen i in. (1992; 1998; 2004) śledzili kohortę 2 842 pracowników zatrudnionych przez co najmniej 6 miesięcy w 8 zakładach chemicznych w Holandii w latach 1956-1979. Autorzy aktualizowali badania dwukrotnie w 1998 r. i 2004 r., grupę referencyjną stanowiła populacja generalna Holandii. W przypadku zgonów ogółem SMR = 0,92 (95% CI: 0,84 ÷ 1,02); dla zgonów z powodu nowotworów złośliwych SMR = 0,89 (95% CI: 0,75 ÷ 1,04). Nie obserwowano statystycznie istotnego wzrostu liczby zgonów z powodu następujących nowotworów:

- rak płuca – SMR = 1,10; 95% CI: 0,81 ÷ 1,46,
- rak prostaty – SMR = 0,83; 95% CI: 0,22 ÷ 2,13,
- rak pęcherza – SMR = 0,98; 95% CI: 0,20 ÷ 2,86,
- rak mózgu – SMR = 1,74; 95% CI: 0,64 ÷ 3,78).

Nie obserwowano związku dawka-odpowiedź w przypadku umieralności z powodu nowotworów złośliwych, szczególnie w przypadku raka płuca, prostaty lub mózgu (Swaen i in. 1992; 1998; 2004).

Kohorta brytyjska

Benn i Osborne (1998) objęli badaniami 2 763 mężczyzn, którzy byli zatrudnieni przy polimeryzacji akrylonitrylu i produkcji włókien sztucznych w 6 zakładach w Wielkiej Brytanii przez co najmniej 1 rok w latach 1950-1978, kohortę obserwowano do 1991 r. i uzyskane

wyniki porównano z wskaźnikami umieralności w krajach europejskich. W obserwowanej kohorcie opisano 409 zgonów z różnych przyczyn przy 486 oczekiwanych SMR = 0,84 (95% CI: 0,77 ÷ 0,92), w tym 121 zgonów z powodu nowotworu złośliwego SMR = 0,88 (95% CI: 0,73 ÷ 1,06), a wśród nich 53 z powodu raka płuca SMR = 1,03 (95% CI: 0,77 ÷ 1,35).

Metaanalizy

Metaanaliza uwzględniająca 12 wczesnych badań epidemiologicznych przeprowadzonych w latach 1979-1992 (w tym opisanych powyżej badań O'Berga 1980; O'Berga i in. 1985; Chena i in. 1987; Collinsa i in. 1989; Swaena i in. 1992) wykazała, że standaryzowany wskaźnik umieralności dla wszystkich nowotworów złośliwych wynosił SMR = 1,03 (95% CI 0,90 ÷ 1,17 na podstawie 224 przypadków), a dla raka płuca SMR = 1,07 (95% CI: 0,86 ÷ 1,32 na podstawie 85 przypadków), (Rothman 1994).

W metaanalizie Collinsa i Acquavellego (1998) zostało uwzględnionych 25 badań (Blair i in. 1998; Wood i in. 1998; Swaen i in. 1998; Benn, Osborne 1998). Metaryzyko względne (mRR) dla raka płuca wyniosło mRR = 0,9 (95% CI: 0,9 ÷ 1,1), dla raka gruczołu krokowego mRR = 1,0 (95% CI: 0,7 ÷ 1,5), dla raka mózgu mRR = 1,1 (95% CI: 0,8 ÷ 1,5), dla raka pęcherza moczowego mRR = 1,4 (95% CI: 0,9 ÷ 2,04). Autorzy podkreślają, że podwyższone ryzyko względne w przypadku raka pęcherza nie było zależne od poziomu narażenia i było ograniczone do zakładów z potencjalną ekspozycją na aminy aromatyczne, a więc prawdopodobnie niezwiązane z narażeniem na akrylonitryl.

Cole i in. (2008) zidentyfikowali 28 badań epidemiologicznych, w których oceniano umieralność na nowotwory złośliwe wśród osób zawodowo narażonych na akrylonitryl, ale do analizy włączyli 4 badania (Blair i in. 1998; Benn, Osborne 1998; Swaen i in. 2004; Symons i in. 2008), które obejmowały pracowników o dużym narażeniu i stanowiły najnowsze aktualizacje badań 4 opisanych powyżej kohort. Autorzy przeanalizowali zgony z powodu nowotworów złośliwych ogółem oraz następujących rodzajów nowotworów: płuca, pęcherza, mózgu i ośrodkowego układu nerwowego oraz prostaty (tab. 8.). Wyniki tych 4 badań nie potwierdzają związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy narażeniem na akrylonitryl i umieralnością na nowotwory złośliwe.

Tabela 8.

Porównanie wartości SMR (95% CI) dla zgonów z powodu różnych nowotworów złośliwych (Blair i in. 1998; Benn, Osborne 1998; Cole i in. 2008; Marsh, Zimmerman 2015; RAC 2018; Symons i in. 2008; Swaen i in. 1998)

Kohorta	Nowotwory złośliwe płuc		Nowotwory złośliwe pęcherza		Nowotwory złośliwe mózgu/OUN		Nowotwory złośliwe prostaty	
	SMR	95% CI	SMR	95% CI	SMR	95% CI	SMR	95% CI
NCI	0,95	(0,80 ÷ 1,31)	0,80	(0,32 ÷ 1,66)	0,70	(0,39 ÷ 1,19)	0,90	(0,53 ÷ 1,43)
DuPont	0,92	(0,74 ÷ 1,14)	1,29	(0,76 ÷ 2,05)	0,74	(0,30 ÷ 1,54)	1,02	(0,68 ÷ 1,48)
Holandia	1,07	(0,83 ÷ 1,36)	1,09	(0,35÷2,52)	1,25	(0,46 ÷ 2,71)	0,92	(0,40 ÷ 1,81)
Wielka Brytania	1,03	(0,80 ÷ 1,31)	0,81	(0,44 ÷ 1,38)	nb.	nb.	0,81	(0,44 ÷ 1,37)
Ogółem jw.	0,98	(0,88÷1,09)	0,99	(0,71÷1,37)	0,80	(0,51÷1,19)	0,93	(0,72 ÷ 1,20)
Lima	0,73	(0,41 ÷ 1,20)	2,27	(0,62 ÷ 5,80)	nw.	nw.	1,32	(0,43 ÷ 3,09)

Objaśnienia:

SMR – standaryzowany wskaźnik umieralności.

nb. – nie badano.

nw. – nie występowały.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Rakotwórcze działanie akrylonitrylu wykazano w badaniach na szczurach po narażeniu drogą inhalacyjną i po podaniu *per os* oraz na myszach po podaniu z wodą do picia. W opisanych poniżej badaniach na szczurach (bez względu na drogę podania) obserwowano przede wszystkim występowanie nowotworów OUN i gruczołu Zymbala, ale także nowotwory układu pokarmowego (jelito cienkie, przedżołądek, język, wątroba) i gruczołu sutkowego (Johannsen, Levinskas 2002a; 2002b; Beliles i in. 1980; Maltoni i in. 1977;1988; Quast i in. 1980a; 1980b; 2002). U myszy wystąpiły nowotwory przedżołądka i gruczolaki gruczołu Harderiana (NTP 2001).

Badania inhalacyjne

Szczury

Szczury Sprague-Dawley obu płci (po 100 zwierząt w grupie) narażano 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 2 lata na akrylonitryl o stężeniach: 0 (kontrola); 44 lub 176 mg/m³ (0; 20 lub 80 ppm), (Quast i in. 1980a). Do każdej z grup dołączono dodatkowe zwierzęta w celu przeprowadzenia sekcji po 6 miesiącach eksperymentu (po 7 szczurów w każdej grupie) i 12 miesiącach (po 13 szczurów w każdej grupie). Statystycznie istotne zwiększenie padnięć zwierząt ($p < 0,05$) odnotowano u samców i samic w grupie narażanej

na akrylamid o stężeniu 177 mg/m³ w ciągu pierwszego roku doświadczenia. W grupach narażanych na akrylamid o mniejszym stężeniu większą liczbę padnięć zwierząt odnotowano u samic w ciągu ostatnich 10 tygodni badania, ale było to w znacznym stopniu spowodowane wcześniejszym zabijaniem zwierząt z dużymi, łagodnymi guzami gruczołu sutkowego. Autorzy stwierdzili, że były to nowotwory pojawiające się spontanicznie z dużą częstością u szczurów Sprague-Dawley, ale w grupie narażanej powstawanie guzów obserwowano wcześniej i częściej niż w kontroli, a także były one większe.

U zwierząt narażanych na akrylonitryl o stężeniu 176 mg/m³ odnotowano istotne ($p < 0,05$) zwiększenie liczby przypadków ognisk glejowy z proliferacją komórek glejowych i zmian okołonaczyniowych (ang. *perivascular cuffing*) w mózgu samców oraz istotne zwiększenie liczby przypadków gwiaździaka (nowotwór złośliwy OUN) u zwierząt obu płci. Suma zmian łagodnych i złośliwych w OUN była istotnie większa zarówno u samców, jak i u samic narażanych na akrylonitryl o większym stężeniu, ponadto również w przypadku samic eksponowanych na 44 mg akrylonitrylu/m³ (Quast i in. 1980a). Powtórne badania z użyciem bardziej zaawansowanych metod swoistego barwienia wykazały, że były to złośliwe guzy mikroglejowe, podczas gdy większość spontanicznych guzów

mózgu to skąpodrzewiaki (oligodendrogliomy), (Kolenda-Roberts i in. 2013). Przy większym stężeniu akrylonitrylu odnotowano także istotne ($p < 0,05$) zwiększenie liczby przypadków nowotworów złośliwych gruczołu Zymbala u zwierząt obu płci, jelita cienkiego i języka

u samców oraz gruczolakoraka gruczołu sutkowego u samic (Quast i in. 1980a). Szczegółowe wyniki tego badania zestawiono w tabeli 9.

Tabela 9

Wyniki badania rakotwórczego działania akrylonitrylu u szczurów Sprague-Dawley po narażeniu inhalacyjnym (Quast i in. 1980a)

Płeć szczurów Sprague-Dawley	Stężenie akrylonitrylu, mg/m ³		
	0 (kontrola)	44	176
Ogniska glejzozy w mózgu z proliferacją komórek glejowych			
Samce	0	0	7*
Samice	0	4	4
Gwiaździatek OUN			
Samce	0	4	15*
Samice	0	4	17*
Zmiany przednowotworowe i nowotwory OUN ogółem			
Samce	0	0	22*
Samice	0	8*	21*
Rak gruczołu Zymbala			
Samce	2	4	11*
Samice	0	2	13*
Rak jelita cienkiego			
Samce	2	2	13*
Samice	0	3	4
Gruczolakoraki gruczołu sutkowego			
Samce	0	0	1
Samice	9	7	20*
Włókniakogruczolak gruczołu sutkowego			
Samce	4	4	6
Samice	79	95*	75
Brodawczak kolczystokomórkowy przedzłożadka			
Samce	1	2	6
Samice	bd.	bd.	bd.
Brodawczak kolczystokomórkowy/rak języka			
Samce	1	0	7*
Samice	0	0	1

Objaśnienie:

* – wzrost istotny statystycznie $p < 0,05$.

Maltoni i in. (1977) narażali inhalacyjnie szczury Sprague-Dawley obu płci (po 30 zwierząt w grupie) na akrylonitryl o stężeniach: 0 (kontrola); 11; 22; 44 lub 88 mg/m³

(odpowiednio: 0; 5; 10; 20 lub 40 ppm), 4 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 12 miesięcy. Odsetek zwierząt z nowotworami złośliwymi oraz z nowotworami złośliwymi i łagodnymi, a także liczba

nowotworów złośliwych w przeliczeniu na 100 zwierząt były istotnie większe ($p < 0,05$ lub $p < 0,01$) w grupach samców narażanych na akrylonitryl o stężeniach: 22; 44 lub 88 mg/m³. Wzrost opisanych parametrów nie był zależny od dawki. W przypadku samic istotnie większy odsetek zwierząt z nowotworami złośliwymi był jedynie w grupie narażanej na 11 mg/m³, a z nowotworami łagodnymi i złośliwymi o stężeniach: 11; 22 lub 44 mg/m³. U zwierząt obu płci przy dwóch największych stężeniach akrylonitrylu zdiagnozowano przypadki glejaka mózgu, chociaż ich liczba nie była istotna statystycznie. U samic obserwowano istotny statystycznie wzrost liczby przypadków nowotworów sutka i przedłożadka oraz raka skóry u samic.

Ten sam zespół badaczy (Maltoni i in. 1988) przeprowadził kolejne badanie, w którym narażano 54 samice szczura Sprague-Dawley oraz ich potomstwo (samce i samice) na akrylonitryl o stężeniu 132 mg/m³ (60 ppm). Zarówno samice, jak i część potomstwa (67 samców i 54 samice) narażano 4 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 7 tygodni, a następnie 7 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 97 tygodni (razem 104 tyg.). Druga część potomstwa (po 60 samców i samic) była narażana 4 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 7 tygodni, a następnie 7 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 8 tygodni (razem 15 tyg.). Kontrolę stanowiło 60 samic z pokolenia matek oraz 158 samców i 149 samic z potomstwa. Nie odnotowano istotnych zmian w przeżywalności narażanych zwierząt ani różnic odsetka zwierząt z nowotworami. W grupie potomstwa narażanego przez 104 tygodnie obserwowano istotnie zwiększoną częstość występowania następujących nowotworów: glejaka mózgu u zwierząt obu płci ($p < 0,01$), raka gruczołu Zymbala ($p < 0,01$) i wątrobiaka u samców ($p < 0,01$) oraz pozawątrobowego naczyniakomięsaka ($p < 0,01$) i raka gruczołu sutkowego ($p < 0,05$) u samic.

