

1-Naftyloamina i jej sole – w przeliczeniu na 1-naftyloaminę

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

1-Naphtylamine and its salts – as 1-naphtylamine

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

mgr inż. EWA MICHALAK

<http://orcid.org/0000-0002-9639-4977>

prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK

<http://orcid.org/0000-0002-5934-6861>

e-mail: Slawomir.Czerczak@imp.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy im prof. dr. med. Jerzego Nofera w Łodzi
Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS	3,5 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 28-29.10.2020 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 22.03.2021 r.

Streszczenie

1-Naftyloamina występuje w postaci białych kryształów o charakterystycznym zapachu, które po wystawieniu na działanie powietrza, światła i wilgoci stają się czerwone. Jest stosowana do syntezy barwników i pigmentów, leków, antyoksydantów, herbicydów. Liczba zatrudnionych na stanowiskach, gdzie występowało narażenie zawodowe na 1-naftyloaminę i jej sole w Polsce nie jest znana. W wyniku ostrego zatrucia inhalacyjnego 1-naftyloaminą u ludzi obserwowano: sinienie ust, paznokci i skóry, dezorientację, zawroty i ból głowy, duszność oraz osłabienie. Działanie przewlekłe na zwierzęta 1-naftyloaminy po podaniu drogą pokarmową prowadziło do uszkodzenia wątroby (dystrofia komórek wątrobowych, stłuszczenie wątroby, nagromadzenie lipofuscyny), a przewlekłe narażenie inhalacyjne do zmian parametrów hematologicznych, złuszczonego śródmiąższowego zapalenia płuc, schorzeń płuc i przewlekłego zapalenia nerek i pęcherza moczowego, częściowo związanego z krwimoczem i albuminurią. Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności 1-naftyloaminy nie są jednoznaczne. IARC w 1987 r. zaliczyła 1-naftyloaminę do grupy 3. W porównaniu do 2-naftyloaminy ulegającej w dużym stopniu *N*-hydroksylacji, 1-naftyloamina nie jest w znaczący sposób *N*-hydroksylowana. Dlatego

¹ Wartość NDS 1-naftyloaminy została w dniu 22.03.2021 r. przyjęta na 98. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona Ministrowi Rozwoju, Pracy i Technologii (wniosek nr 113) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Opracowano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2020-2022 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (projekt nr II.PB.03: pt.: Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych).

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

brak działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych może wynikać z braku skutecznej aktywacji metabolicznej. Wartość normatywu higienicznego ustalono na podstawie wartości NOEL, wynoszącej 15 mg/kg mc./dzień, uzyskanej z badań na psach narażanych drogą pokarmową na 1-naftyloaminę przez 9 lub 10 lat. W tych eksperymentach podawanie czystej 1-naftyloaminy, bez zanieczyszczeń izomerem 2-naftyloaminy, nie powodowało zwiększenia częstości zachorowań na raka pęcherza moczowego u psów. Zaproponowano wartość NDS dla 1-naftyloaminy i jej soli na poziomie 3,5 mg/m³. 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: 1-naftyloamina, narażenie zawodowe, toksyczność, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

1-Naphthylamine forms white crystals with a characteristic odor that turn red when exposed to air, light and moisture. It is used as an intermediate in the synthesis of dyes, antioxidants, herbicides, drugs and other chemicals. The number of employees exposed to 1-naphthylamine and its salts in Poland has not been studied. The results of acute poisoning by inhalation with 1-naphthylamine by human are blue lips, fingernails and skin, confusion, dizziness, headache, shortness of breath and weakness. Chronic effect on animals of 1-naphthylamine after oral administration leads to liver damage (hepatic cell dystrophy, hepatic steatosis, accumulation of lipofuscin). Chronic inhalation leads to changes in hematological parameters, desquamative interstitial pneumonia, lung disease, and chronic nephritis and bladder inflammation, partly associated with haematuria and albuminuria. The results of the mutagenicity and genotoxicity tests on 1-naphthylamine are inconclusive. In 1987 IARC included 1-naphthylamine in Group 3. Compared to highly N-hydroxylated 2-naphthylamine, 1-naphthylamine is not significantly N-hydroxylated. Therefore, the lack of a carcinogenic effect in experimental animals may be due to the lack of effective metabolic activation. The value of the hygiene standard was derived based on the NOEL value of 15 mg/kg bw/day, obtained from studies on dogs exposed by the oral route for 9 or 10 years. In these experiments, administration of pure 1-naphthylamine, without isomer 2 contamination, did not increase the incidence of bladder cancer in dogs. The maximum acceptable concentration (MAC) value was proposed for 1-naphthylamine and its salt of 3.5 mg/m³. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: 1-naphthylamine, occupational exposure, toxicity, MAC, health sciences, environmental engineering.

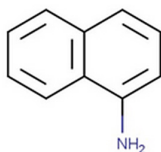
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

1-Naftyloamina jest organicznym związkiem chemicznym. Substancja jest pochodną naftalenu podstawioną w pozycji pierwszej grupą aminową.

Ogólna charakterystyka 1-naftyloaminy (ECHA 2020; HSDB 2020; IARC 1974):

- wzór sumaryczny C₁₀H₉N
- wzór strukturalny

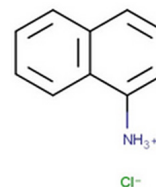


- nazwa IUPAC naphthalen-1-amine
- nazwa w rejestrze CAS naphthalenamine
- numer w rejestrze CAS 134-32-7
- numer indeksowy 612-020-00-2
- numer WE 205-138-7
- synonimy: 1-naftyloamina; α-naftyloamina; 1-aminonaftalen;

α-aminonaftalen;
naftalidam;
naftalidyna.

Ogólna charakterystyka chlorku 1-naftyloammonium (ECHA 2020):

- wzór sumaryczny C₁₀H₁₀ClN
- wzór strukturalny



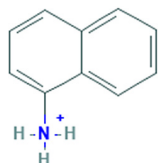
- nazwa IUPAC: naphthalen-1-amine hydrochloride; naphthalen-1-aminium chloride
- numer w rejestrze CAS 552-46-5
- numer WE 209-014-3
- synonimy: chlorek 1-naftyloammonium; chlorowodrek

α -nafityloaminy;
 chlorowodorek
 1-aminonaftalenu;
 chlorowodorek
 1-naftalenoaminy;
 chlorek naftalen-
 -1-amoniowy.

– numer WE 275-949-9
 – synonimy: octan
 1-nafityloammonium;
 octan
 naftalen-1-amoniowy.

Ogólna charakterystyka octanu 1-nafityloammonium (ECHA 2020):

- wzór sumaryczny $C_{12}H_{13}NO_2$
- wzór strukturalny



- nazwa IUPAC: naphthalen-
 -1-aminium acetate;
 naphthalen-
 -1-ylazanium acetate
- numer w rejestrze CAS 71735-37-0

1-Nafityloamina ma zharmonizowaną klasyfikację w Unii Europejskiej zgodnie z tabelą 3. załącznika VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 ze zm. (rozporządzeniem Komisji (WE) nr 790/2009), którą przedstawiono w tabeli 1. i na rycinie 1.

Chlorek 1-nafityloammonium ma zgłoszoną klasyfikację w Unii Europejskiej zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 ze zm., którą przedstawiono w tabeli 1. i na rycinie 1.

Nie znaleziono danych dotyczących klasyfikacji octanu 1-nafityloammonium.

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie 1-nafityloaminy oraz zgłoszona klasyfikacja i oznakowanie chlorku 1-nafityloammonium zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 ze zmianami

Table 1. Harmonized classification and labelling of 1-naphthylamine and notified classification and labelling of 1-naphthylamine chloride in accordance with the European Parliament and Council as amended (regulation (EC) No 1272/2008 as amended)

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
1-Nafityloamina	Acute Tox. 4* Aquatic Chronic 2	H302 H411	GHS09 GHS07 Wng	H302 H411
Chlorek 1-nafityloammonium	Acute Tox. 4 Aquatic Chronic 2	H302 H411	GHS09 GHS07 Wng	H302 H411

Objaśnienia:

* – minimum klasyfikacji dla danej kategorii.

Acute Tox. – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

Aquatic Chronic 2 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego, toksyczność przewlekła, kategoria zagrożenia 2.

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



GHS07



GHS09

Ryc. 1. Kody haseł ostrzegawczych: „Uwaga”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Fig. 1. Codes of signal words: “Warning”. Pictograms set out in the Annex to Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP) have a black symbol on a white background with a red border, wide enough to be clearly visible

Właściwości fizykochemiczne

1-Naftyloamina występuje w postaci białych kryształów o charakterystycznym zapachu, które po wystawieniu na działanie powietrza, światła i wilgoci stają się czerwone (ICSC 2000). Właściwości fizykochemiczne 1-naftyloaminy i jej soli przedstawiono w tabeli 2.

Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

1-Naftyloamina nie występuje naturalnie w przyrodzie (HSDB 2020; IARC 1974). Starsza metoda otrzymywania 1-naftyloaminy, stosowana do początku lat 70., powodująca zanieczyszczenie w postaci 4 ÷ 10% 2-naftyloaminy – czynnika rakotwórczego kategorii zagrożenia 1A, polegała na nitrowaniu naftalenu i redukcji produktu przy użyciu żelaza i kwasu solnego. Nowsza metoda produkcji, dająca zanieczyszczenie wynoszące maksymalnie 0,5%, polega na katalitycznym uwodornieniu 1-nitronaftalenu z wykorzystaniem katalizatora niklowego (IARC 1974).

1-Naftyloaminę można także otrzymać w reakcji kwasu 1-naftylokarboksylowego z hydroksyloaminą. Z powodu zapadalności na raka pęcherza moczowego wśród pracowników biorących udział przy produkcji 1-naftyloaminy produkcja ta, liczona jeszcze w latach 60. w setkach ton, została w dużej mierze zaprzestana.

1-Naftyloamina jest stosowana jako półprodukt w syntezie barwników, przeciwutleniaczy, herbicydów, niektórych leków i innych chemikaliów. Substancja stanowi składnik w reakcji diazowania, występuje także w reakcji sprzęgania soli diazoniowych w produkcji barwników azowych. Wykorzystywana jest do syntezy barwników i pigmentów, w tym stosowanych w produkcji leków, tekstyliów, produktów higieny osobistej, takich jak kosmetyki, atramenty do tatuażu, farby do włosów, a także barwników spożywczych i atramentów do drukowania. Stosuje się ją w drukarstwie do tonowania obrazów monochromatycznych przy użyciu soli ceru. 1-Naftyloamina stanowi półprodukt do otrzymywania *N*-fenylo-1-naftyloaminy, będącej przeciwutleniaczem stosowanym w produkcji wyrobów gumowych, oraz służy do produkcji

Tabela 2. Właściwości fizykochemiczne 1-naftyloaminy i jej soli (AGS 2006; EPA DSSTox 2020; HSDB 2020; ICSC 2000)

Table 2. Physical properties of 1-naphthylamine and its salts (AGS 2006; EPA DSSTox 2020; HSDB 2020; ICSC 2000)

Właściwości fizykochemiczne	1-Naftyloamina	Chlorek 1-naftyloammonium	Octan 1-naftyloammonium
Masa molowa	143,19 g/mol	179,64 g/mol	203,24 g/mol
Temperatura topnienia	49,2 °C	145 °C (p.śr.)	bd.
Temperatura wrzenia	300,7 °C	288 °C lub 301 °C (p.śr.)	bd.
Temperatura zapłonu	157° C	156 °C (p.śr.)	bd.
Temperatura samozapłonu	460 °C	bd.	bd.
Gęstość	1,114 g/cm ³	1,15 g/cm ³ (p.śr.)	bd.
Gęstość par nasyconych względem powietrza (gęstość powietrza = 1)	4,93	bd.	bd.
Współczynnik podziału oktanol – woda (log Kow)	2,25	bd.	bd.
Prężność par	0,53 Pa (20 °C)	bd.	bd.
Rozpuszczalność w wodzie	trudno rozpuszczalna (0,17 g/100 g w 20 °C; 1,7 g/kg w 20 °C)	bd.	bd.
Rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach	rozpuszcza się w chloroformie, łatwo rozpuszczalna w alkoholach i eterach	bd.	bd.
Lepkość	8,77 mPa · s	bd.	bd.
Współczynnik załamania światła	1,69	bd.	bd.
Współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C)	1 mg/m ³ ~ 0,168 ml/m ³ (ppm) 1 ml/m ³ (ppm) ~ 5,941 mg/m ³	bd.	bd.

Objaśnienia:

p.śr. – przewidywana średnia.

bd. – brak danych.

naptalamu – środka chwastobójczego do zwalczania chwastów dwuliściennych. 1-Nafityloamina jest półproduktem służącym do syntezy środka imidazolino-adrenergicznego będącego lekiem w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wykorzystywana jest także w syntezie 1-naftyliotiomocznika używanego do zwalczania szkodliwych gryzoni oraz fluoroacetamidu, będącego mitycydem (in. akarycydem), czyli środkiem do zwalczania roztozczy (EPA 2020).

W laboratorium 1-naftyloamina jest stosowana jako odczynnik Griessa. Znalazł on zastosowanie w wykrywaniu azotanów przy użyciu mieszaniny chlorowodoru 1-naftyloaminy z kwasem sulfanilowym. Może być również używana jako wskaźnik pH – świeci w świetle UV, gdy pH jest mniejsze niż $5 \div 6$; po zakwaszeniu środowiska fluorescencja wygasa.

1-Nafityloamina występuje w papierosach i produktach tytoniowych. Stwierdzono jej występowanie w smole węglowej (IARC 1974). Z udziałem 1-naftyloaminy produkowane są smary, w tym do silników, płyny hamulcowe, oleje itp. 1-Nafityloaminę stosuje się przy produkcji urządzeń mechanicznych, elektrycznych i elektronicznych, w tym komputerów, samolotów i promów kosmicznych.

Występuje w maszynach do produkcji cementu oraz jest stosowana przy produkcji żywności (EPA 2020; HSDB 2020).

Na stronie ECHA 1-naftyloaminę zarejestrował 1 rejestrujący w ramach wspólnego przedłożenia: Synthesia, a.s., Semtín 103, 530 02 Pardubice, Czechy, i była to rejestracja substancji uznanej za półprodukt, której nie dotyczy całkowity zakres wielkości obrotu (ECHA 2020).

Narażenie zawodowe na 1-naftyloaminę może wystąpić poprzez wdychanie tego związku w miejscach pracy, w których produkuje się lub stosuje 1-naftyloaminę (HSDB 2020; NIOSH 1983). Liczba zatrudnionych na stanowiskach pracy, gdzie występowała ta substancja o stężeniach powyżej wartości NDS wynoszącej 0 mg/m^3 , w 2017 roku nie była badana. Dane z monitorowania 1-naftyloaminy wskazują, że generalna populacja może być narażona na 1-naftyloaminę poprzez kontakt z zanieczyszczonymi wodami powierzchniowymi lub gruntowymi lub przez wdychanie dymu papierosowego (HSDB 2020; NIOSH 1983). Dym papierosowy z 1 papierosa zawiera $0,03 \text{ } \mu\text{g}$ 1-naftyloaminy (HSDB 2020; IARC 1974).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Działanie ostre

W wyniku ostrego zatrucia inhalacyjnego 1-naftyloaminą u ludzi obserwowano: sinienie ust, paznokci i skóry, dezorientację, zawroty i ból głowy, duszność oraz osłabienie. Substancja powoduje zaczerwienienie skóry. Kontakt z oczami powoduje zaczerwienienie i ból. Po wchłonięciu przez przewód pokarmowy obserwowano: sinienie ust, paznokci i skóry, zawroty i ból głowy oraz nudności (RTECS 2020).

1-Nafityloamina działa nieznacznie drażniąco na oczy i skórę. Skutki narażenia mogą dotyczyć krwi (tworzenie się methemoglobiny) i mogą być opóźnione (RTECS 2020).

Działanie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat przewlekłych zatruc 1-naftyloaminą w warunkach narażenia zawodowego.

Obserwowane nowotwory pęcherza były związane z zawartością do 10% 2-naftyloaminy w stosowanej w przemyśle 1-naftyloaminie. Nowsze metody produkcji doprowadziły do znacznego zmniejszenia zawartości 2-naftyloaminy. W większości nieokreślona zawartość 2-naftyloaminy (Carc. kat. 1A) w stosowanym lub badanym produkcie bardzo utrudnia ocenę dostępnych wyników badań epidemiologicznych.

Badania epidemiologiczne

U 319 pracowników zatrudnionych przy produkcji 1-naftyloaminy w latach 1942-1944 zawartość amin aromatycznych w moczu wynosiła $0,7 \div 81,0 \text{ mg}$ w przeliczeniu na dobową objętość moczu $1,5 \text{ l}$. Zatem dzienne wydalanie było mniejsze niż $1 \div 2 \text{ mg/kg mc.}$ (w przeliczeniu na 70 kg mc.). W sumie 11 przypadków guzów pęcherza (8 brodawczaków i 3 raki) obserwowano u pracowników, którzy byli narażeni tylko na

1-naftyloaminę (zawartość 2-naftyloaminy wynosiła ok. 5%) przez okres 1 ÷ 26 lat. Nowotwory pojawiały się najwcześniej po 11 latach narażenia. Średni okres od podjęcia pracy w fabryce do wykrycia nowotworu wynosił 19 lat. Średni wiek, w którym rozpoznawano nowotwór i średni wiek spowodowanego nim zgonu, to 50 ÷ 55 lat. Dane wskazywały na zależność: w im młodszy wiek rozpoczęto pracę, tym wcześniej rozwinął się nowotwór (Goldblatt 1949), (tab. 3.).

W Wielkiej Brytanii zbadano przypadki guzów pęcherza, które wystąpiły u pracowników przemysłu chemicznego do 1 lutego 1952 r. W sumie w 28 przypadkach pracownicy byli narażeni tylko na 1-naftyloaminę, natomiast w kolejnych 173 przypadkach guzy pęcherza wystąpiły po jednoczesnym narażeniu na 2-naftyloaminę i/lub benzydynamę. Ze względu na zanieczyszczenie 1-naftyloaminy w około 5% 2-naftyloaminą nie można z tej obserwacji wyciągnąć żadnych wniosków na temat rakotwórczego działania 1-naftyloaminy. Średni czas rozwoju guza wynosił 15 ÷ 20 lat po rozpoczęciu pracy. Ponadto zarówno początek choroby, jak i zgon z powodu nowotworu miały miejsce w znacznie młodszy wiek niż w przypadkach niezwiązanych z pracą zawodową (Case i in. 1954), (tab. 3.).

Spśród 30 pracowników zajmujących się produkcją 1-naftyloaminy 23 zostało przebadanych cytoskopowo. Zastój pęcherza stwierdzono u 7 osób, brodawczaki pęcherza u 2 osób, u pozostałych 14 nie stwierdzono zmian w pęcherzu. Pierwszy przypadek brodawczaka pojawił się po 4 latach narażenia i 20 latach utajenia. Drugi po 25 latach narażenia i 1 roku utajenia. 1-Naftyloamina zawierała 3% 2-naftyloaminy. Oprócz 1-naftyloaminy pracownicy byli również narażeni na toluidynę, anizydynę, ksylidynę, chloroanilinę i fenetydynę (Barsotti, Vigliani 1952), (tab. 3.).

W Japonii 1 z 60 pracowników narażonych przez dłuższy czas na komercyjną 1-naftyloaminę zachorował na raka, przy czym nie określono jego dokładnej lokalizacji. Wiadomo, że nie był to rak pęcherza moczowego, żołądka, jelit, wątroby ani prostaty (Naito, Kumazawa 1989), (tab. 3.).