Narażenie per os

Szczury

Quast i in. (1980b; 2002) podawali akrylonitryl w wodzie pitnej szczurom Sprague-Dawley (po 48 zwierząt w grupie) przez dwa lata. Stężenia akrylonitrylu w wodzie wynosiły: 35; 100 lub 300 ppm, co odpowiadało dawkom: 3,4; 8,5 lub 21,3 mg/kg mc./dzień w przypadku samców oraz: 4,4; 10,8 lub 25 mg/kg mc./dzień w przypadku

samic. Grupę kontrolną stanowiło 80 samców i 80 samic. Odnotowano statystycznie istotny wzrost liczby przypadków następujących nowotworów: OUN (w tym gwiaździki), gruczołu Zymbala, przedłożadka, języka i jelita cienkiego u zwierząt obu płci oraz gruczołu sutkowego u samic. Obserwowany wzrost liczby przypadków był zależny od dawki. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 10.

Johannsen i Levinskas (2002a; 2002b) przeprowadzili trzy eksperymenty na szczurach Fisher 344 (eksperyment 1.) lub Sprague-Dawley (eksperymenty 2. i 3.), którym podawano akrylonitryl *per os* wg następujących schematów:

- podanie z wodą do picia przez 26 miesięcy (samce) lub 24 miesiące (samice) o stężeniach: 0 (kontrola); 1; 3; 10; 30 lub 100 ppm (co odpowiadało dawkom: 0; 0,1; 0,3; 0,8, 2,5 lub 8,4 mg/kg mc./dzień u samców oraz: 0; 0,1; 0,4; 1,3; 3,7 lub 10,9 u samic),
- podanie z wodą do picia przez 22 miesiące (samce) lub 19 miesięcy (samice) o stężeniach: 0 (kontrola); 1 lub 100 ppm (co odpowiadało dawkom: 0; 0,09 lub 8,0 mg/kg mc./dzień u samców oraz: 0; 0,15 lub 10,7 u samic),
- podanie zgłębnikiem przez 20 miesięcy w dawkach: 0 (kontrola); 0,1 lub 10,0 mg/kg mc./dzień (te same dawki w przypadku samców i samic).

Każda grupa składała się ze 100 zwierząt. Z założenia miały to być eksperymenty całozyciowe, jednak skracano je ze względu na małą przeżywalność zwierząt. Obserwowano istotnie większą liczbę przypadków nowotworów OUN (gwiaździki mózgu i rdzenia kręgowego), gruczolaków i raków gruczołu Zymbala, brodawczaków i raków płaskonabłonkowych przedłożadka, a w przypadku podawania substancji zgłębnikiem także jelita cienkiego i sutka. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 10.

Zwiększoną częstość występowania nowotworów (gwiaździk mózgu i nowotwory gruczołu Zymbala) obserwowano również w trzypokoleniowym badaniu wpływu akrylonitrylu na rozrodczość. Nowotwory wystąpiły w drugim pokoleniu szczurów Sprague-Dawley,

którym podawano akrylonitryl z wodą do picia o stężeniu 500 ppm (*Beliles* i in. 1980).

Myszy

W badaniu NTP (2001) myszom B6C3F1 (po 50 zwierząt w grupie) podawano zgłębnikiem: 0; 2,5; 10 lub 20 mg akrylonitrylu/kg mc./dzień. Obserwowano istotnie większą liczbę przypadków brodawczaka i raka kolczystokomórkowego przedłożądka oraz gruczolaka gruczołu

Harderiana – wzrost występował zarówno u samców, jak i u samic, zwykle tylko przy dwóch największych dawkach, ale w przypadku gruczolaka gruczołu Harderiana u samców, istotny wzrost odnotowano już przy podawaniu akrylonitrylu w dawce 2,5 mg/kg mc./dzień. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10.
Badania działania rakotwórczego akrylonitrylu na zwierzętach po podaniu per os dla wybranych rodzajów nowotworów (Pafaszevska-Tkacz i in. 2013)

Gatunek, szczep, pleć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Wyniki badania	Piśmiennictwo
Szczyry Sprague-Dawley, samce: 48 w grupie samice: 48 w grupie kontrola: samce: 80 w grupie samice: 80 w grupie	z wodą do picia o stężeniach: 0; 35; 100; 300 ppm dawki (mg/kg mc./dzień)* samce: 0; 3,4; 8,5; 21,3 samice: 0; 4,4; 10,8; 25,0 czas narażenia samce: 26 miesięcy samice: 24 miesiące	ppm: 0 35 100 300	Quast i in. 1980b; 2002
		gwiaździak i inne nowotwory OUN	
		1/80 12/47* 22/48* 30/48*	
		1/80 20/48* 25/48* 31/48*	
		rak gruczołu Zymbala	
		3/80 4/47 3/48 16/48*	
		1/80 4/48* 6/48* 14/48*	
		brodawczak przedżołądka	
		0/80 2/47 13/48* 14/48*	
		1/80 1/48 12/48* 18/48*	
		rak przedżołądka	
		0/80 0/47 6/48* 14/48*	
		0/80 0/48 0/48 1/48	
		brodawczak lub rak języka	
		1/80 2/47 4/48 5/48*	
0/80 1/48 2/48 12/48*			
rak jelita cienkiego			
0/80 1/48 4/48* 4/48*			
włókniak lub włókniakogruczołak sutka			
52/80 35/48 33/48 22/48			
rak sutka			
1/80 1/48 3/48 10/48*			

cd. tab. 10.

Gatunek, szczepek, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Wyniki badania						Piśmiennictwo
		ppm:	0	1	3	10	30	
Szczyry Fisher 344, samce: 100 w grupie samice: 100 w grupie kontrola jw.	z wodą do picia o stężeniach: 0; 1; 3; 10; 30; 100 ppm dawki (mg/kg mc./dzień) samce: 0; 0,1; 0,4; 1,3; 3,7; 10,9 samice: 0; 0,1; 0,3; 0,8; 2,5; 8,4 czas narażenia samce: 26 miesięcy samice: 24 miesiące	gwiaździak (mózg)	2/200	2/100	1/100	2/100	10/99**	Johannsen, Levinskas 2002b
		samce	1/199	1/100	2/101	4/95	6/100**	
		gwiaździak (rdzeń kręgowy)	1/196	0/99	0/92	0/98	0/99	
		samce	0/197	0/97	0/99	1/92	0/96	
		brodawczak/gruczolak/rak gruczołu Zymbala	2/189	1/97	0/93	2/88	7/94**	
		samce	0/193	0/94	2/92	4/90**	5/94**	
		brodawczak/rak przedłożka	0/199	1/100	4/97*	4/100*	4/100*	
		samce	1/199	1/100	2/100	2/97	4/100*	
		włókniakogruczolak sutka	2/48	1/4	2/7	2/12	0/7	
		samce	12/65	5/14	6/14	9/16	10/22	
samice	1/48	0/4	0/7	0/12	0/7			
samce	1/65	2/14	0/14	0/16	3/22			
samice	0	1	100					
ppm:	gwiaździak (mózg)	2/98	3/95	23/97	32/97**	Johannsen, Levinskas 2002a		
samce	0/99	1/100	32/97**					
gwiaździak (rdzeń kręgowy)	0/96	0/99	7/98**					
samice								
Szczyry Sprague-Dawley, samce: 100 w grupie samice: 100 w grupie kontrola jw.	z wodą do picia o stężeniach: 0; 1; 100 ppm dawki (mg/kg mc./dzień) samce: 0; 0,09; 8,0 samice: 0; 0,15; 10,7 czas narażenia samce: 22 miesiące samice: 19 miesięcy	0	1	100				
		ppm:	gwiaździak (mózg)	2/98	3/95	23/97	32/97**	
		samce	0/99	1/100	32/97**			
		gwiaździak (rdzeń kręgowy)	0/96	0/99	7/98**			
samice								

cd. tab. 10.

Gatunek, szczerp, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Wyniki badania		Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, samce: 100 w grupie samice: 100 w grupie kontrola jw.		ppm:	0 1 100	
		samce	0/100 0/91 5/93*	
		samice	1/99 0/95 5/98	
		samce	1/100 0/91 14/93**	
		samice	0/99 0/95 7/98**	
		samce	3/98 2/98 8/97	
		samice	1/100 4/99 7/99*	
		samce	0/98 1/98 4/97	
		samce	0/40 0/34 2/41	
		samice	0/98 0/99 2/90	
		samce	1/95 1/95 0/87	
		samice	13/100 4/99 14/99	
Szczury Sprague-Dawley, samce: 100 w grupie samice: 100 w grupie kontrola jw	dozłódkowo zgłębnikiem: 0; 0,1; 10,0 mg/kg mc. /dzień 7 dni/tydz. przez 20 miesięcy	samce	2/100 0/99 16/97**	Johannsen i Levinas 2002a
		samice	1/100 2/98 17/100**	
		samce	0/94 0/93 1/97	
		samice	0/100 0/95 1/99	
		samce	0/96 1/93 5/96*	
		samice	1/85 094 5/94	

cd. tab. 10.

Gatunek, szczerp, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Wyniki badania	Piśmiennictwo
Szczyry Sprague-Dawley, samce: 100 w grupie samice: 100 w grupie kontrola jw.		ppm: 0 1 100 rak gruczołu Zymbala samce 1/96 0/93 10/96** samice 0/85 0/94 9/94** brodawczak przedłożadka samce 2/99 6/97 22/99** samice 2/99 4/99 16/99** rak przedłożadka samce 0/99 0/97 18/99** samice 0/99 0/99 1/99 gruczolakorak jelita cienkiego samce 0/100 1/100 6/100* samice 0/40 0/40 1/41 rak sutka samice 8/100 6/100 22/100**	
Myszy B6C3F1, samce: 50 w grupie samice: 50 w grupie kontrola jw.	dożładkowo zgębnikiem: 0; 2,5; 10; 20 mg/kg mc./dzień 5 dni/tydz. przez 2 lata	mg/kg mc./dzień 0 1,8 7,1 14,3 brodawczak kolczystokomórkowy przedłożadka samce 3/50 4/50 19/50** 25/50** samice 3/50 6/50 24/50** 19/50** rak kolczystokomórkowy przedłożadka samce 0/50 8/50** 9/50** samice 0/50 1/50 11/50** gruczolak gruczołu Harderiana samce 5/50 16/50** 24/50** 27/50** samice 10/50 10/50 25/50** 23/50**	NTP 2001

cd. tab. 10..

Gatunek, szczerp, płeć, liczba zwierząt	Warunki narażenia	Wyniki badania				Piśmiennictwo	
Mysz B6C3F1, samce: 50 w grupie samice: 50 w grupie kontrola jw.		mg/kg mc./dzień:	0	1,8	7,1	14,3	
		rak gruczolotu Harderiana	1/50	1/50	4/50	3/50	
		samice	1/50	0/50	3/50	2/50	
		błoniak ziarnisty jajnika (złosiwy lub łagodny) (granulosa cell tumor)	0/50	0/50	4/50	1/50	
		torbielakogruczolak jajnika:	8/50	4/50	2/50	3/50	
		gruczolak oskrzelowopęcherzykowy	10/50	9/50	4/50	8/50	
		samice	4/50	1/50	8/50	5/50	
		rak oskrzelowopęcherzykowy	4/50	2/50	5/50	2/50	
		samice	2/50	5/50	6/50	4/50	

Objaśnienia:

* – wzrost istotny statystycznie $p < 0,05$.** – wzrost istotny statystycznie $p < 0,01$.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) w 1979 r. zaliczyła akrylonitryl do czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (grupa 2A) uznając, że istnieją ograniczone dowody działania rakotwórczego związku na ludzi (rak płuca i jelita grubego), przy jednoczesnych wystarczających dowodach pochodzących z badań na zwierzętach. Jednak w 1999 r. po analizie wyników nowszych badań epidemiologicznych eksperci IARC uznali dowody działania rakotwórczego akrylonitrylu na ludzi za niewystarczające (potwierdzając jednocześnie, że dowody działania rakotwórczego na zwierzęta doświadczalne są wystarczające) i zaklasyfikowali akrylonitryl do grupy 2B (przypuszczalnie rakotwórczy dla ludzi), (IARC 1979; 1999).

W państwach Unii Europejskiej akrylonitryl ma ustaloną klasyfikację zharmonizowaną jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B (substancje, o których wiadomo lub co do których istnieje domniemanie, że są rakotwórcze dla człowieka, przy czym klasyfikacja opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach) z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia H350 „Może powodować raka” (Rozporządzenie UE nr 1272/2008 z późn. zm.). W związku z tym akrylonitryl jest uznany za substancję o działaniu rakotwórczym w środowisku pracy (Dyrektywa 2004/37/WE z późn. zm.; Rozporządzenie MZ 2012).

Ekspert ACGIH zaliczył akrylonitryl do grupy A3 (substancje o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na ludzi), EPA do grupy B1 (NIOSH uznaje omawianą substancję za potencjalny kancerogen zawodowy (Ca), a NTP – istnieje uzasadnione przewidywanie, że akrylonitryl może być rakotwórczy dla ludzi (R), (ACGIH 2016; 2018a; 2018b).