U 70 pracowników przemysłu chemicznego, którzy przed 1952 r. mieli kontakt z czystą 2-naftyloaminą lub 1-naftyloaminą o zawartości około 4 ÷ 8% 2-naftyloaminy, stwierdzono zwiększoną reaktywność limfocytów na komórki nowotworowe pęcherza moczowego (Kumar i in. 1981), (tab. 3.).

Spśród 83 przypadków raka pęcherza moczowego wśród pracowników przemysłu farbiarskiego 20 wystąpiło u osób, które rzekomo miały kontakt tylko z 1-naftyloaminą. Nie można jednak wykluczyć jednoczesnego narażenia na inne aminy aromatyczne. Większość guzów występowała po narażeniu przez 6 ÷ 20 lat oraz w wieku 30 ÷ 59 lat (Evans 1937), (tab. 3.).

W raporcie z 1948 r. odnotowano wyniki regularnych, zakładowych badań lekarskich łącznie około 6 000 osób przez około 30 lat. Badania urologiczne przeprowadzono na 23 z 30 osób, które były zawodowo narażone na 1-naftyloaminę. U 2 osób stwierdzono guzy pęcherza moczowego, a u kolejnych 7 niedrożność pęcherza moczowego (Di Maio 1949), (tab. 3.).

U 4 pracowników zakładów chemicznych zatrudnionych przy produkcji 1-naftyloaminy od 6 miesięcy do maksymalnie 4 lat nie wystąpiły guzy pęcherza. U pracownika, który przez 18 lat zajmował się syntezą naftionianu sodu z 1-naftyloaminy, rozwinął się guz pęcherza moczowego, prawdopodobnie z powodu 4-procentowego zanieczyszczenia 2-naftyloaminą (Scott 1952), (tab. 3.).

Wśród pracowników 6 włoskich fabryk (farbiarni) w latach 1931-1960 wystąpiły łącznie 4 przypadki guzów pęcherza (1 rak i 3 brodawczaki), które przypisywano narażeniu na 1-naftyloaminę. Tutaj również zanieczyszczenie 2-naftyloaminą z pewnością odegrało decydującą rolę (Vigliani, Barsotti 1962), (tab. 3.).

Badania w firmie DuPont Corporation prowadzone w latach 1965-1980 wśród pracowników narażonych na 1-naftyloaminę nie wykryły żadnego przypadku raka pęcherza moczowego (Radomski 1979), (tab. 3.).

Spśród 151 pracowników fabryki barwników we Włoszech zatrudnionych przez co najmniej rok w latach 1922-1970 przy produkcji 1- i 2-naftyloaminy i benzydynamy odnotowano 27 zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (oczekiwano 0,19), (Decarli i in. 1985), (tab. 3.).

Badanie kliniczno-kontrolne u pracowników farbiarni w Wielkiej Brytanii wykryło związane z narażeniem zwiększone ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego. Z powodu połączonego narażenia na aryloaminy nie można było wyciągnąć wniosku dotyczącego wpływu któregośkolwiek ze związków (Boyko i in. 1985), (tab. 3.).

Tabela 3. Wyniki badań epidemiologicznych pracowników narażonych zawodowo na 1-nafityloaminę

Table 3. Results of epidemiological studies of workers professionally expose to 1-naphthylamine

Państwo	Badani	Minimalny okres zatrudnienia, okres wykrycia nowotworu	Wyniki, ocena ryzyka, uwagi	Piśmiennictwo
Wielka Brytania	319 pracowników zatrudnionych przy produkcji 1-nafityloaminy	1 ÷ 26 lat średni okres od podjęcia pracy w fabryce do wykrycia nowotworu to 19 lat średni wiek, w którym rozpoznawano nowotwór, i średni wiek spowodowanego nim zgonu, wynosiły 50 ÷ 55 lat; raki pojawiały się najwcześniej po 11 latach narażenia	11 przypadków guzów pęcherza (8 brodawkzaków i 3 raki) u pracowników, którzy byli narażeni tylko na 1-nafityloaminę (zawartość 2-nafityloaminy: ok. 5%)	<i>Goldblatt</i> 1949
Wielka Brytania	pracownicy przemysłu chemicznego do 1 lutego 1952 r.	średni czas rozwoju guza to 15 ÷ 20 lat po rozpoczęciu pracy	w 28 przypadkach pracownicy byli narażeni tylko na 1-nafityloaminę, natomiast w kolejnych 173 przypadkach guzy pęcherza wystąpiły po narażeniu także na 2-nafityloaminę (zanieczyszczenie 1-nafityloaminy w ok. 5% 2-nafityloaminą)	<i>Case i in.</i> 1954
bd.	30 pracowników zajmujących się produkcją 1-nafityloaminy	1. przypadek brodawkzaka po 4 latach narażenia i 20 latach utajenia, 2. po 25 latach narażenia i 1 roku utajenia	u 7 osób – zastój pęcherza u 2 osób – brodawkzaki pęcherza u 14 pozostałych – nie stwierdzono zmian w pęcherzu 1-nafityloamina zawierała 3% 2-nafityloaminy	<i>Barsotti, Vigliani</i> 1952
Japonia	60 pracowników narażonych na komercyjną 1-nafityloaminę	bd.	1 przypadek raka, przy czym nie określono jego dokładnej lokalizacji (nie był to rak pęcherza moczowego, żołądka, jelit, wątroby ani prostaty)	<i>Naito, Kumazawa</i> 1989
bd.	70 pracowników przemysłu chemicznego, którzy przed 1952 r. mieli kontakt z czystą 2-nafityloaminą lub 1-nafityloaminą o zawartości ok. 4 ÷ 8% 2-nafityloaminy	bd.	zwiększona reaktywność limfocytów na komórki nowotworowe pęcherza moczowego	<i>Kumari i in.</i> 1981
bd.	pracownicy przemysłu farbiarskiego	większość guzów po narażeniu przez 6 ÷ 20 lat oraz w wieku 30 ÷ 59 lat	83 przypadki raka pęcherza moczowego, 20 z nich wystąpiło u osób, które miały być narażone tylko na 1-nafityloaminę	<i>Evans</i> 1937
bd.	6 000 pracowników	30 lat	badania urologiczne u 23 z 30 osób zawodowo narażonych na 1-nafityloaminę; u 2 osób stwierdzono guzy pęcherza moczowego, a u kolejnych 7 niedrożność pęcherza moczowego	<i>Di Maio</i> 1949
bd.	4 pracowników zakładów chemicznych zatrudnionych przy produkcji 1-nafityloaminy	od 6 miesięcy do maksymalnie 4 lat	nie wystąpiły guzy pęcherza	<i>Scott</i> 1952
bd.	1 pracownik zakładów chemicznych zatrudniony przy syntezy naftionianu sodu z 1-nafityloaminy	18 lat	guz pęcherza moczowego, prawdopodobnie z powodu zanieczyszczenia 2-nafityloaminą (4%)	<i>Scott</i> 1952
Włochy	pracownicy 6 włoskich fabryk (farbiarni)	w latach 1931-1960	łącznie 4 przypadki guzów pęcherza (1 rak i 3 brodawkzaki), które przypisywano narażeniu na 1-nafityloaminę (zanieczyszczenie 2-nafityloaminą)	<i>Vigliani, Barsotti</i> 1962

cd. tab. 3.

Państwo	Badani	Minimalny okres zatrudnienia, okres wykrycia nowotworu	Wyniki, ocena ryzyka, uwagi	Piśmiennictwo
Włochy	151 pracowników fabryki barwników zatrudnionych przy produkcji 1- i 2-naftyloaminy i benzydiny	co najmniej rok w latach 1922-1970	27 zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (oczekiwano 0,19)	<i>Decarli</i> i in. 1985
Wielka Brytania	pracownicy farbiarni	bd.	zwiększone ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego, z powodu połączonego narażenia na aryloaminy nie można było wyciągnąć wniosku dotyczącego wpływu któregokolwiek ze związków	<i>Boyko</i> i in. 1985

Objaśnienie:

bd. – brak danych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Działanie ostre

1-Naftyloamina wykazuje umiarkowaną toksyczność ostrą z wartościami LD_{50} u szczurów wynoszącymi $200 \div 1\ 000$ mg/kg mc. po podaniu drogą pokarmową. Objawy zatrucia przy dużych dawkach obejmowały uspokojenie, drżenie, spowolnienie oddechu i biegunkę (*Dieke* i in. 1947; *Marhold* 1972; *Simmon* i in. 1979), (tab. 4.).

W badaniach na królikach po podaniu podskórnym 1-naftyloaminy w dawce 300 mg/kg mc. u zwierząt odnotowano drżenie, osłabienie mięśni, depresję ośrodkowego układu nerwowego i czasami śmierć. Dawka wynosząca 400 mg/kg mc. była zawsze śmiertelna i powodowała wyraźniej zaznaczoną depresję centralnego układu nerwowego, w tym rdzenia kręgowego, oraz dodatkowo krwawą biegunkę (*Pitini* 1898), (tab. 4.).

Działanie przewlekłe

Toksyczność przewlekła 1-naftyloaminy po podaniu drogą pokarmową prowadzi do uszkodzenia wątroby (dystrofia komórek wątrobowych, stłuszczenie

wątroby, nagromadzenie lipofuscyny), a przewlekła inhalacja do zmian parametrów hematologicznych, złuszczonego śródmiąższowego zapalenia płuc, schorzeń płuc i przewlekłego zapalenia nerek i pęcherza moczowego, częściowo związanego z krwimoczem i albuminurią.

Króliki (2 osobniki) poddawano ciągłemu narażeniu całym ciałem na 1-naftyloaminę o niezna-nej czystości (odparowanie 100 g 1-naftyloaminy/dzień w 18 °C; brak danych dotyczących stężenia) przez 2 lata. Próbkę krwi i moczu analizowano co miesiąc, a martwe zwierzęta szczegółowo badano pod kątem patologicznych zmian narządowych. Zwierzęta nie wykazywały klinicznych objawów zatrucia. Pierwsze zwierzę padło samoistnie po 6, a drugie po 24 miesiącach. Pierwsze skutki toksyczne obserwowano we krwi zwierząt po narażeniu przez 3 ÷ 4 miesiące: rozwinęła się niedokrwistość połączona ze zwiększeniem liczby limfocytów, anizocytozą i poikilocytozą. Zawartość hemoglobiny zmniejszyła się o 25% w miarę trwania eksperymentu, a ciała Howella-Jolly'ego pojawiły się w erytrocytach i normoblastach we krwi. Po kilku tygodniach w moczu można było wykryć albuminę

Tabela 4. Skutki narażenia ostrego na 1-naftyloaminę u zwierząt doświadczalnych

Table 4. Effects of acute to 1-naphthylamine in experimental animals

Droga narażenia, organizm	Dawka	Skutki działania	Piśmiennictwo
Pokarmowa, szczur	LD_{50} : $200 \div 1\ 000$ mg/kg mc.	uspokojenie, drżenie, spowolnienie oddechu, biegunka	<i>Dieke</i> i in. 1947; <i>Marhold</i> 1972; <i>Simmon</i> i in. 1979
Podskórna, królik	najmniejsza dawka śmiertelna: 300 mg/kg mc.	drżenie, osłabienie mięśni, depresja CUN, czasami śmierć	<i>Pitini</i> 1898
Podskórna, królik	dawka zawsze śmiertelna: 400 mg/kg mc.	depresja CUN, krwawa biegunka, śmierć	<i>Pitini</i> 1898

i zwiększającą się liczbę erytrocytów. Sporadycznie w moczu znajdowano również bilirubinę. Sekcja 2 martwych zwierząt wykazała jako przyczynę śmierci złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc i ropnie płuc. Oskrzela były wypełnione ropą. Pęcherz moczowy wykazywał typowy obraz przewlekłego zapalenia. Po 20 miesiącach narażenia u drugiego zwierzęcia stwierdzono łagodny polip pęcherza moczowego składający się z tkanki łącznej pokrytej wielowarstwowym nieregularnym nabłonkiem oraz ciężkie zapalenie błony śluzowej pęcherza moczowego (Schar 1930).

Szczury Osborne-Mendel (6 samców) otrzymywały 1,5 mg 1-naftyloaminy (rozpuszczona w acetonie, zawartość 2-naftyloaminy <0,01%) na skórę

(szczotkowanie 2 razy w tygodniu na nieuszkodzoną skórę pleców), które to czynności powtarzano przez 12 miesięcy. Nie wykryto występowania guzów (Brill i in. 1977).

Samce szczurów (12 osobników) otrzymywały dożylnie wstrzyknięcie 50 mg 1-naftyloaminy (rozpuszczonej w oleju arachidowym)/kg mc. 2 razy w tygodniu przez 3 miesiące. Chociaż 1-naftyloamina nie miała działania rakotwórczego, włókniakomięsaki jamy brzusznej wystąpiły u 5 z 12 zwierząt. Spośród 12 zwierząt, którym podawano 1-naftyloaminę, 11 padło w ciągu 2 lat (Belman i in. 1966; 1968).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego 1-naftyloaminy wykonane w warunkach in vitro przedstawiono w tabeli 5. 1-Nafityloamina wykazywała dodatnią odpowiedź genotoksyczną, czyli taką, w której nastąpiła rewersja mutacji w testach wykorzystujących szczepy bakteryjne *Salmonella Typhimurium* wykrywające mutacje typu zmiany par zasad azotowych oraz w przypadku szczepów *Salmonella Typhimurium* wykrywających

zmianę ramki odczytu. 1-Nafityloamina była mutagenna dla bakterii zarówno w testach przeprowadzonych bez aktywacji, jak i z aktywacją z wykorzystaniem frakcji S9 wątroby (Connor i in. 1983; Donahue i in. 1978; El-Bayoumy i in. 1981; Later i in. 1984; Parodi i in. 1981; Scribner i in. 1979; Zeiger i in. 1988). W niektórych badaniach jednakże nie wykazano mutagenności związku (Florin i in. 1980; Herold 1981; Poupko i in. 1983).

Tabela 5. Działanie genotoksyczne 1-naftyloaminy w badaniach przeprowadzonych w warunkach in vitro

Table 5. Genotoxicity of 1-naphthylamine in in vitro tests

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Dawka/stężenie	Wynik doświadczenia		Piśmiennictwo
			bez aktywacji	z aktywacją (+S9)	
Mutacje powrotne	S. Typh. TA98, TA100, TA1535, TA1537	20 ÷ 12 500 µg/plytkę (99,5% czyst.)	-	-	Herbold 1981
	S. Typh. TA98 S. Typh. TA100	10 ÷ 666 µg/plytkę (99% czyst.)	-	- +	Zeiger i in. 1988
	S. Typh. TA98, TA100	1 ÷ 1 000 µg/plytkę (oczyszcz.)	-	+	Connor i in. 1983
	S. Typh. TA98, TA1538 S. Typh. TA100, TA1535	5 µg/plytkę 1 µg/plytkę (rekrytal.)	-	- +	Scribner i in. 1979
	S. Typh. TA98, TA100, TA1535, TA1537	4,3 ÷ 430 µg/plytkę (97% czyst.)	-	-	Florin i in. 1980
	S. Typh. TA100	40 µg/plytkę (99% czyst.)	+	+	Donahue i in. 1978
	S. Typh. TA100	1,8 ÷ 72 µg/plytkę (oczyszcz.)	-	+	El-Bayoumy i in. 1981

cd. tab. 5.

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Dawka/stężenie	Wynik doświadczenia		Piśmiennictwo
			bez aktywacji	z aktywacją (+S9)	
	S. Typh. TA98 S. Typh. TA100	6,25 ÷ 100 µg/płytkę (90% czyst.)		+	<i>Parodji</i> in. 1981
	S. Typh. TA98, TA100	10 ÷ 200 µg/płytkę (oczyszcz.)	-		<i>Poupko</i> i in. 1983
	S. Typh. TA98	0,2 ÷ 50 µg/płytkę (95% czyst.)		+	<i>Lateri</i> in. 1984
Aberracje chromosomowe	hepatocyty szczurze	25 ÷ 100 µg/ml	+		<i>Dean</i> 1981; <i>Dean, Hodson-Walker</i> 1979
	fibroblasty płuc chomika chińskiego	0,06 mg/ml	+		<i>Ishidate, Odashima</i> 1977
	komórki nabłonkowe zarodków chomika chińskiego	17 ÷ 167 mg/ml	-	+	<i>Natarajan, van Kesteren-Van Leeuwen</i> 1981
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki nabłonkowe zarodków chomika chińskiego	17 ÷ 167 mg/ml	-	+	<i>Natarajan, van Kesteren-Van Leeuwen</i> 1981
		0,01 ÷ 100 µg/ml	+		<i>Perry, Thomson</i> 1981
Test naprawy/nieplanowej syntezy DNA	hepatocyty szczurze	0,1 ÷ 1 000 µg/ml	+		<i>Althaus</i> i in. 1982; <i>Althaus, Pitot</i> 1983
		7 ÷ 43 µg/ml (90% czyst.)	-		<i>Barfknecht</i> i in. 1987; <i>Kornbrust</i> i in. 1984 a i b
		5 ÷ 50 µg/ml	-		<i>Oshiro</i> i in. 1987
		maks. 7,2 µg/ml	-		<i>Probst</i> i in. 1981
	komórki jąder myszy	0,14 ÷ 143 µg/ml	-		<i>Beikirch</i> 1977
	hepatocyty chomika	7 ÷ 43 µg/ml (90% czyst.)	+		<i>Barfknecht</i> i in. 1987; <i>Kornbrust, Barfknecht</i> 1984a; 1984b
	fibroblasty ludzkie	0,3 ÷ 6 µg/ml	-	-	<i>Gupta, Goldstein</i> 1981
		0,001 ÷ 1 000 µg/ml		+	<i>Agrelo, Amos</i> 1981
		20 µg/ml		+	<i>Agrelo, Severn</i> 1981
		12,50 ÷ 200 µg/ml 6,25 ÷ 100 µg/ml	-	+	<i>Robinson, Mitchell</i> 1981
		0,014 ÷ 143 µg/ml	-		<i>Mitchell</i> 1975
	komórki HeLa	0,1 ÷ 100 µg/ml	-	+	<i>Martin, McDermid</i> 1981

Objaśnienia:

- wynik ujemny.

+ wynik dodatni.

Niejednoznaczne są także wyniki dotyczące testów oceniających aberracje chromosomowe. 1-Nafityloamina okazała się klastogenem w testach z wykorzystaniem szczurzych hepatocytów (*Dean* 1981;

Dean, Hodson-Walker 1979), fibroblastów płuc chomika chińskiego (*Ishidate, Odashima* 1977) oraz komórek nabłonkowych zarodków chomika chińskiego po aktywacji (*Natarajan, van Kesteren-Van Leeuwen*

1981). W tym ostatnim teście bez aktywacji 1-naftyloamina dała wynik ujemny. W teście wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach nabłonkowych zarodków chomika chińskiego otrzymano zmienne wyniki, dodatnie (Natarajan, van Kesteren-Van Leeuwen 1981; Perry, Thomson 1981; po aktywacji) oraz ujemne (Natarajan, van Kesteren-Van Leeuwen 1981; bez aktywacji).