W Niemczech akrylonitryl jest zaliczony do kancerogenów grupy 2, czyli do substancji, które rozważane są jako rakotwórcze dla ludzi na podstawie wyników badań na zwierzętach (DFG 2007).

Działanie na rozrodczość

Działanie na rozrodczość u ludzi

Jedynie dostępne badanie wskazuje na ujemny wpływ akrylonitrylu na jakość nasienia (Xu i in. 2003). Zbadano 30 mężczyzn w wieku

25 ÷ 30 lat, zatrudnionych w narażeniu na akrylonitryl o stężeniach $0,8 \pm 0,25$ mg/m³ przez 2,8 lat (wszyscy byli zatrudnieni od rozpoczęcia produkcji w fabryce). Wszyscy badani mężczyźni nie palili papierosów i nie spożywali regularnie alkoholu. Nie zdiagnozowano u nich przewlekłych chorób i nie byli wcześniej poddawani chemio- i radioterapii. Grupę kontrolną stanowiło 30 mężczyzn z populacji generalnej dobranych pod względem wieku. Wykazano istotnie mniejszą gęstość nasienia niż w grupie kontrolnej ($75 \cdot 10^6$ /ml vs. $140 \cdot 10^6$ /ml, $p < 0,01$) oraz istotnie mniejszą liczbę plemników w ejakulacie ($205 \cdot 10^6$ vs. $280 \cdot 10^6$, $p < 0,05$). Nie odnotowano istotnych różnic w objętości nasienia oraz ruchliwości, żywotności i budowie plemników. W grupie badanej stwierdzono istotny ($p < 0,01$) wzrost częstości występowania uszkodzeń DNA plemników (test kometowy) oraz aneuploidię chromosomów płci.

Działanie na rozrodczość u zwierząt

Dwupokoleniowe badanie na szczurach Sprague-Dawley obu płci (po 25 zwierząt w grupie), w którym zwierzęta narażano inhalacyjnie na pary akrylonitrylu (ekspozycja całego ciała) o stężeniach: 0 (kontrola); 11; 33; 99 lub 198 mg/m³ (0; 5; 15; 45 lub 90 ppm), 6 h/dzień przez 7 dni w tygodniu, przeprowadzono zgodnie z GLP. W przypadku pokolenia F0 narażenie rozpoczęto 10 tyg. przed kojarzeniem zwierząt i kontynuowano do zakończenia laktacji u samic – razem 18 tyg. Zwierzęta z pokolenia F1 również narażano przez 18 tyg., ale w przypadku samców narażanych na największe stężenie ekspozycję przerwano po 3 tyg. ze względu na nadmierną toksyczność ogólnoustrojową, u samców narażanych na 99 mg akrylonitrylu/m³ stwierdzono wzrost masy wątroby. Obserwowano zmniejszenie ruchliwości plemników u samców z obu pokoleń narażonych na dwa największe stężenia, a u samców F1 odnotowano statystycznie istotne i zależne od poziomu narażenia zwiększenie odległości płciowo-odbytniczej, jednak nie obserwowano wpływu narażenia na płodność zwiększonej częstości martwych urodzeń ani porodów przedwczesnych. Badanie było wykonane zgodnie z GLP (Nemec i in. 2008).

W badaniach przeprowadzonych w ramach NTP (2001) na myszach B6C3F1 po podaniu dożołądkowym akrylonitrylu w warunkach narażenia przewlekłego (2 lata) nie stwierdzono zależności od dawki zmian w narządach rozrodczych samców. U samic myszy zwiększenie częstości zmian zanikowych i torbieli jajników odnotowano już przy najmniejszej dawce wynoszącej 2,5 mg/kg mc./dzień, podawanej przez 2 lata. Szczegółowe warunki badania opisano w rozdziale dotyczącym toksyczności przewlekłej.

Myszom CD-1 podawano akrylonitryl w dawkach: 0 (kontrola); 1 lub 10 mg/kg mc./dzień przez 60 dni. U narażanych zwierząt stwierdzono

zmniejszenie liczby plemników w nasieniu w obu narażanych grupach (o 21 i 45%), zmiany degeneracyjne kanalików nasiennych (u 40% zwierząt), zmiany aktywności enzymów w jądrach (zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) o 12 i β -glukuronidazy o 37%), zmniejszenie aktywności dehydrogenazy sorbitolowej (SDH) o 22 i fosfatazy kwaśnej o 16%), (Tandon i in. 1988).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W warunkach narażenia zawodowego akrylonitryl wchłania się do organizmu głównie drogą oddechową i przez skórę. Substancja wchłania się także z przewodu pokarmowego.

U 6 ochotników po 3 h narażenia na akrylonitryl o stężeniach $5 \div 10 \text{ mg/m}^3$ retencja w płucach wynosiła średnio 52% (Jakubowski i in. 1987). W innym badaniu retencja akrylonitrylu w płucach po 4 h narażenia na akrylonitryl o stężeniu 20 mg/m^3 wynosiła 46% dawki (Rogaczewska, Piotrowski 1968).

Dostępne dane dotyczące szybkości wchłaniania akrylonitrylu przez skórę pochodzą sprzed kilkudziesięciu lat i są rozbieżne. Szybkość wchłaniania wynosiła $0,033 \text{ mg/cm}^2/30 \text{ min}$ oraz $0,066 \text{ mg/cm}^2/60 \text{ min}$ (Bakker i in. 1991), ale we wcześniejszych badaniach wyznaczono ją na poziomie 10 razy większym, tj. $0,6 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ (Rogaczewska, Piotrowski 1968).

U szczurów Wistar po 1 ÷ 2 h od dożołądkowego lub dootrzewnowego podania akrylonitrylu znakowanego ^{14}C w dawce 40 mg/kg mc. , największe poziomy radioaktywności obserwowano w wątrobie ($6 \div 7\%$ podanej dawki) i w erytrocytach (ok. 5%), a także w nerkach ($1 \div 2\%$) i w osoczu ($1 \div 2\%$). Po 8 i 24 h największą radioaktywność mierzono w erytrocytach (ok. $4 \div 7\%$ dawki), (Sapota 1982). W innym badaniu

na szczurach, którym ^{14}C -akrylonitryl podawano dożołądkowo i dożylnie, najwyższe poziomy węgla ^{14}C obserwowano nie tylko w erytrocytach, lecz także w: skórze, błonie śluzowej żołądka, wątrobie, płucach, nerkach, nadnerczach, jelitach, mięśniach (Sandberg i in. 1980). Według autorów duży poziom radioaktywności w erytrocytach i niektórych narządach (wątroba, nerki) jest spowodowany wiązaniem akrylonitrylu z grupami –SH białek.

Ahmed i in. (1982; 1983) podali dożołądkowo samcom szczurów Sprague-Dawley $46,5 \text{ mg}$ akrylonitrylu znakowanego $^{14}\text{C}/\text{kg mc.}$ Zwierzęta monitorowano przez następne 10 dni. Początkowo największą radioaktywność obserwowano w żołądku i w jelitach. Do 24 h od podania akrylonitrylu duże poziomy radioaktywności obserwowano również w: wątrobie, nerkach i płucach. W erytrocytach znaczny poziom radioaktywności odnotowano jeszcze po 10 dniach doświadczenia. Po 10 dniach w organizmie szczurów pozostawało jeszcze 25% podanej dawki.

Jacob i Ahmed (2004) podawali akrylonitryl znakowany ^{14}C dożylnie szczurom Fisher 344 ($11,5 \text{ mg/kg mc.}$) i myszom CD-1 ($4,3 \text{ mg/kg mc.}$). Poziom radioaktywności mierzono po: 5 min, 8 h, 24 h i 48 h. Bez względu na czas pomiaru u szczurów największy poziom radioaktywności stwierdzano w: płucach, wątrobie, śledzionie, zawartości żołądkowo-jelitowej oraz

szpiku kostnym (w przypadku szpiku kostnego od 8 h). U myszy po 5 min od podania odnotowano zwiększony poziom radioaktywności w: płucach, wątrobie, śledzionie, zawartości żołądkowo-jelitowej i szpiku kostnym; po 8 h wyraźnie zmniejszyła się radioaktywność śledziony, a po 24 h wysoką aktywność odnotowano jedynie w zawartości żołądkowo-jelitowej. Po 48 h od podania oceniano poziom radioaktywności wynikający z obecności metabolitów związanych kowalencyjnie w poszczególnych narządach. U szczurów dużą zawartość stwierdzono w: śledzionie, wątrobie, szpiku kostnym i płucach (poziom radioaktywności spowodowany związanymi kowalencyjnie metabolitami wynosił $63 \div 77\%$ poziomu radioaktywności tych narządów w tym samym czasie), u myszy stwierdzono znacznie mniejsze poziomy radioaktywności niż u szczurów, największe w śledzionie i wątrobie, w których odpowiednio 91 i 71% radioaktywności pochodziło od metabolitów związanych kowalencyjnie.

Metabolizm i wydalanie

Zarówno u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych akrylonitryl jest metabolizowany dwukierunkowo.

W reakcji sprzęgania z glutationem (katalizowanej S-transferazą glutationową) powstaje S-(2-cyanoetylo)glutation, który następnie ulega dalszym przemianom m.in. do N-acetylo-S-(2-cyanoetylo)cysteiny – głównego metabolitu stwierdzanego w moczu zwierząt doświadczalnych i ludzi (NTP 2001). U ochotników, których narażano drogą oddechową na akrylonitryl o stężeniach $5 \div 10 \text{ mg/m}^3$ przez 8 h średnio 22% ($13 \div 38\%$) dawki ulegało wydalaniu z moczem w postaci N-acetylo-S-(2-cyanoetylo)cysteiny po 31 h od rozpoczęcia narażenia (Jakubowski i in. 1987).

Drugi kierunek metabolizmu akrylonitrylu polega na utlenianiu akrylonitrylu do cyanoepoksyetanu (tlenku 2-cyanoetyleny, CEO) przez izoenzym CYP2E1 cytochromu P450. Dalszy metabolizm CEO również przebiega dwukierunkowo. CEO ulega sprzęganiu z glutationem (na węglu 2 lub 3), w wyniku którego powstaje m.in. N-acetylo-S-(1-cyano-2-hydroksyetylo)cysteina, wydalana z moczem. Produkt pośredni powstający w wyniku sprzężenia na węglu

3 może ulegać także przemianom do cyjanków. CEO może również przekształcać się w aldehyd cyanooctowy ulegający redukcji do 2-cyanoetanolu lub utlenieniu do kwasu cyanooctowego, z którego powstawać mogą kwas octowy i cyjanki. Cyjanki przy udziale enzymu rodanazy ulegają przekształceniu w tiocyjaniany (Fennel i in. 1991; Kedderis i in. 1993b; Kedderis i in. 1995; NTP 2001; Sapota, Jakubowski 1985).

Akrylonitryl ma działanie alkilujące. Lewalter (1996) opisał tworzenie adduktów akrylonitrylu z N-końcową waliną z globiny erytrocytów w wyniku czego powstaje N-(2-cyanoetylo)walina (CEV), która jest biomarkerem narażenia na akrylonitryl.

Metabolity akrylonitrylu są wydalane przede wszystkim z moczem (Burka i in. 1994; Kedderis i in. 1993a; Sapota 1982; Young i in. 1977).

U szczurów Wistar po dożołądkowym podaniu [^{14}C]akrylonitrylu w pojedynczej dawce 40 mg/kg mc. po 8 h od podania ok. 45% dawki uległo wydalaniu z moczem, a po 24 h ok. 90%. Z powietrzem wydychanym uległo wydalaniu odpowiednio ok. 2 i 2,5%. Po podaniu dootrzewnowym wydalaniu z moczem uległo $57 \div 72\%$ oraz $82 \div 92\%$ dawki odpowiednio po 8 i 24 h, a z powietrzem wydychanym ok. 7% po 8 h (Sapota 1982).

Po 24 h od podania dożołądkowego szczurom $46 \text{ mg akrylonitrylu/kg mc.}$ 67% dawki zostało wydalane z moczem w postaci metabolitów, a 11% dawki – z wydychanym powietrzem jako CO_2 (Burka i in. 1994).

Po podaniu dożołądkowym szczurom i myszom $0,09 \div 29 \text{ mg akrylonitrylu/kg mc.}$ ponad 77% dawki zostało wydalane w ciągu 72 h z moczem w postaci metabolitów (Kedderis i in. 1993a).

Young i in. (1977) po 72 h od podania $10 \text{ mg akrylonitrylu/kg mc.}$ stwierdzili, że z powietrzem wydychanym uległo wydalaniu $4 \div 5\%$ dawki.

Natomiast po podaniu dożylnym [^{14}C]akrylonitrylu szczurom Fisher 344 ($11,5 \text{ mg/kg mc.}$) i myszom CD-1 ($4,3 \text{ mg/kg mc.}$) u obu gatunków zwierząt obserwowano głównie wydalanie z kałem (szczury – 20,4% dawki; myszy 54,0% dawki). Z moczem uległo wydalaniu tylko 4,3% dawki u szczurów i 16% dawki u myszy, a z powietrzem wydychanym jako CO_2 odpowiednio 2,3 i 3,6% dawki (Jacob, Ahmed 2004).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm rakotwórczego działania akrylonitrylu nie jest jednoznacznie określony.