W testach nieplanowanej syntezy DNA na hepatocytach szczurzych otrzymano wyniki ujemne w mniejszych stężeniach bez aktywacji (Barfknecht i in. 1987; Kornbrust, Barfknecht 1984a; 1984b; Oshiro i in. 1987; Probst i in. 1981) oraz wynik dodatni w największym stężeniu także bez aktywacji (Althaus i in. 1982; Althaus, Pitot 1983). W teście na komórkach jąder myszy bez aktywacji 1-naftyloamina nie wykazywała zdolności naprawy DNA (Beikirch 1977), natomiast prezentowała takie zdolności w teście bez aktywacji na hepatocytach chomika (Barfknecht i in. 1987; Kornbrust i in. 1984a; 1984b). W testach nieplanowanej syntezy DNA z wykorzystaniem fibroblastów ludzkich bez aktywacji w 3 testach otrzymano wyniki ujemne (Gupta, Goldstein 1981; Mitchell 1975; Robinson, Mitchell 1981); w 1 teście wynik ujemny po aktywacji (Gupta i in. 1981) oraz 3 wyniki dodatnie po aktywacji (Agrelo, Amos 1981; Agrelo, Severn 1981; Robinson, Mitchell 1981). W teście na komórkach HeLa bez aktywacji 1-naftyloamina dała wynik ujemny, a z aktywacją dodatni (Martin, McDermid 1981).

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego 1-naftyloaminy wykonane w warunkach in vivo przedstawiono w tabeli 6. Test

mikrojądrowy in vivo przeprowadzany na erytrocytach polichromatycznych szpiku kostnego myszy po podaniu dootrzewnowym dał wynik ujemny (Bruce, Heddle 1979; Kirkhart 1981; Salamone i in. 1981; Tsuchimoto, Matter 1981). W 1 teście uzyskano wynik dodatni, jednak ponieważ testowano tylko 1 dawkę, a wynik testu podawano tylko jakościowo, badania nie można zweryfikować (Mavournin i in. 1990). W teście mikrojądrowym in vivo badającym wpływ maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) 1-naftyloaminy na komórki szpiku kostnego, pęcherza moczowego, wątroby, jelit i płuc młodych myszy po jednorazowym podaniu dożołądkowym nie wykryto obecności mikrojąder (Proudlock, Allen 1986).

Badanie wymiany chromatyd siostrzanych w szpiku kostnym myszy po jednorazowym podaniu dootrzewnowym dało 2 wyniki ujemne (Górecka-Turska i in. 1983; Paika i in. 1981) i 1 dodatni, w przypadku którego obserwowano zależność od dawki (Parodi i in. 1983). W jednym z tych doświadczeń stwierdzono brak wpływu 1-naftyloaminy na komórki wątroby (Paika i in. 1981). Test wymiany chromatyd siostrzanych w limfocytach krwi obwodowej królików po jednorazowym podaniu dootrzewnowym 1-naftyloaminy dał także wynik ujemny (Bergiel i in. 1980).

W teście alkalicznej elucji DNA wykryto pojedyncze pęknięcia nici DNA w komórkach wątroby i nerek myszy (Bolognesi i in. 1981) oraz brak takiego wpływu w komórkach płuc myszy (Bolognesi i in. 1981) i w komórkach wątroby szczurów (choć wykryto w nich ogniskową martwicę), (Parodi i in. 1981).

Tabela 6. Działanie genotoksyczne 1-naftyloaminy w badaniach przeprowadzonych w warunkach in vivo

Table 6. Genotoxicity of 1-naphthylamine in in vivo tests

Rodzaj testu	Gatunek zwierząt, płeć	Droga narażenia	Materiał biologiczny	Dawka, mg/kg mc.	Wynik doświadczenia	Piśmiennictwo
Test mikrojądrowy	młode myszy	dożołądkowo (1 raz)	szpik kostny/ pęcherz moczowy/ wątroba/ jelita/płuca	maksymalna tolerowana dawka (MTD)	-	Proudlock, Allen 1986
	myszy	dootrzewnowo (1 raz)	szpik kostny	25	+	Mavournin i in. 1990
	młode myszy	dootrzewnowo (raz dziennie/ 5 kolejnych dni)	szpik kostny	50 ÷ 300	-	Bruce, Heddle 1979
	myszy, samce	dootrzewnowo (1 raz)	szpik kostny	12,5 ÷ 50	-	Kirkhart 1981
	myszy	dootrzewnowo (2 razy/2 kolejne dni)	szpik kostny	38,4	-	Salamone i in. 1981
	myszy	dootrzewnowo (1 raz)	szpik kostny	76,8	-	Salamone i in. 1981

cd. tab. 6.

Rodzaj testu	Gatunek zwierząt, płeć	Droga narażenia	Materiał biologiczny	Dawka, mg/kg mc.	Wynik doświadczenia	Piśmiennictwo
	myszy, samce i samice	dootrzewnowo (2 razy/2 kolejne dni)	szpik kostny	12,5	–	<i>Tsuchimoto, Matter</i> 1981
	myszy, samce i samice	dootrzewnowo (2 razy/2 kolejne dni)	szpik kostny	25	–	<i>Tsuchimoto, Matter</i> 1981
Wymiana chromatyd siostrzanych	myszy, samce	dootrzewnowo (1 raz)	szpik kostny	1 ÷ 155	–	<i>Górecka-Turska</i> i in. 1983
	myszy, samce	dootrzewnowo (1 raz)	szpik kostny, wątroba	0,3 ÷ 56	–	<i>Paika</i> i in. 1981
	myszy Swiss, samce	dootrzewnowo (1 raz)	szpik kostny	37,5 lub 70 (90% czyst.)	+ (zależny od dawki)	<i>Parodi</i> i in. 1983
	króliki	dootrzewnowo (1 raz)	limfocyty krwi obwodowej	5 ÷ 20	–	<i>Bergiel</i> i in. 1980
Test alkalicznej elucji DNA	myszy Swiss, samce	dootrzewnowo (1 raz)	wątroba, nerki, płuca	150 (90% czyst.)	+ + –	<i>Bolognesi</i> i in. 1981
	szczury Sprague-Dawley, samce	dootrzewnowo (1 raz)	wątroba	400	– (ale wystąpiła ogniskowa martwica)	<i>Parodi</i> i in. 1981

Objaśnienia:

– wynik ujemny.

+ wynik dodatni.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

Usunięcie 2-naftyloaminy będącej zanieczyszczeniem 1-naftyloaminy jest trudne i kosztowne. Dawne metody produkcji 1-naftyloaminy powodowały jej zanieczyszczenie w postaci 4 ÷ 10% 2-naftyloaminy. 2-Naftyloamina jest czynnikiem rakotwórczym dla ludzi, należącym do grupy 1 wg IARC i kategorii zagrożenia 1A zgodnie z rozporządzeniem CLP. Nowoczesne metody produkcji 1-naftyloaminy powodują jej zanieczyszczenie w 0,1%. W piśmiennictwie od 1929 r. pojawiały się doniesienia o indywidualnych przypadkach guzów pęcherza moczowego przypisywanych zawodowemu narażeniu na 1-naftyloaminę. *Case* i in. w 1954 r. w badaniu narażenia na aminy aromatyczne odkryli 19 przypadków raka pęcherza moczowego u pracowników mających kontakt z 1-naftyloaminą, którzy prawdopodobnie nie byli narażeni na inne substancje rakotwórcze. Ponieważ zwykle jednak nie można mieć pewności, że pracownik przemysłu chemicznego jest narażony tylko na jeden, a nie na wiele związków, wyniki te można traktować sceptycznie. Danych tych nie można uznać za dowód, że 1-naftyloamina sama w sobie jest czynnikiem rakotwórczym pęcherza, ponieważ użyta komercyjna

1-naftyloamina zawierała znaczne ilości 2-naftyloaminy. Fakt ten potwierdzają badania wśród pracowników firmy DuPont Corporation narażonych na 1-naftyloaminę, prowadzone w latach 1965-1980, bez wykrycia ani jednego przypadku raka pęcherza (*Radomski* 1979).

Obserwowano częstsze występowanie raka pęcherza u pracowników, którzy byli narażeni na kontakt z dostępną w handlu 1-naftyloaminą przez 5 lub więcej lat, przy czym pracownicy ci nie zajmowali się produkcją 2-naftyloaminy lub benzydyny. Jednakże handlowa 1-naftyloamina wytwarzana w tamtym czasie mogła zawierać 4 ÷ 10% 2-naftyloaminy. Wśród kohorty 906 mężczyzn zatrudnionych przez co najmniej rok w latach 1922-1970 w fabryce barwników we Włoszech odnotowano znaczną liczbę zgonów z powodu raka pęcherza – obserwowano 27 przypadków wśród 151 pracowników zatrudnionych przy produkcji 1- i 2-naftyloaminy i benzydyny (*Decarli* i in. 1985). Badanie kliniczno-kontrolne raka pęcherza moczowego w Wielkiej Brytanii wykazało znaczące, związane z narażeniem, zwiększone ryzyko dotyczące pracowników farbiarni. Nie było możliwe wyodrębnienie wpływu jakiegokolwiek związku z połączonego narażenia na aryloaminy (*Boyko* i in. 1985). Ze względu na

zanieczyszczenie produktu handlowego i mieszany charakter badań nie jest możliwa ocena rakotwórczości samej 1-nafityloaminy (IARC 1987).

Badania przesiewowe (*high throughput screening*), będące alternatywą dla badań na zwierzętach, obejmują coraz więcej związków, w tym 1-nafityloaminę. W badaniu przesiewowym wykonanym *in vitro* określono poziom cytotoksyczności wyrażonej stężeniem inhibitorowym IC₅₀ (*inhibitory concentration*). Jest to stężenie substancji badanej, które hamuje w 50% patologiczne zmiany komórek wywołane przez nowotwór skóry. Wyznaczone dla 1-nafityloaminy IC₅₀ wynosi 4,1 mg/L/48 h (RTECS 2020), (tab. 7.).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Badania rakotwórczości 1-nafityloaminy u zwierząt również należy uznać za niejednoznaczne ze względu na zanieczyszczenie stosowanej 1-nafityloaminy różnymi ilościami izomeru 2-nafityloaminy. Nowoczesne metody syntezy 1-nafityloaminy zostały opracowane i są dostępne od początku lat 70. *Bonser* i in. (1951) podawali 2 psom mieszańcom drogą pokarmową 0,5 g 1-nafityloaminy 3 razy w tygodniu przez 9 lat. Pod koniec tego okresu 1 z psów miał brodawczaka pęcherza. *Gehrmann* i in. (1949) podawali 5 psom 1-nafityloaminę o 2 poziomach czystości, przy czym nie pozbawionych zanieczyszczenia w postaci 2-nafityloaminy. Stosowali oni dawki 300 lub 330 mg 5 razy w tygodniu przez 4,5 roku i nie obserwowali występowania guzów pęcherza.

Ze względu na niejednoznaczność tych eksperymentów przeprowadzono dodatkowe 2 eksperymenty w celu zbadania rakotwórczości 1-nafityloaminy u psów, przy czym była to substancja wysoko oczyszczona. Pierwszy eksperyment zakończono sekcjonowaniem wszystkich 6 psów (3 samce i 3 samice) rasy beagle po 9 latach podawania im 1-nafityloaminy w dawce 15 mg/kg mc. w oleju kukurydzianym, 5 dni w tygodniu. Kiedy pęcherze zwierząt zostały usunięte i zbadane,

okazało się, że nie tylko nie ma żadnych oznak guzów, ale także mają one całkiem normalny wygląd ogólny. Badanie mikroskopowe potwierdziło tę obserwację: nie było guzów ani zmian histologicznych. Nie było również żadnych dowodów na rakotwórczy wpływ 1-nafityloaminy na jakiegokolwiek inne tkanki lub narządy (*Radomski* i in. 1980). Drugi eksperyment dał taki sam wynik – u 8 psów rasy beagle, którym przez około 10 lat podawano drogą pokarmową oczyszczoną 1-nafityloaminę w ilości 400 mg 5 razy w tygodniu, nie stwierdzono raka pęcherza moczowego (*Purchase* i in. 1981). Wyniki te wydają się wskazywać, że 1-nafityloamina nie jest czynnikiem rakotwórczym pęcherza moczowego (*Radomski* 1979).

Clayson i *Ashton* (1963) podawali 61 samcom i samicom myszy zarodowych chlorowoderek 1-nafityloaminy (oczyszczony z 2-nafityloaminy przez wielokrotną rekrytalizację frakcyjną) w wodzie pitnej o stężeniu 0,01% przez 84 tygodnie. U samców częstość występowania wątrobiaków wynosiła 4/18 (22%) u zwierząt, którym podawano substancję, i 4/24 (17%) w grupie kontrolnej. U samic analogiczna liczba wynosiła 5/43 (11%) i 0/36 (0%).

Pośród samców i samic myszy rasy Swiss, którym podano podskórnie 100 µg 1-nafityloaminy w 1., 3. i 5. dniu życia, u 5/35 myszy płci męskiej po 12 miesiącach wykryto guzy podczas sekcji. Wyniki obejmowały 3 guzy płuc, 1 wątrobiaka i 1 mięsaka limfatycznego. U myszy kontrolnych obserwowano tylko 1 mięsaka limfatycznego. U samic stwierdzono 1 gruczolaka płuc i brak guzów u samic z grupy kontrolnej (*Radomski* i in. 1971).

Pojedyncze podskórne wstrzyknięcie 30 µg 1-nafityloaminy w 1. dniu życia spowodowało wystąpienie 4 guzów u 65 myszy, którym podano substancję (3 guzy płuc i 1 wątrobiak). Występowanie guzów wykryto po 10 miesiącach od narażenia. W grupie kontrolnej nie stwierdzono guzów (*Radomski* i in. 1971).

1-Nafityloamina o stężeniu 0,1% podawana w pożywieniu 2 grupom po 30 samców i 30 samic

Tabela 7. Skutki działania 1-nafityloaminy w badaniu przesiewowym
Table 7. The effects of 1-naphthylamine in screening test

Droga narażenia/organizm	Dawka	Skutki działania	Piśmiennictwo
W warunkach <i>in vitro</i> ; ludzkie komórki nowotworowe skóry (melanoma)	stężenie inhibitorowe (50%): 4,1 mg/L/48 h	badanie cytotoksyczności w warunkach <i>in vitro</i> : żywotność komórek (rozkład lizosomalny)	<i>Bouhifd</i> i in. 2012

chomików syryjskich przez całe życie oraz o stężeniu 1% przez 70 tygodni nie wykazała działania rakotwórczego (Saffiotti i in. 1967; Sellakumar i in. 1969).

Do pęcherza moczowego myszy wprowadzono implant w postaci oczyszczonego chlorowodoru 1-naftyloaminy w parafinie (brak informacji o dawce). Spośród 25 zwierząt, które przeżyły 25-tygodniowy okres testowy, 3 miało złoży w pęcherzu moczowym, 3 inne miały płaskonabłonkową metaplastję, a 1 zwierzę miało brodawczaka pęcherza moczowego. W grupie kontrolnej również wystąpił 1 brodawczak pęcherza moczowego (Bonser i in. 1963).

Myszy (30 samców i 30 samic) otrzymywały 2 razy w tygodniu przez całe życie drogą podskórną 3 mg 1-naftyloaminy (specjalnie oczyszczonej, rozpuszczonej w oleju arachidowym). Zwierzęta z grupy kontrolnej otrzymywały olej arachidowy. Śmiertelność zwierząt, którym podawano 1-naftyloaminę, prawie nie różniła się od wartości kontrolnych (17/18). Spośród łącznie 9 zwierząt (5 samców i 4 samice), które padły po 50. tygodniu eksperymentu, 1 samica miała łagodny wrzód jelit, a 2 samce miały polipowatość odźwiernika. W grupie kontrolnej na 13 zwierząt wystąpił 1 łagodny wrzód jelit i 3 polipy odźwiernika. W tym doświadczeniu nie wykazano zatem, aby oczyszczona 1-naftyloamina była rakotwórcza u myszy (Bonser i in. 1956).

Psy (5 osobników) otrzymywały drogą pokarmową 1-naftyloaminę w dawkach $300 \div 320$ mg (5 dni w tygodniu) przez 4,5 roku, 2 zwierzęta otrzymywały produkt techniczny zawierający $7 \div 9\%$ 2-naftyloaminy, a 3 zwierzęta czystą 1-naftyloaminę. Psy badano pod kątem zmian w pęcherzu moczowym. Cystoskopia wykazała częściowe odbarwienie błony śluzowej pęcherza moczowego u 1 zwierzęcia. Nie stwierdzono oznak powstania guza pęcherza moczowego ani w badaniu cystoskopowym, ani w badaniu moczu. Biopsja przebarwionych obszarów pęcherza wykazała jedynie przerost limfoidalny, ale nie stwierdzono zmian w nabłonku pęcherza. Pod koniec eksperymentu żadne ze zwierząt nie miało guza pęcherza (Gehrmann i in. 1949).

Psy mieszańce (2 osobniki) otrzymywały drogą pokarmową 0,5 g 1-naftyloaminy 3 razy w tygodniu przez 9 lat. Po tym czasie u 1 ze zwierząt stwierdzono brodawczaka pęcherza (Bonser i in. 1951).

Radomski i in. (1980) opisali eksperyment przeprowadzony na psach rasy beagle (3 samce i 3 samice), trwający około 9 lat, w którym 1-naftyloaminę podawano drogą pokarmową w dawce 15 mg/kg mc. dziennie (5 dni w tygodniu), przy czym była to substancja wysoce oczyszczona. Po tym czasie podczas sekcji pęcherz zwierząt miał normalny wygląd ogólny, a badania mikroskopowe nie wykryły rozrostu ani innych prekarcynogennych zmian. U 1 z psów w wyglądzie ogólnym pęcherza widoczne były wyboczyny w postaci 3 lub 4 bardzo małych płamek. Podawanie 1-naftyloaminy nie miało wpływu, z 1 możliwym wyjątkiem, na tkanki tych 6 psów. Jedynym prawdopodobnym skutkiem podawania tej substancji wydaje się duże nagromadzenie barwnika w hepatocytach. Podczas gdy lipofuscyna powszechnie gromadziła się u starszych psów, ilość obecna u badanych zwierząt przekraczała to, co zwykle obserwowano. Prawdopodobnie było to spowodowane hemolizą erytrocytów z powodu dużej ilości organicznej substancji chemicznej, którą te psy połykały przez tak długi czas. Niezwykle czysty wygląd pęcherza moczowego zwierząt był zaskakujący, biorąc pod uwagę fakt, że każdy z tych psów spożył około 1 kg 1-naftyloaminy w ciągu 9 lat. Oczywiście nie można na podstawie 1 eksperymentu twierdzić, że 1-naftyloamina jest całkowicie wolna od właściwości rakotwórczych.

Inny eksperyment na psach rasy beagle z użyciem wysoko oczyszczonej 1-naftyloaminy został przeprowadzony przez Purchase'a i in. (1981) i został opisany w rozdziale dotyczącym działania łącznego. Pies jako gatunek został wybrany w tych eksperymentach ze względu na jego dużą wrażliwość na badaną aminę oraz ze względu na korelację, jaka istnieje między tym gatunkiem a człowiekiem. Oznacza to, że wszystkie znane pierwszorzędowe aminy aromatyczne, które są substancjami rakotwórczymi pęcherza u ludzi, są substancjami rakotwórczymi pęcherza u psów, a wszystkie pierwszorzędowe aminy aromatyczne, które nie wywołują raka pęcherza u psów, nie wywołują raka pęcherza, o ile wiadomo, u ludzi. Jedynym znanym wyjątkiem jest barwnik auramina.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) w 1987 r. zaliczyła 1-naftyloaminę do grupy 3, uznając, że nie istnieją wystarczające dowody na jej rakotwórczość zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. 1-Naftyloaminę badano pod kątem rakotwórczości u myszy, chomików i psów

po podaniu drogą pokarmową i u noworodków myszy po wstrzyknięciu podskórnym. Nie obserwowano działania rakotwórczego 1-naftyloaminy po podaniu w paszy chomikom lub psom lub w teście biologicznym na gruczolaka płuc u myszy (Theiss i in. 1981). Niejednoznaczne wyniki uzyskano po podaniu drogą pokarmową dorosłym myszom i po podskórnym wstrzyknięciu mysim noworodkom.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnej literaturze i bazach toksykologicznych nie znaleziono informacji o działaniu embriotoksycznym, teratogennym oraz wpływie 1-naftyloaminy na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

1-Nafityloamina wchłania się do organizmu głównie drogą inhalacyjną. W badaniach na psach rasy beagle otrzymujących drogą pokarmową 1-naftyloaminę w dawce 71,6 mg/kg mc. po 60 ÷ 80 min wykryto w krwi tę substancję w stężeniu 0,015 mg/ml (HSDB 2020).