Substancja działa genotoksycznie w warunkach *in vitro* na komórkach ssaków. W testach na bakteriach działanie mutagenne obserwowano po aktywacji metabolicznej. Działanie genotoksyczne akrylonitrylu może być spowodowane bezpośrednim działaniem genotoksycznym jednego z jego głównych metabolitów – cyjanoepoksyetanu (tlenku 2-cyjanoetyleny, CEO). Wyniki badań w warunkach *in vivo* nie dostarczyły jednoznacznych dowodów mutagenności akrylonitrylu, ale uważa się, że powodem mógł być rozkład CEO, przez co nie dociera on do docelowych tkanek w warunkach *in vivo* (RAC 2018)

Akrylonitryl oraz jego metabolity – CEO i cyjanki – są zdolne do przekraczania bariery krew–mózg. Nowotwory mózgu obserwowane w doświadczeniach na szczurach mogą być spowodowane bezpośrednim genotoksycznym

działaniem CEO, pośrednią genotoksycznością wskutek stresu oksydacyjnego lub mechanizmem niegenotoksycznym – utratą komunikacji międzykomórkowej na złączu szczelinowym (ang. *loss of gap junction inetracellular communications*), (RAC 2018).

Najnowsze badania wskazują, że ważną rolę może odgrywać pośrednia genotoksyczność poprzez stres oksydacyjny. Oksydacyjne uszkodzenie DNA i reaktywne formy tlenu (ROS), powstałe po narażeniu na akrylonitryl, obserwowano w kilku badaniach w warunkach *in vitro* i *in vivo* (Dang i in. 2017a; 2017b; Kirman i in. 2005; Nakagawa i in. 2015; Pu i in. 2009; 2016; Williams i in. 2017).

Akrylonitryl ma działanie alkilujące. Lewalter (1996) opisał tworzenie adduktów akrylonitrylu z *N*-końcową waliną z globiny erytrocytów, w wyniku czego powstaje *N*-(2-cyjanoetylo)walina (CEV).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących łącznego działania akrylonitrylu z innymi

substancjami istotnymi z punktu widzenia narażenia zawodowego.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutków nienowotworowych narażenia zawodowego na akrylonitryl podano w tabeli 3.

U zwierząt doświadczalnych narażanych przewlekłe na akrylonitryl drogą inhalacyjną wartość NOAEL dla działania ogólnoustrojowego i drażniącego wynosi 33 mg/m³ (LOAEL 44 mg/m³), a wartość NOAEL dla działania neurotoksycznego 55 mg/m³. Skutki przewlekłego narażenia drogą pokarmową u zwierząt doświadczalnych zestawiono w tabeli 5.

W dokumentacji rejestracyjnej akrylonitrylu wyznaczono następujące wartości DNEL (poziom pochodny niepowodujący zmian) w przypadku narażenia zawodowego (ECHA 2018):

- narażenie inhalacyjne, przewlekłe, działanie drażniące na układ oddechowy DNEL = 1,8 mg/m³,
- narażenie inhalacyjne, krótkoterminowe, działanie drażniące na układ oddechowy DNEL = 10 mg/m³,
- narażenie dermalne, przewlekłe, działanie neurotoksyczne DNEL = 1,4 mg/kg mc./dzień.

Wyniki badań epidemiologicznych nie dostarczyły dotychczas wystarczających dowodów działania rakotwórczego akrylonitrylu u ludzi, ale substancja ma udowodnione działanie rakotwórcze na zwierzęta. Ilościową ocenę

rakotwórczości przeprowadzono i opublikowano w 2013 r. (Pałaszewska-Tkacz i in. 2013). Ponieważ dane epidemiologiczne nie pozwalają na oszacowanie zależności dawka-odpowiedź, podstawą były wyniki dwuletniego inhalacyjnego

badania na szczurach (Quast i in. 1980a), u których odnotowano wzrost częstości występowania nowotworów OUN (tab. 9.).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Wartości normatywów higienicznych akrylonitrylu ustalone w państwach europejskich oraz w niektórych innych krajach podano w tabeli 11. (ACGIH 2018a; 2018b; GESTIS International Limit Values 2018; IFA 2017; Rozporządzenie... 2018; SUVA 2015). W większości państw wartość dopuszczalnego stężenia w środowisku pracy ustalono na poziomie 2 ppm, co w przeliczeniu wynosi $4 \div 4,5 \text{ mg/m}^3$. Mniejsze wartości obowiązują w Polsce (2 mg/m^3), w Niemczech (AGS: $2,64 \text{ mg/m}^3$ i $0,26 \text{ mg/m}^3$) oraz na

Łotwie ($0,5 \text{ mg/m}^3$). Również w NIOSH ustalono wartość normatywu na poziomie 1 ppm (2 mg/m^3). Dopuszczalne wartości krótkoterminowe są bardziej zróżnicowane i mieszczą się w zakresie od $4,3 \text{ mg/m}^3$ na Węgrzech do $32,5 \text{ mg/m}^3$ (15 ppm) we Francji. W wielu państwach substancja jest oznakowana jako wchłaniająca się przez skórę. W Niemczech, Hiszpanii i Szwajcarii także jako działająca uczulająco na skórę. W większości państw jest też uznana za kancerogen.

Tabela 11.

Normatywy higieniczne akrylonitrylu w środowisku pracy w poszczególnych państwach

Państwo	NDS, mg/m^3 (ppm)	NDSCh, mg/m^3 (ppm)	Uwagi	
			wchłanianie przez skórę	czynnik rakotwórczy
Australia	4,3 (2)	–	–	–
Austria	4,5 (2)	18 (8)	Skin	Carc. 1B
Belgia	4,4 (2)	–	Skin	Ca
Czechy	2	6	–	Carc. 1B
Dania	4 (2)	8 (4)	Skin	Ca (Carc. 1B)
Estonia	4,5 (2)	13 (6)	–	Carc. 1B
Finlandia	4,4 (2)	8,8 (4)	Skin	Ca (Carc. 1B)
Francja	4,5 (2)	32,5 (15)	–	Ca (Carc. 1B)
Grecja	4,5 (2)	–	–	Carc. 1B
Hiszpania	4,4 (2)	–	Skin sens.	Carc. 1B
Irlandia	4,5 (2)	–	–	Carc. 1B
Islandia	4,5 (2)	–	Skin	Ca
Izrael	4,3 (2)	–	–	–
Japonia	4,3 (2)	–	–	–

cd. tab. 11.

Państwo	NDS, mg/m ³ (ppm)	NDSCh, mg/m ³ (ppm)	Uwagi	
			wchłanianie przez skórę	czynnik rakotwórczy
Kanada: Ontario Quebec	4,3 (2) 4,3 (2)	22 (10)	–	
Litwa	4,5 (2)	13 (6)	–	Carc. 1B
Łotwa	0,5	–	–	Carc. 1B
Niemcy: DFG AGS	– 2,64 (1,2) ^{a)} 0,26 (0,12) ^{b)}	– 20,8 (9,6)	Skin, Sh Skin, Sh	Carc. 2
Norwegia	4 (2)	–	–	
Nowa Zelandia	4,3 (2)	–	–	
Polska	2	10	Skóra	Carc. 1B
Portugalia	4,5 (2)	–	–	Carc. 1B
Rumunia	5 (2,3)	10 (4,6)	–	Carc. 1B
Słowacja	7 (3)	–	–	Carc. 1B
Słowenia	7	28	–	Carc. 1B
Szwajcaria	4,5 (2)	–	Skin, Sens.	C2
Szwecja	4,5 (2)	13 (6)	Skin	Ca (Carc. 1B)
UE ECHA/ RAC/O-0000001412-86- -188/F/2018	1 (0,45)	4 (1,8)	skin	Carc. 1B; BLV: 60 µg CEV/L krwi (we frakcji erytrocytów krwi obwodowej), (pobór próby co najmniej po 3 miesiącach ekspozycji)
USA: ACGIH NIOSH OSHA	4,3 (2) 2,2 (1) 4,4 (2)	– 22 (10) ^{c)} 22 (10) ^{c)}	Skin Skin Skin	A3 Ca Ca
Węgry	–	4,3	–	Ca (Carc. 1B)
Wielka Brytania	4,4 (2)		Skin	Ca (Carc. 1B)

Objaśnienia:

a) – ryzyko tolerowane.

b) – ryzyko akceptowane.

c) – wartość pułapowa.

Skin – substancja wchłaniająca się przez skórę.

Skóra – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

Sens. – działanie uczulające.

Sh – ryzyko działania uczulającego na skórę.

Ca – substancja rakotwórcza.

MAK-2, C2 – substancje, które są rozważane jako rakotwórcze dla ludzi, ponieważ dane z długoterminowych badań na zwierzętach, uzasadnione dowodami pochodzącymi z badań epidemiologicznych, wskazują na ich znaczny wpływ na ryzyko wystąpienia raka.

Carc. 1B – rakotwórczość, kategoria zagrożenia 1B (substancja potencjalnie rakotwórcza dla ludzi, przy czym klasyfikacja opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach).

A3 – czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na ludzi: czynnik jest rakotwórczy dla zwierząt eksperymentalnych przy stosunkowo wysokich dawkach, przy drodze(gach) podania, jeżeli chodzi o umiejscowienie(a) i typ(y) histologiczny(e) wywoływanych nowotworów lub na drodze mechanizmu(ów), które mogą nie być związane z narażeniem pracownika; dostępne badania epidemiologiczne nie potwierdzają zwiększonego ryzyka wystąpienia raka u narażonych osób; dostępne dowody nie sugerują, że wystąpienie raka u ludzi jest prawdopodobne z wyjątkiem niestandardowych lub nieoczekiwanych dróg lub poziomów narażenia.

BLV – dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym (ang. *Biological Limit Value*).

W Polsce dla akrylonitrylu obowiązuje wartość NDS na poziomie 2 mg/m^3 oraz wartość chwilowa NDSCh na poziomie 10 mg/m^3 , które zaproponowano w 1985 r. W uzasadnieniu tych wartości wzięto pod uwagę zarówno ryzyko nowotworu, jak i badania radzieckie, w których u pracowników narażanych na akrylonitryl o stężeniach $0,7 \div 6 \text{ mg/m}^3$ obserwowano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (ból i zawroty głowy, nudności) oraz podrażnienie spojówek i błon śluzowych nosa. Ze względu na ww. objawy ustalono, że wartość dopuszczalnego stężenia powinna być ustalona nawet na poziomie $0,5 \text{ mg/m}^3$, a wartość 2 mg/m^3 była kompromisem przyjętym ze względu na możliwości techniczne. Dostępne wówczas autorom dokumentacji szacowanie ryzyka nowotworowego wskazywało, że dodatkowe ryzyko nowotworu przy stężeniu 2 mg/m^3 jest akceptowalne i wynosi poniżej $0,5 \cdot 10^{-4}$ (Sapota, Jakubowski 1985).

Unia Europejska nie ustaliła dotychczas dopuszczalnych wartości wiążących akrylonitrylu. W 2018 r. Committee for Risk Assessment (RAC) opracował dokumentację i przyjął następujące wartości normatywów higienicznych w środowisku pracy, które zostały uwzględnione w projekcie czwartej nowelizacji dyrektywy 2004/37/WE:

- OEL (8 h średnia ważona) równa 1 mg/m^3 (0,45 ppm),
- wartość krótkoterminowa STEL (15 min) 4 mg/m^3 (1,8 ppm),
- dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym BLV wynoszące $60 \mu\text{g N-(2-cyanoetylo)waliny (CEV)/l}$ we krwi pobranej po co najmniej 3 miesiącach narażenia.

Zgodnie z klasyfikacją zharmonizowaną akrylonitryl jest substancją rakotwórczą kategorii zagrożenia 1B (Carc. 1B). Ze względu na wchłanianie przez skórę akrylonitryl oznaczono notacją „Skin” (RAC 2018).

Za skutek krytyczny eksperci RAC przyjęli działanie rakotwórcze akrylonitrylu. Na podstawie dostępnych dowodów działania rakotwórczego uznano, że rakotwórcze działanie akrylonitrylu należy rozpatrywać jako działanie progowe. Do obliczeń wzięto pod uwagę wartość

BMDL05 (dolna granica 95% przedziału ufności dawki wyznaczającej Benchmark Dose) uzyskaną na podstawie połączonych danych z 6 eksperymentów na szczurach (Kirman 2017; Kirman i in. 2005). Biorąc pod uwagę nowotwory mózgu wartość BMDL05 wynosiła $21,3 \text{ mg/m}^3$ (9,8 ppm) dla narażenia ciągłego przez całe życie, a po przeliczeniu na narażenie zawodowe uzyskano BMDL05 60 mg/m^3 (27,6 ppm). Wartość OEL wyliczono, przyjmując następujące współczynniki:

- różnice międzygatunkowe AF = 2,5,
- różnice wewnątrzgatunkowe AF = 5,
- współczynnik związany z przeliczeniem LOAEL na NOAEL AF = 5 (BMDL05 dla skutków działania innych niż rakotwórcze uznaje się za NOAEL, jednak w przypadku działania rakotwórczego 5-procentowa odpowiedź jest istotna i eksperci RAC uznali, że należy ją traktować jako LOAEL).