Metabolizm

1-Nafityloamina jest metabolizowana przez hydroksylację w pozycji 2. i 4. oraz poprzez hydroksylację atomu azotu (*N*-hydroksylację). Produkty hydroksylacji mogą być sprzęgane z kwasem octowym, siarkowym(VI) i glukuronowym. Sprzęganie w pozycji 2. prowadzi do powstania 1-amino-2-naftylooctanu, 1-amino-2-naftylosiarczanu(VI) oraz 1-amino-2-naftyloglukuronidu. W wyniku sprzęgania w pozycji 4. otrzymuje się 1-amino-4-naftylooctan, 1-amino-4-naftylosiarczan(VI) oraz 1-amino-4-naftyloglukuronid. Produktem sprzęgania z atomem azotu tej aminy jest *N*-octan, *N*-siarczan(VI) i *N*-glukuronid 1-naftyloaminy (Radomski 1979). Chociaż glukuronidacja najczęściej jest reakcją detoksykacji, to w niektórych przypadkach powoduje również aktywację metaboliczną danego ksenobiotyku. W przypadku 1-naftyloaminy sprzęganie atomu azotu z kwasem glukuronowym działa detoksykacyjnie w wątrobie, natomiast odgrywa rolę aktywacyjną w pęcherzu moczowym. Procesy te składają się na wieloetapową biotransformację amin aromatycznych w organizmie. 1-Nafityloamina najpierw ulega w wątrobie *N*-hydroksylacji do *N*-hydroksylo-naftyloaminy, a następnie zostaje sprzęgnięta

z kwasem α -urydynodifosforoglukuronowym (UDPGA), tzw. aktywnym kwasem glukuronowym, do *N*-glukuronidu. Reakcję tę katalizuje UDP-glukuronozylotransferaza (UGT). *N*-Glukuronid trafia do pęcherza moczowego, gdzie pod wpływem β -glukuronidazy w środowisku kwaśnym hydrolizuje do wolnej *N*-hydroksylo-naftyloaminy, która ulega spontanicznej konwersji do jonu naftylonitreniowego. Jon ten może następnie reagować z DNA nabłonka pęcherza moczowego, rozpoczynając proces nowotworowy. Kofaktorem reakcji sprzęgania z kwasem siarkowym(VI) jest tzw. aktywny siarczan, czyli 5'-fosforosiarczan 3'-fosfoadenozyny (PAPS), który powstaje w reakcji siarczanów z ATP. W wyniku sprzęgania atomu azotu 1-naftyloaminy z kwasem siarkowym(VI) powstaje odpowiedni sulfaminian (ArNH-SO_3^-). Reakcję tę katalizują sulfotransferazy (SUT), (Krechniak 2006).

1-Nafityloamina i 2-naftyloamina mogą ulegać *N*-hydroksylacji, której produkty w przypadku 2-naftyloaminy przekształcane są dalej do 2-nitrozonafalenu, a w przypadku 1-naftyloaminy są bardziej stabilne i nie podlegają tego rodzaju utlenieniu (Deichmann, Radomski 1969). 1-Nafityloamina ulega utlenieniu do 1-nitrozonafalenu u psów rasy beagle po narażeniu na bardzo wysokie dawki (IARC 1974). Wykazano, że podstawowym szlakiem metabolicznym 1-naftyloaminy jest hydroksylacja pierścienia do 1-amino-2-naftolu i 1-amino-4-naftolu oraz ich produktów sprzęgania. W porównaniu do 2-naftyloaminy ulegającej w dużym stopniu *N*-hydroksylacji, 1-naftyloamina nie jest w znaczący sposób *N*-hydroksylowana. Ograniczoną *N*-hydroksylację zaobserwowano u psów jedynie przy bardzo dużych dawkach. Brak

działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych może wynikać z braku efektywnej metabolicznej aktywacji (Patty's toxicology 2001). *Poupko* i in. (1983) porównali szybkość *N*-hydroksylacji 1-naftyloaminy i 2-naftyloaminy w bydłowej błonie śluzowej pęcherza moczowego. Otrzymane wyniki były skorelowane ze względną mocą tych związków jako czynników rakotwórczych pęcherza (większa 2-naftyloaminy w stosunku do 1-naftyloaminy).

Orzechowski i in. (1992) badali metabolizm 1-naftyloaminy w wyizolowanych szczurzych hepatocytach. Dominującym metabolitem był *N*-glukuronid (68%), następnie związek *N*-acetylowany (15%), natomiast produkt *C*-oksydacji występował w niewielkiej ilości, a produktu *N*-oksydacji nie udało się wykryć nawet po indukcji. Według tych autorów ilościowa dominacja *N*-glukuronidu i brak produktu *N*-oksydacji mogą odpowiadać za zapobieganie kancerogenezie. *Hammons* i in. (1985) badali oczyszczone szczurze mono-oksigenazy wątrobowe, cytochromy p450UT-A, p450UT-H, p450PB-B, p450PB-D, p450BNF-B, p450ISF/BNF-G, p450PB-C i p450PB/PCN-E. Żaden z tych enzymów nie katalizował *N*-oksydacji 1-naftyloaminy.

Wydalanie

Połączenia 1-naftyloaminy z kwasem glukuronowym są lepiej od substancji macierzystej rozpuszczalne w wodzie i szybciej wydalają się z moczem

i żółcią – za pomocą transportu aktywnego. Produkty sprzężenia 1-naftyloaminy z PAPS wydalone są zazwyczaj z moczem, rzadziej z żółcią (*Krechniak* 2006). U psów po podaniu znakowanej ¹⁴C-1-naftyloaminy stwierdzono w moczu następujące metabolity: 1-naftyloamina w postaci niezmienionej (2,4%), 1-amino-2-naftylosiarczan(VI) (26,6%), 1-amino-4-naftylosiarczan(VI) (59,4%), 1-amino-2-naftyloglukuronid (2,7%), 1-amino-4-naftyloglukuronid (5,6%) oraz niezidentyfikowane (3,3%), (*Radomski* 1979). *Parke* (1968) uznał, że w moczu szczurów i innych ssaków oprócz wyżej wymienionych związków chemicznych występują także *N*-glukuronid, *N*-siarczan(VI) oraz, niespodziewanie, *N*-glukozyd 1-naftyloaminy. U małej rezus *N*-hydrokso-*N*-glukuronid 2-naftyloaminy był wydalany z szybkością 6,8 raza wyższą niż izomer 1-naftyloaminy. Nieutleniona 1-naftyloamina jest wydalana 10 razy szybciej niż 2-naftyloamina, co może wskazywać, że 1-naftyloamina nie stanowi substratu dla utleniających enzymów metabolicznych mały. U psów rasy beagle narażonych drogą pokarmową na 1-naftyloaminę w dawce 71,6 mg/kg mc. w ciągu 8 h zostało wydalone z moczem 25 mg niezmienionej 1-naftyloaminy i 0,5 mg produktów *N*-oksydacji (HSDB 2020). Podanie 4 pacjentom 1-naftyloaminy w dawce 250 mg spowodowało wydalanie *N*-hydrokso-1-naftyloacetamidu w stanie wolnym lub jako produkt sprzężenia z kwasem glukuronowym (IARC 1974).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

1-Naftyloamina, aby przekształcić się w czynnik rakotwórczy, wymaga aktywacji metabolicznej. Pierwszym krokiem w tym procesie jest *N*-oksydacja zachodząca w wątrobie przy udziale izoenzymu CYP1A2 cytochromu P4501A2. Produktem tej reakcji jest *N*-hydroksoaminy, która może tworzyć addukty z hemoglobina lub krążyć swobodnie w układzie krwionośnym. *N*-Hydroksoaminy może zostać skoniugowana z glukuronidem i wydalona przez nerki. W kwaśnym środowisku wewnątrz pęcherza moczowego związek ten jest hydrolizowany, a następnie poddany bioaktywacji przez *N*-acetylotransferazę 1 (NAT1) z utworzeniem wysoce elektrofilowej *N*-acetokso pochodnej lub bez bioaktywacji wiąże się kowalencyjnie

do DNA nabłonka przejściowego dróg moczowych (urotelium). Uszkodzenie DNA wywołane przez te addukty może zostać błędnie naprawione, co może prowadzić do mutacji w protoonkogenach lub genach supresorowych, będąc punktem krytycznym w przemianie normalnej komórki w nowotworową. Wykazano ścisłą korelację między ilością adduktów hemoglobiny a adduktów w nabłonku przejściowym, ustanawiając te pierwsze jako biomarkery narażenia na tę arylaminę (HSDB 2020).

Alternatywnymi szlakami przemian 1-naftyloaminy są szlaki detoksykacji. Najważniejszym z nich jest szlak *N*-acetylacji, regulowany przez *N*-acetylotransferazę i zachodzący w wątrobie.

N-acetylotransferaza w organizmie ludzkim jest kodowana przez 2 odległe geny: NAT1 i NAT2. W przeszłości ustalono, że gen NAT2 ma odmiany polimorficzne odpowiedzialne za szybką lub powolną acetylację. Osoba posiadająca obydwie zmutowane allele genu NAT2 charakteryzuje się powolną acetylacją, przez co w jej organizmie zachodzi mniej efektywna detoksykacja (HSDB 2020).