Łączny współczynnik oszacowania AF wynosi 62,5, a obliczona wartość OEL 1 mg/m^3 (0,45 ppm). Przy tym stężeniu w środowisku pracy nie oczekuje się istotnej liczby dodatkowych przypadków nowotworów w narażonej populacji, ale eksperci RAC podkreślają, że możliwość nowotworów zawodowych nie może zostać całkowicie wykluczona. Dlatego dodatkowo opracowali linową ekstrapolację ryzyka nowotworowego dla małych stężeń. Uwzględniono dane uzyskane w badaniu inhalacyjnym na szczurach (do ekstrapolacji wzięto pod uwagę sumę łagodnych i złośliwych zmian nowotworowych w mózgu), (Quasta i in. 1980a) oraz łączne dane z 6 badań opisanych przez Kirmana i in. (2005). Oszacowana wartość dodatkowego ryzyka nowotworu mózgu przy narażeniu przez całe życie na akrylonitryl o stężeniu 1 mg/m^3 (0,45 ppm) mieści się w przedziale $4 \cdot 10^{-4} \div 1,8 \cdot 10^{-3}$, a dla stężenia $2,2 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) w przedziale $8,8 \cdot 10^{-4} \div 4 \cdot 10^{-3}$.

Dopuszczalne stężenie krótkoterminowe (STEL) zaproponowano na poziomie 4-krotnie większym niż wartość OEL, czyli 4 mg/m^3 (1,8 ppm), podkreślając, że wartość ta zabezpieczy pracowników przed działaniem drażniącym i neurotoksycznym substancji.

Ustalając wartość dopuszczalną w materiale biologicznym (BLV) specyficznego dla

narażenia na akrylonitryl biomarkera, jakim jest *N*-(2-cyjanoetylo)walina (CEV) we krwi obwodowej (a konkretnie we frakcji erytrocytów), wzięto pod uwagę zależność stężenia tego metabolitu we krwi od stężenia akrylonitrylu w powietrzu opracowaną przez *Lewaltera* (1996), a następnie zmodyfikowaną i wykorzystaną do

ustalenia wartości równoważników narażenia (EKA) przez ekspertów DFG (2010). Zależność tę przedstawiono w tabeli 12. (dla 3 mniejszych stężeń akrylonitrylu wartości stężeń CEV we krwi są danymi pochodzącymi z pomiarów, wartość dla stężenia 7 mg/m³ została obliczona przez ekstrapolację).

Tabela 12.

Wartości równoważników narażenia (EKA) ustalone dla akrylonitrylu jako substancji rakotwórczej (DFG 2016)

Stężenie akrylonitrylu w powietrzu, mg/m ³	Stężenie <i>N</i> -(2-cyjanoetylo)waliny (CEV) w erytrocytach krwi obwodowej, µg/l krwi
0,3	16
0,5	35
1,0	60
7,0	420

CEV jest markerem długotrwałego narażenia na akrylonitryl, obecnie jest uważany za najlepszy marker narażenia zawodowego (*Colenbie* i in. 2017). Uwzględniając, że okres półtrwania CEV odpowiada połowie długości życia erytrocytów (\approx 60 dni), pobieranie próbek należy wykonać dopiero po co najmniej 3 miesiącach narażenia. Na poziom CEV mogą mieć wpływ pozazawodowe źródła narażenia na akrylonitryl, przede wszystkim palenie tytoniu. W przypadku osób nienarażonych zawodowo na akrylonitryl i niepalących tytoniu stężenie CEV we krwi wynosi < 10 pmol/g globiny ($< 0,24$ µg CEV/l), podczas gdy u palaczy > 50 pmol/g globiny ($> 1,2$ µg CEV/l). *Fennell* i in. (2000) wykazali, że palenie jednej paczki tytoniu powoduje zwiększenie stężenia CEV we krwi o około 170 femtomoli/mg globiny (8,5 femtomola/mg globiny/papierosa). Według *Lewaltera* i *Neumanna* (1998) palenie tytoniu zwiększa stężenie CEV we krwi o 4 µg CEV/l (0,8 ÷ 9,2 µg CEV/l).

Eksperci ACGIH uznają za skutki krytyczne narażenia na akrylonitryl działanie na OUN oraz podrażnienie dolnych dróg oddechowych. Biorąc pod uwagę badania japońskie, w których u pracowników narażonych na akrylonitryl skutki (ból głowy i nudności) były obserwowane przy stężeniach 11 ÷ 44 mg/m³ (5 ÷ 20 ppm), (*Sakurai* i *Kusumoto* 1972) w ACGIH ustalono wartość TLV-TWA na poziomie 4,3 mg/m³ (2 ppm) – wartość ta obowiązuje od 1982 r. i podczas ostatniej aktualizacji dokumentacji

w 2015 r. nie została zmieniona. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych oraz badań na zwierzętach substancję zaklasyfikowano do grupy A3 – czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na ludzi. Ze względu na wchłanianie akrylonitrylu przez skórę przypisano notację „skin”, natomiast uznano, że nie ma wystarczających danych do ustalenia dopuszczalnej wartości stężenia chwilowego (STEL) ani przypisania notacji wskazującej na działanie uczulające akrylonitrylu (ACGIH 2016).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

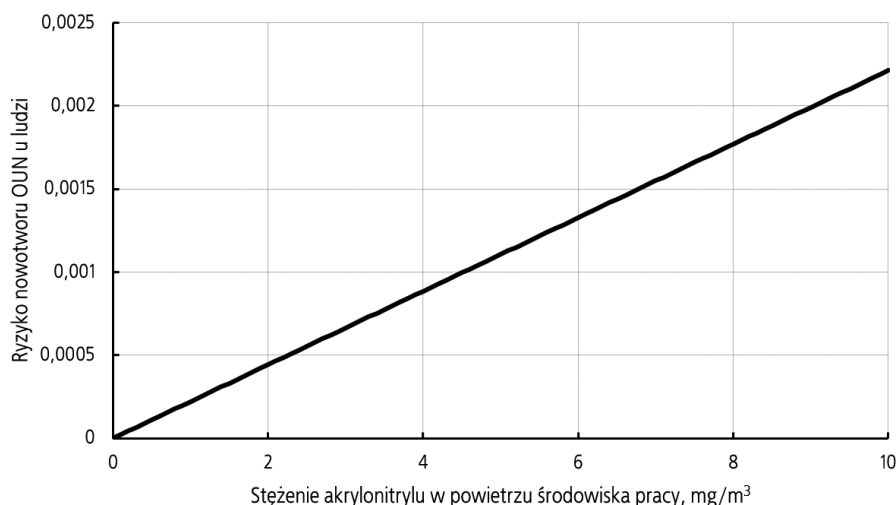
Ze względu na udowodnione działanie rakotwórcze akrylonitrylu na zwierzęta (nowotwory OUN u szczurów narażanych inhalacyjnie) propozycję wartości NDS oparto na analizie danych dotyczących rakotwórczego działania tej substancji, pomimo że badania epidemiologiczne dotychczas nie dostarczyły przekonujących argumentów na poparcie tezy, że narażenie na akrylonitryl w warunkach zawodowych zwiększa ryzyko chorób nowotworowych.

Pałaszewska-Tkacz i in. (2013) opracowali ilościowe szacowanie ryzyka nowotworowego przy założeniu bezprogowego działania akrylonitrylu. Do budowy modelu dawka-odpowiedź wykorzystane zostały wyniki badania inhalacyjnego na szczurach (*Quast* i in. 1980a), w którym obserwowano nowotwory OUN. Ponieważ

opracowane krzywe dawka-odpowiedź dla samców i samic różniły się nieznacznie, wyniki połączone dla obu płci i opracowano jeden model. W celu przeliczenia stężenia akrylonitrylu w powietrzu środowiska pracy na średnią dawkę dla okresu całego życia człowieka przyjęto następujące standardowe założenia:

- ilość wdychanego powietrza w ciągu zmiany roboczej – 10 m^3 ,
- ilość wdychanego powietrza w ciągu doby – 18 m^3 ,
- liczba dni pracy w roku – 240 dni,
- maksymalna liczba lat pracy w narażeniu – 40 lat,
- średni czas życia człowieka – 70 lat.

Uzyskaną zależność dawka-odpowiedź dla człowieka przedstawiono na rysunku 1. Zakładając 40-letni okres pracy dodatkowe ryzyko nowotworu OUN na poziomach: 0,01; 0,001 i 0,0001 występuje przy stężeniach akrylonitrylu w powietrzu środowiska pracy wynoszących odpowiednio: 45,2; 4,52 i $0,45 \text{ mg/m}^3$. Aby dodatkowe ryzyko nowotworu OUN mieściło się w przedziale $10^{-4} \div 10^{-3}$, wartość NDS należy ustalić pomiędzy 0,45 a $4,52 \text{ mg/m}^3$.



Rys. 1. Zależność pomiędzy stężeniem akrylonitrylu w powietrzu środowiska pracy a dodatkowym ryzykiem powstania nowotworu ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przy 40-letnim okresie narażenia zawodowego (cyt. za: Pałaszewska-Tkacz 2013)

W tabeli 13. zamieszczono wartości dodatkowego ryzyka nowotworu OUN dla dwóch stężeń akrylonitrylu: 1 mg/m^3 (wartość proponowana przez ekspertów RAC przy założeniu progowego działania akrylonitrylu) i 2 mg/m^3 (obecnie obowiązująca w Polsce wartość NDS). Wzięto pod uwagę zarówno modelowanie wykonane przez Pałaszewską-Tkacz i in. (2013), jak i liniową ekstrapolację ryzyka wykonaną przez ekspertów RAC (2018).

Górna granica oszacowanego przedziału ryzyka dla narażenia całożyciowego na akrylonitryl o stężeniu 1 mg/m^3 wynosi $1,8 \cdot 10^{-3}$ (RAC 2018). Obliczona wartość ryzyka po ekstrapolacji na warunki zawodowe wynosi $3,8 \cdot 10^{-4}$ (tab. 13.).

Wartość ryzyka zawodowego akrylonitrylu wynikająca z przeliczenia maksymalnego ryzyka całożyciowego oszacowanego przez RAC, tj. $1,8 \cdot 10^{-3}$ obliczono na podstawie standardowych założeń:

- 24 – jedna doba w godzinach,
- 8 – liczba godzin pracy,
- ilość wdychanego powietrza w ciągu zmiany roboczej – 10 m^3 ,
- maksymalna liczba lat pracy w narażeniu – 40 lat,
- średni czas życia człowieka – 70 lat.

Biorąc pod uwagę górną granicę ryzyka nowotworu mózgu (RAC 2018), tj. $1,8 \cdot 10^{-3}$, dla całożyciowego narażenia na akrylonitryl

o stężeniu 1 mg/m^3 , obliczone dodatkowe ryzyko nowotworu mózgu wynikające z narażenia zawodowego na akrylonitryl w takim samym stężeniu przez cały okres pracy zawodowej wynosi:

- ryzyko zawodowe = ryzyko całożyciowe · $10/18 \cdot 240/365 \cdot 40/70$,
- ryzyko zawodowe = $1,8 \cdot 10^{-3} \cdot 10/18 \cdot 240/365 \cdot 40/70 = 3,8 \cdot 10^{-4}$.

Tabela 13.

Dodatkowe ryzyko nowotworu ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w zależności od stężenia akrylonitrylu w środowisku pracy

Stężenie, mg/m^3	Dodatkowe ryzyko nowotworu OUN	
	wg <i>Pałaszewska-Tkacz</i> (2013)	ekstrapolacja danych RAC na środowisko pracy (2018)
1	$2,2 \cdot 10^{-4}$	$3,8 \cdot 10^{-4}$
2	$4,4 \cdot 10^{-4}$	$7,6 \cdot 10^{-4}$

Gdy uwzględnimy model zaproponowany przez *Pałaszewką-Tkacz* i in. (2013), przy stężeniu 1 mg/m^3 ryzyko zawodowe wynosi $2,2 \cdot 10^{-4}$, tj. u dwóch osób na 10 000 narażonych wystąpi dodatkowy nowotwór mózgu, a przy ekstrapolacji narażenia całożyciowego opisanego w dokumentacji RAC (2018) narażenie zawodowe wynosi $3,8 \cdot 10^{-4}$.

W terminach populacyjnych oznacza to możliwość wystąpienia $2 \div 7$ dodatkowych przypadków nowotworów OUN na 10 tys. osób zatrudnionych w narażeniu na akrylonitryl o stężeniu 1 mg/m^3 przez cały okres aktywności zawodowej. W przypadku stężenia 2 mg/m^3 według modelu zaproponowanego przez *Pałaszewską-Tkacz* i in. (2013), dodatkowe ryzyko wynosi $4,4 \cdot 10^{-4}$, a więc mieści się w zakresie $10^{-4} \div 10^{-3}$, jednak jeżeli uwzględnimy ekstrapolację wg RAC (2018), ryzyko wyniesie $7,6 \cdot 10^{-4}$. Dodatkowo biorąc pod uwagę dane o skutkach narażenia zawodowego ludzi (tab. 3.), które występowały przy stosunkowo małych stężeniach (np. niewielkie, ale istotne statystycznie – $p < 0,05$) zmiany w testach neurobehawioralnych obserwowane w badaniach *Rongzhu* i in. (2005), wzrost częstości występowania objawów subiektywnych w badaniach *Chenna* i in. (2000) i *Muto* i in. (1992), zaproponowano przyjęcie wartości NDS wynoszącej 1 mg/m^3 . Dodatkowym argumentem jest to, że przekroczenia proponowanej wartości w zakładach pracy

W przypadku narażenia zawodowego na akrylonitryl o stężeniu 2 mg/m^3 dodatkowe ryzyko nowotworu będzie 2-krotnie większe i wyniesie $7,6 \cdot 10^{-4}$.

w Polsce stwierdzono tylko na jednym stanowisku pracy i dotyczyły one zaledwie kilku osób.

Biorąc pod uwagę doniesienia o działaniu drażniącym i neurotoksycznym akrylonitrylu, aby ograniczyć możliwość wystąpienia stężeń pikowych, proponujemy przyjęcie wartości NDSCh na poziomie $3 \cdot \text{NDS}$, tj. 3 mg/m^3 .

Ze względu na udowodnioną liniową zależność stężenia *N*-(2-cyanoetylo)waliny (CEV) we krwi (we frakcji erytrocytów krwi obwodowej) od stężenia akrylonitrylu w powietrzu środowiska pracy w zakresie proponowanej wartości NDS proponujemy przyjęcie wartości DSB wynoszącej $60 \mu\text{g CEV/l}$ we krwi pobranej po co najmniej 3 miesiącach narażenia. W przypadku osób nienarażonych zawodowo na akrylonitryl i niepalących tytoniu stężenie CEV we krwi wynosi $< 0,24 \mu\text{g CEV/l}$, podczas gdy u palaczy średnio ok. $4 \mu\text{g CEV/l}$ ($0,8 \div 9,2 \mu\text{g CEV/l}$).

Ze względu na działanie rakotwórcze, drażniące i uczulające oraz wchłanianie akrylonitrylu przez skórę substancja powinna być onakowana:

- Carc. 1B – rakotwórczość, kategoria zagrożenia 1B,
- A – substancja uczulająca,
- I – substancja drażniąca,
- Skóra – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

PIŚMIENICTWO

- ACGIH, American Conference of Industrial Hygienists (2016). Acrylonitrile (on CD TLVs and BEIs with 7th ed. Documentation).
- ACGIH, American Conference of Industrial Hygienists (2018a). Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati, USA
- ACGIH, American Conference of Industrial Hygienists (2018b). Cincinnati, USA.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990). Toxicological Profile for Acrylonitrile (Final Report) ATSDR Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. NTIS Accession No. PB91-180489.
- Ahmed A.E., Farooqui M.Y.H., Upreti R.K., El-Shabrawy O. (1982). Distribution and covalent interactions of (1-¹⁴C) acrylonitrile in the rat. *Toxicology* 23, 159–175.
- Ahmed A.E., Farooqui M.Y.H., Upreti R.K., El-Shabrawy O. (1983). Comparative toxicokinetics of 2,3-¹⁴C- and 1-¹⁴C-acrylonitrile in the rat. *J. Appl. Tox.* 3, 39–47.
- Amacher D.E., Turner G.N. (1985). Tests for gene mutational activity in L5178Y/TK assay system. *Prog. Mutat. Research* 5, 487–496.
- Arni P. (1985). Induction of various genetic effects on the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strain D7. *Prog. Mutat. Res.* 5, 217–224.
- Babanov G.P. (1957). Local manifestation of the action of acrylonitrile on the skin and mucosa. *Vrach. Delo* 5, 511–514 (cyt. za: *Piekarska* i in. 1997).
- Babanov G.P., Kljucikov V.N., Karajeva Z.V. (1959). Clinical symptoms of chronic poisoning by acrylonitrile. *Vrach. Delo* 8, 833–836 (cyt. za: RAC 2018).
- Baker R.S., Bonin A.M. (1985). Test with the Salmonella plate-incorporation assay. *Prog. Mutat. Res.* 5, 177–180.
- Bakker J.G., Jongen S.M., Van Neer F.C., Neis J.M. (1991). Occupational contact dermatitis due to acrylonitrile. *Contact Dermatitis* 24, 50–53.
- Banerjee S., Segal A. (1986). In vitro transformation of C3H/10T1/2 and NIH/3T3 cells by acrylonitrile and acrylamide. *Cancer Lett.* 32, 293–304.
- Barrett J.C., Lamb P.W. (1985). Tests with the Syrian hamster embryo cell transformation assay. *Prog. Mutat. Res.* 5, 623–628.
- BASF (1963). Raport (cyt. za: ECHA 2018).
- Beliles R.P., Paulin H.J., Makris N.G., Weir R.J. (1980). Three-generation reproduction study of rats receiving acrylonitrile in drinking water. Litton Bionetics Inc. Project no. 2660, OTS0536313 (cyt. za: RAC 2018).
- Benn T., Osborne K. (1998). Mortality of United Kingdom acrylonitrile workers – an extended and updated study. *Scand. J. Work Environ. Health* 24, 17–24.
- Benz F.W., Nerland D.E. (2005). Effect of cytochrome P450 inhibitors and anticonvulsants on the acute toxicity of acrylonitrile. *Arch. Toxicol.* 79, 610–614.
- Beskid O., Dusek Z., Solansky I., Srám R.J. (2006). The effects of exposure to different clastogens on the pattern of chromosomal aberrations detected by FISH whole chromosome painting in occupationally exposed individuals. *Mutat. Res.* 594(1-2), 20–29.
- Blair A., Stewart P.A., Zaebs D.D., Pottern L., Zey J.N., Bloom T.F., Miller B., Ward E., Lubin J. (1998). Mortality of industrial workers exposed to acrylonitrile. *Scand. J. Work Environ. Health* 24(suppl. 2), 25–41.
- Borba H., Monteiro M., Proenca M.J., Chaveca T., Pereira V., Lynce N., Rueff J. (1996). Evaluation of some biomonitoring markers in occupationally exposed populations to acrylonitrile. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 16, 205–218.
- Bradley M.O. (1985). Measurement of DNA single-strand breaks by alkaline elution in rat hepatocytes. *Prog. Mutat. Res.* 5, 353–357.
- Brooks T.M., Gonzalez L.P., Calvert R. (1985). The induction of mitotic gene conversion in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strain JD1. *Prog. Mutat. Res.* 5, 225–228.
- Burka L.T., Sanchez I.M., Ahmed A.E., Ghanayem B.I. (1994). Comparative metabolism and disposition of acrylonitrile and methacrylonitrile in rats. *Arch. Toxicol.* 68, 611–618.
- Butterworth B.E., Eldridge S.R., Sprankle C.S., Working P.K., Bentley K.S., Hurtt M.E. (1992). Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. *Environ. Mol. Mutagen.* 20, 148–155.
- Cave M., Falkner K.C., Henry L., Costello B., Gregory B., McClain C.J. (2011). Serum cytokeratin 18 and cytokine elevations suggest a high prevalence of occupational liver disease in highly exposed elastomer/polymer workers. *J. Occup. Environ. Med.*, 53(10), 1128–1133.
- Cerna M., Kocisova J., Kodytkova I., Kopecky, J., Sram R.J. (1981). [W:] Mutagenic activity of oxiranecarbonitrile (glycidonitrile) [Red:] I. Gut, M. Cikrt, G.L. Plaa. *Industrial and Environmental Xenobiotics, Metabolism and Pharmacokinetics of Organic Chemicals and Metals*, Berlin, Springer Verlag, 251–254 (cyt. za: IARC 1999).
- Chang C.M., Hsia M.T., Stoner G.D., Hsu I.C. (1990). Acrylonitrile-induced sister-chromatid exchanges and DNA single-strand breaks in adult human bronchial epithelial cells. *Mutat. Res.* 241, 355–360.
- ChemIDplus Lite (2018). U.S. National Library of Medicine [dostęp: sierpień 2018; <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/107-13-1>].
- Chen J.T., Walrath J., O'Berg M.T., Burke C.A., Pell S. (1987). Cancer incidence and mortality among workers exposed to acrylonitrile. *Am. J. Ind. Med.* 11(2), 157–163.

- Chen Y., Chen C., Jin S, Zhou L. (1999). The diagnosis and treatment of acute acrylonitrile poisoning: a clinical study of 144 cases. *J. Occup. Health*. 41, 172–176.
- Chen Y., Chen C., Zhu P. (2000). Study on the effects of occupational exposure to acrylonitrile in workers. *China. Occup. Med. J.* 18(3), (cyt. za: Pałaszewska-Tkacz i in. 2013).
- Cole P., Mandel J.S., Collins J.J. (2008). Acrylonitrile and cancer: a review of the epidemiology. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 52(3), 342–351.
- Colenbie S., Buylaert W., Stove C., Deschepper E., Vandewoude K., De Smedt T., Bader M., Goen T., Van Nieuwenhuysse A., De Paep P. (2017). Biomarkers in patients admitted to the emergency department after exposure to acrylonitrile in a major railway incident involving bulk chemical material. *Int. J. of Hyg. Environ. Health* 220(2), 261–270.
- Collins J.J., Page L.C., Caprossi J.C., Utidjian H.M., Lucas L.J. (1989). Mortality patterns among employees exposed to acrylonitrile. *J. Occup. Med.* 31(4), 368–371.
- Collins J.J., Acquavella J.F. (1998). Review and meta-analysis of studies of acrylonitrile workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 24(2), 71–80.
- Crespi C.L., Ryan C.G., Seixas G.M. (1985). Test for mutagenic activity using mutation assays at two loci in the human lymphoblast cell lines TK6 and AHH-1. *Prog. Mutat. Res.* 5, 497–516.
- Danford N. (1985). Tests for chromosomal aberrations and aneuploidy in the Chinese hamster fibroblast cell line CH1-L. *Prog. Mutat. Res.* 5, 397–411.
- Dang Y., Zhao Q., Luo B., Pan L., Wei Q., Zhang R., Fan Q., Chen J., Chang R., Zhang J., Li Z. (2017a). Effects of acrylonitrile-induced oxidative stress on testicular apoptosis through activation of NFκB signaling pathway in male Sprague-Dawley rats. *Am. J. Transl. Res.* 9, 4227–4235.
- Dang Y., Li Z., Luo B., Pan L., Wei Q., Zhang Y. (2017b). Protective effects of apigenin against acrylonitrile-induced subchronic sperm injury in rats. *Food Chem. Toxicol.* 109(1), 517–525.
- Davis J.H., Davies J.E., Raffonelli A., Reich G. (1973). The investigation of fatal acrylonitrile intoxications. In: *Pesticides and the Environment: A continuing controversy*. Intercontinental Medical Book Corp, Vol. 2, 547–556 (cyt. za: RAC 2018).
- De Meester C., Poncelet F., Roberfroid I. (1978). Mutagenicity of acrylonitrile. *Toxicology*. 11, 19–27.
- De Meester C., Duverger-Van Bogaert M., Lambotte-Vandepaer M., Roberfroid M. F., Mercier M. (1979). Liver extract mediated mutagenicity of acrylonitrile. *Toxicology* 13(1), 7–15.
- DFG (2007). The MAK-Collection Part I. MAK Value Documentation, vol. 24, DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinham.
- DFG (2010). The MAK-Collection Part I. MAK Value Documentation, vol. 24, DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinham.
- Ding S., Lai-ji M.A., Fan W., Zhu R.J., Ying Q., Zhou Y.L., Jin F.S. (2003). Study on mitochondrial DNA damage in peripheral blood nucleate cells of the workers exposed to acrylonitrile. *Chinese J. Indust. Hyg. Occup. Disease* 21, 99–101 (cyt. za: Pałaszewska-Tkacz i in. 2013).
- Douglas G.R., Blakey D.H., Liu-Lee V.W. Bell R.D., Bayley J.M. (1985). Alkaline sucrose sedimentation, sister chromatid exchange and micronucleus assays in CHO cells. *Prog. Mutat. Res.* 5, 359–366.
- Dudley H.C., Neal P.A. (1942). Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 24, 255–258 (cyt. za: Piekarska i in. 1997).
- Duverger-Van Bogaert M., Lambotte-Vandepaer M., de Meester C., Rollman B., Poncelet F. Mercier M. (1981). Effect of several factors on the liver extract mediated mutagenicity of acrylonitrile and identification of four new in vitro metabolites. *Toxicol. Lett.* 7, 311–319.
- Duverger-Van Bogaert M., Lambotte-Vandepaer M., de Meester C., Mercier M., Poncelet F. (1982a). Role of glutathione in liver-mediated mutagenicity of acrylonitrile. *Toxicol. Lett.* 11, 305–311.
- Duverger-Van Bogaert M., Lambotte-Vandepaer M., de Meester C., Mercier M., Poncelet F. (1982b). Vinyl chloride and acrylonitrile: activation mechanism and mutagenicity. *Toxicol. Eur. Res.* 4, 35–37.
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 29 kwietnia 2004 r. w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy (szósta dyrektywa szczegółowa w rozumieniu art. 16 ust. 1 dyrektywy Rady 89/391/EWG). *Dz.Urz. UE Rozdział 05, Tom 005, s. 35–45 z późn. zm.*
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy. *Dz.Urz. L 345 z dnia 27.12.2017, s. 87–95.*
- ECHA (2018). Acrylonitrile. Registration dossier [dostęp: wrzesień 2018; <https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/15561>].
- Etebari M., Jafarian-Dehkordi A., Kahookar A., Moradi S. (2014). Assessment of the deoxyribonucleic acid damage caused by occupational exposure to chemical compounds in Isfahan Polyacryl Company. *J. Res. Med. Sciences* 19(6), 542–548.
- EU RAR (2004). European Union Risk Assessment Report. Acrylonitrile.
- Fahmy M.A. (1999). Evaluation of the genotoxicity of acrylonitrile in different tissues of male mice. *Cytologia* 64, 1–9.
- Fennell T.R., Kedderis G.L., Sumner C.J. (1991). Urinary metabolites of [1,2,3-¹³C]acrylonitrile in rats and mice detected by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem. Res. Toxicol.* 4, 678–687.

- Fennell T.R., Macneela J.P., Morris R.W., Watson M., Thompson C.L., Bell D.A. (2000). Hemoglobin adducts from acrylonitrile and ethylene oxide in cigarette smokers: effects of glutathione S-transferase T1-null and M1-null genotypes. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9(7), 705–712.
- Fouremant P., Mason J.M., Valencia R., Zimmering S. (1994). Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutag.* 23, 51–63.
- Fujikawa K., Ryo H., Kondo S. (1985). The *Drosophila* reversion assay using the unstable zeste-white somatic eye color system. *Prog. Mutat. Res.* 5, 319–324.
- Gagnaire F., Marignac B., Bonnet P. (1998). Relative neurotoxicological properties of five unsaturated aliphatic nitriles in rats. *J. Appl. Toxicol.* 18, 25–31.
- GESTIS, International Limit Values (2018). The Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA) [dostęp: wrzesień 2018; http://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx].
- GESTIS, Substance Database (2018). The Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA) [dostęp: sierpień 2018; [http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$vid=gestiseng:sdbeng\\$3.0](http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=templates$fn=default.htm$vid=gestiseng:sdbeng$3.0)].
- Ghanayem B.I., Farooqui M.Y.H., Elshabrawy O., Mumtaz M.M., Ahmed A.E. (1991). Assessment of the acute acrylonitrile-induced neurotoxicity in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 13, 499–502.
- GIS (2018). Główny Inspektorat Sanitarny. Zestawienie zbiorcze danych dotyczących ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne. GIS 2018 [dane niepublikowane].
- Gulati D., Sabharwal P., Shelby M. (1985). Tests for the induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Prog. Mutat. Res.* 5, 413–426.
- Hashimoto K., Kobayasi T. (1961). A case of acute dermatitis caused by contact with acrylonitrile. *Q. J. Labor. Res.* 9(1–4), 21–24 (cyt. za: RAC 2018).
- HSDB (2018). Acrylonitrile. National Library of Medicine, Bethesda, USA [dostęp: wrzesień 2018; <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~Na9JhN:1>].
- IARC (1979). Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic risk of Chemical to Humans. Some monomers, plastics and synthetic elastomers and acrolein. Acrylonitrile. Vol. 19, 73–113.
- IARC (1999). Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic risk of Chemical to Humans. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Acrylonitrile. Vol. 71, 43–108.
- IFA (2017). Report 3/2017 Grenzwerteliste 2017 Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz [dostęp: wrzesień 2018; <http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/rep0317.pdf>].
- IMP (2018). Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w Środowisku Pracy [dane niepublikowane].
- Inge-Vechtsov S.G., Pavlov Y.I., Noskov V.N., Repnevskaya M.V., Aarpova T.S., Khromov-Borisov N.N., Chekuolene J., Chitavichus D. (1985). Tests for genetic activity in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*: study of forward and reverse mutation, mitotic recombination and illegitimate mating induction. *Prog. Mutat. Res.* 5, 243–255.
- Ishidate M. Jr., Sofuni T. (1985). The in vitro chromosomal aberration test using Chinese hamster lung (CHL) fibroblast cells in culture. *Prog. Mutat. Res.* 5, 427–432.
- Ishidate, M.J., Sofuni, T., Yoshikawa, K. (1981). Chromosomal aberration tests in vitro as a primary screening tool for environmental mutagens and/or carcinogens. *Gann Monogr. Cancer Res.* 27, 95–108.
- Jacob S., Ahmed A.E. (2004). Species difference in the disposition of acrylonitrile: quantitative whole-body autoradiographic study in rats and mice. *Toxicol. Ind. Health* 20, 9–19.
- Jakubowski M., Linhart I., Pielas G., Kopecky J. (1987). 2-Cyanoethylmercapturic acid (CEMA) in the urine as a possible indicator of exposure to acrylonitrile. *Br. J. Ind. Med.* 44, 834–840.
- Johannsen F.R., Levinskas G.J. (2002a). Comparative chronic toxicity and carcinogenicity of acrylonitrile by drinking water and oral intubation to Spartan Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Lett.* 132, 197–219.
- Johannsen F.R., Levinskas G.J. (2002b). Chronic toxicity and oncogenic dose-response effects of lifetime oral acrylonitrile exposure to F344 rats. *Toxicol. Lett.* 132, 221–247.
- Jung R., Engelhart G., Herbolt B., Jackh R., Muller W. (1992). Collaborative study of mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res.* 278, 265–270.
- Kaneko Y., Omae K. (1992). Effect of chronic exposure to acrylonitrile on subjective symptoms. *Keio J. Med.* 41(1), 25–32.
- Kedderis G.L., Sumner S.C.J., Held S.D. (1993a). Dose-dependent urinary excretion of acrylonitrile metabolites by rats and mice. *Tox. Appl. Pharm.* 120, 288–297.
- Kedderis G.L., Batra R., Koop D.R. (1993b). Epoxidation of acrylonitrile by rat and human cytochromes P450. *Chem. Res. in Toxicol.* 6, 866–871.
- Kedderis G.L., Batra R., Turner M.J. Jr. (1995). Conjugation of acrylonitrile and 2-cyanoethylene oxide with hepatic glutathione. *Tox. Appl. Pharm.* 135, 9–17.
- Kirman C.R., Gargas M.L., Marsh G.M., Strother D.E., Klaunig J.E., Collins J.J., Deskin R. (2005). Cancer dose-response assessment for acrylonitrile based upon rodent brain tumor incidence: use of epidemiologic, mechanistic, and pharmacokinetic support for non-linearity. *Regul. Toxicol. Pharm.* 43, 85–103.
- Kirman (2017). Comments submitted by Kirman CR in the public consultation on the proposal by ECHA in support

- of occupational exposure limit values for Acrylonitrile in the workplace. Comment reference number 30. [W:] Załącznik 2 do RAC (2018) Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Acrylonitrile ECHA/RAC/O-0000001412-86-188/F.
- Koopmans M.J.E., Daamen P.A.M. (1989). Skin sensitisation to acrylonitrile in albino guinea pig (maximization test). Study 012972 of RCC NOTOX BV. The Netherlands. 1989 (cyt. za: RAC 2018).
- Lawrence N., McGregor D.B. (1985). Assays for the induction of morphological transformation in C3H/10T1/2 cells in culture with and without S9-mediated metabolic activation. *Prog. Mutat. Res.* 5, 651–658.
- Lee C.G., Webber T.D. (1985). The induction of gene mutations in the mouse lymphoma L5178Y/K⁺ assay and the chinese hamster V79/HGPRT assay. *Prog. Mutat. Res.* 5, 547–554.
- Leonard A., Garny V., Poncellet F. (1981). Mutagenicity of acrylonitrile in mouse. *Toxicol. Lett.* 7, 329–334.
- Lewalter J. (1996). N-Alkylvaline levels in globin as a new type of biomarker in risk assessment of alkylating agents. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 68, 519–530.
- Lewalter J., Neumann H.G. (1998). Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (Biomonitoring). Teil XII. Die Bedeutung der individuellen Empfindlichkeit beim Biomonitoring. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 33, 352–364 (cyt. za: DFG 2016; Thier i in. 2000).
- Liber H.L. (1985). Mutation test with Salmonella using 8-azaguanine resistance as the genetic marker. *Prog. Mutat. Res.* 5, 213–216.
- Lijinsky W., Andrews A.W. (1980). Mutagenicity of vinyl compounds in Salmonella typhimurium. *Teratog. Carcin. Mut.* 1, 259–267.
- Maltoni C., Ciliberti A., Dimaio V. (1977). Carcinogenicity bioassays on rats of acrylonitrile administered by inhalation and ingestion. *Med. Lav.* 68, 401–411.
- Maltoni C., Ciliberti A., Cotti G., Perino G. (1988). Long-term carcinogenicity bioassays on acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion to Sprague-Dawley rats. *Ann. NY Acad. Sci.* 534, 179–202.
- Marsh G.M., Gula M.J., Youk A.O., Schall L.C. (1999). Mortality among chemical plant workers exposed to acrylonitrile and other substances. *Am. J. Ind. Med.* 36, 423–436.
- Marsh G.M., Youk A.O., Collins J.J. (2001). Reevaluation of lung cancer risk in the acrylonitrile cohort study of the National Cancer Institute and the National Institute for Occupational Safety and Health. *Scand. J. Work. Environ. Health* 27, 5–13.
- Marsh G.M., Zimmerman S.D. (2015). Mortality among chemical plant workers exposed to acrylonitrile: 2011 follow-up. *J. Occup. Environ. Med.* 57(2), 134–145.
- Matsushima T., Muramatsu M., Haresaku M. (1985). Mutation tests on Salmonella typhimurium by the preincubation method. [W:] J. Ashby, E.J. de Serres [eds.] *Progress in mutation research*. Vol. 5, The Netherlands: Elsevier Science Publishers, Amsterdam 181–186 (cyt. za: Pałaszewska-Tkacz i in. 2013).
- Matthews E.J., DelBalzo T., Rundell J.O. (1985). Assay for morphological transformation and mutation to ouabain resistance of Balb/C-3T3 cells in culture. *Prog. Mutat. Res.* 5, 639–650.
- Mehta R.D., von Borstel R.C. (1985). Tests for genetic activity in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* using strains D7-144, XV185-14C, and RM52. *Prog. Mutat. Res.* 5, 271–284.
- Morita T., Asano N., Awogi T., Sasaki Y.F., Sato S., Shimada H., Sutou S., Suzuki T., Wakata A., Sofuni T., Hayashi M. (1997). Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1,2A and 2B): The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. Collaborative study of the micronucleus group test. Mammalian Mutagenicity Study Group. *Mutat. Res.* 389(1), 3–122.
- Muto T., Sakurai H., Omae K. (1992). Health profiles of workers exposed to acrylonitrile. *Keio J. Med.* 41(3), 154–160.
- Nakagawa Y., Toyozumi T., Sui H., Ohta R., Kumagai F., Usumi K., Saito Y., Yamakage K. (2015). In vivo comet assay of acrylonitrile, 9-aminoacridine hydrochloride monohydrate and ethanol in rats. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 786–788, 104–113.
- Natarajan A.T., Bussmann C.J.M., van Kesteren-van Leeuwen A.C., Meijers A.C.M., Van Rijn J.L.S. (1985). Tests for chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. *Prog. Mutat. Res.* 5, 433–437.
- Nemec M.D., Kirkpatrick D.T., Sherman J., Van Miller J.P., Pershing M.L., Strother D.E. (2008). Two generation reproduction toxicity study of inhaled acrylonitrile vapors in CrI:CD(SD) rats. *Int. J. Toxicol.* 27, 11–29.
- Nerland E.E., Benz F.W., Babiuk C. (1989). Effects of cysteine isomers and derivatives on acute acrylonitrile toxicity. *Drug Metab. Rev.* 20, 233–246.
- NTP, National Toxicology Program (2001). Toxicology and carcinogenesis studies of acrylonitrile (CAS No. 107-13-1) in B6C3F1 mice (gavage studies). Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; 2001; NTP TR 506b [dostęp: czerwiec 2018; https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr506.pdf].
- Obe G., Hille A., Jonas R., Schmidt S., Thenhaus U. (1985). Tests for the induction of sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes in culture. *Prog. Mutat. Res.* 5, 439–442.
- O’Berg M.T. (1980). Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile. *J. Occup. Med.* 22(4), 245–252.
- O’Berg M.T., Chen J.L., Burke C.A., Walrath J., Pell S. (1985). Epidemiological study of workers exposed to acrylonitrile: an update. *J. Occup. Med.* 27(11), 835–840.
- Orusev T., Bauer S., Popovski P. (1973). Occupational exposure to acrylonitrile in a plant for production of acrylic synthetic fibres. *God. Zb. Med. Fak. Skopje.* 19, 445–449 (cyt. za: Sapota, Jakubowski 1985).

- Osgood C., Bloomfield M., Zimmering S. (1991). Aneuploidy in *Drosophila*, IV. Inhalation studies on the induction of aneuploidy by nitriles. *Mutat. Res.* 259, 165–176.
- Pałaszewska-Tkacz A., Czerczak S., Szymczak W. (2013). Akrylonitryl. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych 31(1), 5–54.
- Parent R.A., Casto B.C. (1979). Effect of acrylonitrile on primary Syrian golden hamster embryo cells in culture: transformation and DNA fragmentation. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 1025–1029.
- Perocco P., Pane G., Bolognesi S. (1982). Increase in sister chromatid exchange and unscheduled synthesis of deoxyribonucleic acid by acrylonitrile in human lymphocytes in vitro. *Scand. J. Work Environ. Health* 8, 290–293.
- Piekarska A., Czerczak S., Starzyński Z., Szymczak W. (1997). Akrylonitryl. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych 4, 5–31.
- Priston R.A., Dean B.J. (1985). Tests for the induction of chromosome aberrations, polyploidy and sister chromatid exchanges in rat liver (RL₄) cells. *Prog. Mutat. Res.* 5, 387–395.
- Probst G.S., Hill L.E. (1985). Test for the induction of DNA repair synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Prog. Mutat. Res.* 5, 381–386.
- Pu X., Kamendulis L.M., Klaunig J.E. (2009). Acrylonitrile-induced oxidative stress and oxidative DNA damage in male Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 111, 64–71.
- Pu X., Wang Z., Zhou S., Klaunig J.E. (2016). Protective effects of antioxidants on acrylonitrile-induced oxidative stress in female F344 rats. *Environ. Toxicol.* 31, 1808–1818.
- Puts C., ter Burg W. (2015). Identifying prevalent carcinogens at the workplace in Europe. RIVM Report 2015-0107.
- Quast J.F., Schwetz B.A., Balmer M.F., Gushow T.S., Park C.N., McKenna M.J. (1980a). A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile following inhalation exposure of rats. Dow Chemical Co., Toxicology Research Laboratory, Midland, MI (cyt. za: RAC 2018; SCOEL 2003).
- Quast J.F., Wade C.E., Humiston C.G., Carreon R.M., Hermann E.A., Park C.N., Schwetz B.A. (1980b). A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats. Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Services, Dow Chemical USA, Midland MI for the Chemical Manufacturers Association, Washington DC (unpublished report). Testing laboratory: Toxicology Research Laboratory, Dow (cyt. za: RAC 2018).
- Quast J.F. (2002). Two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats. *Toxicol. Lett.* 132, 153–196.
- Rabello-Gay M.N., Ahmed A.E. (1980). Acrylonitrile: in vivo cytogenetic studies in mice and rats. *Mutat. Res.* 79, 249–255.
- RAC (2018). Committee for Risk Assessment. Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Acrylonitrile ECHA/RAC/O-0000001412-86-188/F, adopted 9 march 2018.
- Radimer G.F., Davis J.H., Ackerman A.B. (1974). Fumigant-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.* 110(1), 103–104 (cyt. za: RAC 2018).
- Recio L., Skopek T.R. (1988). Mutagenicity of acrylonitrile and its metabolite 2-cyanoethylene oxide in human lymphoblasts in vitro. *Mutat. Res.* 206, 297–305.
- Rexroat M.A., Probst G.S. (1985). Mutation tests with *Salmonella* using the plate-incorporation assay. [In:] Ashby J., de Serres F.J., Draper M., Ishidate Jr M., Margolin B.H., Matter B.E., Shelby M.D. [eds.] Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's collaborative study on in vitro assays. *Prog. Mutat. Res.* 5, 201–212.
- Rogaczewska T. (1975). Wchłanianie par akrylonitrylu przez skórę u zwierząt. *Med. Pracy* 26(6), 459–465.
- Rogaczewska T., Piotrowski J. (1968). Experimental evaluation of the absorption routes of acrylonitrile in man. *Med. Pracy* 19, 349–354.
- Rongzhu L., Ziqiang C., Fusheng J., Collins J.J. (2005). Neurobehavioral effects of occupational exposure to acrylonitrile in Chinese workers. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 19(3), 695–700.
- Rongzhu L., Suhua W., Guangwei X., Fangan H., Ziqiang C., Fusheng J., Kacew S. (2007). Neurobehavioral alterations in rats exposed in acrylonitrile in drinking water. *Hum. Exp. Toxicol.* 26, 179–184.
- Rothman K.J. (1994). Cancer occurrence among workers exposed to acrylonitrile. *Scand. J. Work Environ. Health* 20, 313–321.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (tekst jednolity DzU z 2016 r., poz. 1117) [Polish legal act].
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU z 2018 r., poz. 1286) [Polish legal act].
- Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH), utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywę Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE (w wersji sprostowanej Dz.Ur. UE L 136 z 29.05.2007 r., s. 3 z późn. zm.).
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin,

- zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r. (Dz. Urz. WE L 353, 1–1355 z późn. zm.).
- Sakurai H., Kusumoto M. (1972). Epidemiologic study of health impairment among acrylonitrile workers. *J. Sci. Labour. Tokyo* 48(5), 273–282 (cyt. za: Sapota, Jakubowski 1985).
- Sakurai H., Onoderna M., Utsunomiya T., Minakuchi H., Iwai H., Matsumura H. (1978). Health effects of acrylonitrile in acrylic fibre factories. *Br. J. Ind. Med.* 35(3), 219–225.
- Sandberg E.C., Slanina P. (1980). Distribution of [^{14}C] acrylonitrile in rat and monkey. *Toxicol. Lett.* 6, 187–191.
- Sanner T., Rivedal E. (1985). Tests with the Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation assay. *Prog. Mutat. Res.* 5, 665–671.
- Sapota A. (1982). The disposition of [^{14}C]acrylonitrile in rats. *Xenobiotica* 12(4), 259–264.
- Sapota A., Jakubowski M. (1995). Dokumentacja proponowanej wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. Akrylonitryl. Dane niepublikowane, IMP, Łódź.
- Sartorelli E. (1966). Acute acrylonitrile intoxication. *Med. Lab.* 57(3), 184–187.
- SCOEL (2003). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Acrylonitrile. SCOEL/SUM/104 December 2003.
- Sharief Y., Brown A.M., Backer L.C. (1986). Sister chromatid exchange and chromosome aberration analyses in mice after in vivo exposure to acrylonitrile, styrene or butadiene monoxide. *Environ. Mutagen.* 8, 439–448.
- Sram R.J., Beskid O., Binkova B., Rossner P., Smerhovsky Z. (2004). Cytogenetic analysis using fluorescence in situ hybridization (FISH) to evaluate occupational exposure to carcinogens. *Toxicol. Lett.* 149, 335–344.
- Steffens W., Sibbing D., Kiesselbach N., Lewalter J. (1998). Behandlung von Patienten mit Vergiftungen durch aliphatische oder olefnische Nitrile. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 33, 479–484 (cyt. za: Thier i in. 2000).
- Stewart P.A., Zaebst D., Zey J.N., Herrick R., Dosemeci M., Hornung R., Bloom T., Pottern L., Miller B.A., Blair A. (1998). Exposure assessment for a study of workers exposed to acrylonitrile. *Scand. J. Work. Environ. Health* 24(suppl 2), 42–53.
- Styles J.A., Clay P., Cross M.F. (1985). Assays for the induction of gene mutations at the thymidine kinase and the Na⁺/K⁺ ATPase loci in two different mouse lymphoma cell lines in culture. *Prog. Mutat. Res.* 5, 587–596.
- SUVA (2015). Grenzwerte am Arbeitsplatz 2015 [dostęp: wrzesień 2018; http://www.ecoserve.ch/fileadmin/_migrated/content_uploads/SUVA_MAK-Werte_2015.pdf].
- Swaen G.M., Bloemen L.J., Twisk J., Scheffers T., Slangen J.J., Sturmans F. (1992). Mortality of workers exposed to acrylonitrile. *J. Occup. Med.* 34, 801–809.
- Swaen G.M., Bloemen L.J., Twisk J., Scheffers T., Slangen J.J., Collins J.J., ten Berge W.F., Sturmans F. (1998). Mortality update of workers exposed to acrylonitrile in the Netherlands. *Scand. J. Work. Environ. Health* 24(suppl. 2), 10–16.
- Swaen G.M., Bloemen L.J., Twisk J., Scheffers T., Slangen J.J., Collins J.J., ten Berge W.F. (2004). Mortality update of workers exposed to acrylonitrile in the Netherlands. *J. Occup. Environ. Med.* 46, 691–698.
- Symons J.M., Kreckmann K.H., Sakr C.J., Kaplan A.M., Leonard R.C. (2008). Mortality among workers exposed to acrylonitrile in fiber production: an update. *J. Occup. Environ. Med.* 50, 550–560.
- Szustow W., Mawrina E.A. (1975). Clinical picture of chronic poisoning in the production of nitroene. *Gig. Truda Prof. Zabol.* 3, 27 (cyt. za: Sapota, Jakubowski 1985).
- Tandon R., Saxena D.K., Chandra S.V. (1988). Testicular effects of acrylonitrile in mice. *Toxicol. Lett.* 42, 55–63.
- Thier R., Lealter J., Bolt H.M. (2000). Species differences in acrylonitrile metabolism and toxicity between experimental animals and humans based on observations in human accidental poisonings. *Arch. Toxicol.* 74(4-5), 184–189.
- Thiess A.M., Fleig I. (1978). Analysis of chromosomes of workers exposed to acrylonitrile. *Arch. Toxicol.* 41, 149–152.
- Ved Brat S.V., Williams G.M. (1982). Hepatocyte-mediated production of sister chromatid exchange in co-cultured cells by acrylonitrile: evidence for extracellular transport of a stable reactive intermediate. *Cancer Lett.* 17, 213–216.
- Venitt S., Bushell C.T., Osborne M. (1977). Mutagenicity of acrylonitrile (cyanoethylene) in *Escherichia coli*. *Mutat. Res.* 45, 283–288.
- Vernon P.A., Dulak L.H., Deskin R. (1969). Acute toxicological evaluation of acrylonitrile. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1, 114–115.
- Vogel E.V. (1985). The *Drosophila* somatic recombination and mutation assay (SRM) using the white-coral somatic eye color system. *Prog. Mutat. Res.* 5, 313–317.
- Vogel R.A., Kirkendall W.M. (1984). Acrylonitrile (vinyl cyanide) poisoning: a case report. *Texas Med.* 80, 48–51 (cyt. za: Pałaszewska-Tkacz i in. 2013).
- Williams G.M., Kobets T., Duan J.D., Iatropoulos M.J. (2017). Assessment of DNA binding and oxidative DNA damage by acrylonitrile in two rat target tissues of carcinogenicity: implications for the mechanism of action. *Chem. Res. Toxicol.* 30, 1470–1480.
- Williams G.M., Tong C., Brat S.V. (1985). Test with the rat hepatocyte primary culture/DNA repair test. *Prog. Mutat. Res.* 5, 341–345.
- Wilson R.H., Hough G.V., McCormick W.E. (1948). Medical problems encountered in the manufacture of American made rubber. *Ind. Med.* 17, 199–207 (cyt. za: Piekarska i in. 1997).
- Wniosek (2017). Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy. COM/2017/011 final [dostęp:

- wrzesień 2018; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?qid=15365860661&uri=CELEX:52017PC0011>].
- Wniosek (2018). Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy COM/2018/171 final [dostęp: wrzesień 2018; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?qid=1536586531053&uri=CELEX:52018PC0171>].
- Wood S.M., Buffler P.A., Burau K., Krivanek N. (1998). Mortality and morbidity of workers exposed to acrylonitrile in fiber production. *Scand. J. Work. Environ. Health* 24(suppl. 2), 54–62.
- Working P., Bentley K.S., Hurtt Mohr K.L. (1987). Comparison of the dominant lethal effects of acrylonitrile and acrylamide in male F344 rats. *Mutagenesis* 2, 215–220.
- Wuergler F.E., Graf U., Frei H. (1985). Somatic mutation and recombination test in wings of *Drosophila melanogaster*. *Prog. Mutat. Res.* 5, 325–340.
- Xu D.X., Zhu Q.X., Zheng L.K., Wang Q.N., Shen H.M., Deng L.X., Ong C.N. (2003). Exposure to acrylonitrile induced DNA strand breakage and sex chromosome aneuploidy in human spermatozoa. *Mutat. Res.* 537, 93–100.
- Young J.D., Slaurer R.W., Karbowski R.J. (1977). The pharmacokinetic and metabolism profile of ¹⁴C-acrylonitrile given to rats by three routes. *Midland MI, USA, Toxicol. Res. Lab. Dow. Chem.* (cyt. za: *Pałaszewska-Tkacz* i in. 2013).
- Zeiger E., Haworth S. (1985). Test with a preincubation modification of the Salmonella/microsome assay. In: Ashby J., de Serres F.J., eds. *Progress in mutation research*. Vol. 5. The Netherlands: Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 187–199.
- Zeller H., Hofmann H.T., Thiess A.M., Hey W. (1969). Toxicity of nitriles. Results of animal experiments and industrial experiences during 15 years. *Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz.* 19(8), 225–237 (cyt. za: RAC 2018).
- Zhurkov V.S., Shram R.Y., Dugan A.M. (1983). Analysis of the mutagenic activity of acrylonitrile. *Gig. Sanit.* 1, 71–72 (cyt. za: Sapota, Jakubowski 1985).
- Zotova L.V. (1975). Working conditions in the production of acrylonitrile and their effect on workers. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 8, 8–11 (cyt. za: Sapota, Jakubowski 1985).

Adres do korespondencji/Contact details:

dr KATARZYNA KONIECZKO
e-mail: Katarzyna.Konieczko@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8
POLAND

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, skórę, błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, układ oddechowy, układ krążenia.

Badania pomocnicze: spirometria spoczynkowa, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AST, ALT, GGTP), stężenie kreatyniny we krwi, EKG.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, skórę, błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, układ oddechowy, układ krążenia, a w zależności od wskazań konsultacja: neurologiczna, psychologiczna i dermatologiczna.

Badania pomocnicze: spirometria spoczynkowa, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AST, ALT, GGTP), stężenie kreatyniny we krwi, EKG.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, skórę, błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, układ oddechowy, układ krążenia, a w zależności od wskazań konsultacja: neurologiczna, psychologiczna i dermatologiczna.

Badania pomocnicze: spirometria spoczynkowa, badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AST, ALT, GGTP), stężenie kreatyniny we krwi, EKG.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami krytycznymi w narażeniu na akrylonitryl są ośrodkowy układ nerwowy i układ oddechowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na akrylonitryl są:

- choroby ośrodkowego i obwodowego (polineuropatie) układu nerwowego,
- przewlekłe stany zapalne błon śluzowych górnych dróg oddechowych i oczu,
- schorzenia alergiczne skóry.

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.

W badaniu okresowym wskazane oznaczenie wskaźnika narażenia: stężenia N-(2-cyanoetylo)waliny (CEV) we krwi.

W narażeniu na akrylonitryl nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży lub karmiących piersią i pracowników młodocianych, ponieważ związek jest sklasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B (Carc. 1B).