W epitelium pęcherza moczowego obserwuje się znaczną aktywność genu NAT1 i niską genu NAT2 (Yu i in. 2002). Podczas gdy *N*-acetylacja zazwyczaj oznacza dezaktywację rakotwórczej arylaminy, to *O*-acetylacja zazwyczaj oznacza jej aktywację (Hein i in. 2000). *O*-acetylacja *N*-hydroksyloaminy w pęcherzu prowadzi do produkcji wysoce elektrofilowej *N*-acetoksy pochodnej, która kowalencyjnie wiąże się z DNA nabłonka urotelialnego. Posiadanie w genotypie „szybkich” alleli genu NAT1 powinno prowadzić do zwiększonego ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego.

GSTM1 jest częścią grupy enzymów II fazy, które powodują detoksykację reaktywnych chemikaliów poprzez sprzęganie ich z glutationem. GSTM1 posiada odmiany polimorficzne u człowieka, przy czym znaczna część populacji, bez względu na rasę, nie ma ani jednego allelu tego genu (genotyp GSTM1-null) i w związku z tym jest pozbawiona tego typu aktywności enzymatycznej. Osoby o genotypie GSTM1-null wykazują wyższe stężenia adduktów hemoglobiny z 1-naftyloaminą niż osoby ten gen posiadające (HSDB 2020).

Podsumowując, ryzyko zachorowania na raka pęcherza u osób posiadających allele „powolne” genu NAT2 jest 1,3 ÷ 1,5 razy większe niż u osób z „szybkimi” allelami tego genu. Dotyczy to szczególnie przypadków o udokumentowanym narażeniu na 1-naftyloaminę. Ryzyko zachorowania na ten nowotwór u osób posiadających genotyp GSTM1-null jest około 1,5 raza większe w porównaniu do osób nieposiadających takiego genotypu (Yu i in. 2002).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Purchase i in. (1981) przeprowadzili badanie, którego celem było ustalenie, czy długotrwałe podawanie oczyszczonej 1-naftyloaminy lub mieszanin 1- i 2-naftyloaminy o podobnym składzie do wczesnej technicznej 1-naftyloaminy może wywołać raka pęcherza u psów rasy beagle. W pęcherzach moczowych wszystkich 5 psów otrzymujących dziennie 400 mg 2-naftyloaminy (5 dni w tygodniu) podczas sekcji stwierdzono obiekty o dużej masie przypominające kalafior, obejmujące większość błony śluzowej pęcherza i prawie wypełniające jego światło. Okazało się, że takie rakowate zmiany to rak urotelialny (z komórek nabłonka dróg moczowych), zwany inaczej przejściowokomórkowym. Z 8 psów 2 otrzymujące 400 mg 1-naftyloaminy zawierającej 6% 2-naftyloaminy miały pojedyncze guzy wystające z błony śluzowej, największy o wymiarach 2 × 2 × 0,5 cm, zdiagnozowane jako rak wczesny. Kolejne 2 psy otrzymujące 400 mg 1-naftyloaminy zawierającej 0,5% 2-naftyloaminy miały na powierzchni błony śluzowej pojedynczy czerwony guzek o średnicy 2 mm, który okazał się niezłośliwym naczyniakiem. Natomiast 1 z 8 psów otrzymujących 400 mg wysoce

oczyszczonej 1-naftyloaminy miał duży skrzep krwi w pęcherzu, a błona śluzowa wykazywała miejscowe zacerwienie. Inny z tych psów, u którego w ciągu życia wystąpił krwimocz, miał ogniskowe zapalenie pęcherza moczowego z rozszerzeniem naczyń krwionośnych i towarzyszący im miejscowy krwotok. Doświadczenie prowadzono od marca 1968 r. do listopada 1978 r., przy czym zwierzęta przyjmujące czystą 2-naftyloaminę nie żyły dłużej niż 4 lata. U zwierząt tych guzy pęcherza rozwinęły się w ciągu 25 ÷ 47 miesięcy, podczas gdy guzy pęcherza u zwierząt przyjmujących 6 lub 0,5% 2-naftyloaminy wykryto pod koniec badania lub blisko końca badania – po 128 miesiącach. Oprócz zmian w pęcherzu stwierdzono rozrost nabłonka moczowodu u pojedynczych psów przyjmujących 6 i 0,5% 2-naftyloaminy oraz 3 z 5 psów przyjmujących czystą 2-naftyloaminę. W sekcji pośmiertnej psów we wszystkich grupach obserwowano różne znaczne zmiany, niektóre charakterystyczne dla starzejących się zwierząt. W żadnym przypadku, z wyjątkiem tych dotyczących dróg moczowych, nie stwierdzono wyraźnej różnicy w częstości występowania

zmian w porównaniu z grupą kontrolną. Występowanie złośliwych guzów pęcherza moczowego u wszystkich psów otrzymujących 2-naftyloaminę potwierdza rakotwórczość tego związku. Brak raka

pęcherza moczowego u psów otrzymujących 1-naftyloaminę jest dowodem jej nierakotwórczości.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Niewielka liczba badań przeprowadzonych z użyciem czystej, niezanieczyszczonej 2-naftyloaminą 1-naftyloaminy obejmowała 2 eksperymenty na psach (*Purchase* i in. 1981; *Radomski* i in. 1980). W pierwszym z nich 6 psom przez około 9 lat podawano drogą pokarmową dziennie 1-naftyloaminę w dawce 15 mg/kg mc. (5 dni w tygodniu). W drugim przez 10 lat grupy 8 psów otrzymywały drogą pokarmową 400 mg dziennie (5 dni w tygodniu)

czystej 1-naftyloaminy lub mieszaniny 1- i 2-naftyloaminy o podobnym składzie do wczesnej technicznej 1-naftyloaminy. W obydwu eksperymentach podawanie czystej 1-naftyloaminy nie powodowało zwiększenia częstości zachorowań na raka pęcherza moczowego. Wyniki tych eksperymentów posłużyły do wyprowadzenia wartości NDS.

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

Istniejące wartości NDS i NDSCh

Zarówno w Austrii, jak i w Niemczech (AGS 2006) dla frakcji wdychanej 1-naftyloaminy obowiązuje wartość dopuszczalnego stężenia na poziomie 1 mg/m³ (0,17 ppm) oraz wartość dopuszczalnego stężenia chwilowego na poziomie 4 mg/m³ (0,68 ppm). Wartość chwilową ustanowiono jako wartość średnią stężenia, które nie powinno spowodować ujemnych zmian w stanie zdrowia pracownika, jeżeli występuje w środowisku pracy nie dłużej niż 15 min i nie częściej niż 4 razy w czasie zmiany roboczej, w odstępie czasu nie krótszym niż 1 h (kategoria II). Zastosowano notację dla substancji wchłaniającej się przez skórę. Normatywy niemieckie zostały wyznaczone dla frakcji wdychanej i par, a podstawą wyliczenia wartości MAC były 2 doświadczenia z czystą 1-naftyloaminą przeprowadzone na psach (*Purchase* i in. 1981; *Radomski* i in. 1980).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Wyniki długoterminowych badań nie wykazały rakotwórczego działania 1-naftyloaminy, chociaż należy założyć, że w metabolizmie ssaków

powstają niewielkie ilości reaktywnych metabolitów (produktów *N*-hydroksylacji). Działanie ogólnoustrojowe 1-naftyloaminy bez miejscowego wpływu na drogi oddechowe może posłużyć do określenia wartości NOEL. Jako podstawę wyprowadzenia wartości NDS przyjęto dawkę 15 mg/kg mc./dzień ustaloną jako wartość NOEL w przewlekłych badaniach z oczyszczoną 1-naftyloaminą podawaną drogą pokarmową psom (*Purchase* i in. 1981; *Radomski* i in. 1980).

Przeliczenie wartości NOEL na stężenie w powietrzu:

$$C_2 = \frac{\text{NOEL} \cdot W_h}{V_h} = \frac{15 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 105 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

C_2 – równoważne dzienne stężenie dla człowieka pobrane w ciągu 8 h,

NOEL – dawka 1-naftyloaminy pobrana przez psa w diecie (15 mg/kg mc./dzień),

W_h – masa ciała człowieka (70 kg),

V_h – objętość wdychanego przez człowieka powietrza w ciągu 8 h (10 m³).

Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności wartość NDS 1-nafityloaminy wynosi:

$$\text{NDS} = \frac{c_2}{\text{UF}} = \frac{105}{2 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 5} = 3,5 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

UF – współczynniki niepewności:

A = 2 – związane z różnicami wrażliwości osobniczej,

B = 3 – związane z różnicami wynikającymi z drogi podania (badania na psach, droga podania pokarmowa),

C = 1 – związane z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych,
D = 1 – związane ze stosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL,
E = 5 – współczynnik modyfikujący (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutkach odległych).

Brak podstaw do ustalenia dla 1-nafityloaminy wartości chwilowej NDSC_h, jak również do ustalenia wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB).

PIŚMIENNICTWO

- Agrelo C.E., Amos H. (1981). DNA repair in human fibroblasts [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens: report of the international collaborative program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 528–532.
- Agrelo C.E., Severn B.J. (1981). A simplified method for measuring scheduled and unscheduled DNA synthesis in human fibroblasts. *Toxicology* 21, 151–158.
- AGS (2006). Begründung zu 1-Naphthylamin in TRGS 900 [Documentation for 1-naphthylamine in TRGS 900]. Januar.
- Althaus F.R., Lawrence S.D., Sattler G.L., Longfellow D.G., Pitot H.C. (1982). Chemical quantification of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes as an assay for the rapid screening of potential chemical carcinogens. *Cancer Res.* 42(8), 3010–3015.
- Althaus F.R., Pitot H.C. (1983). A rapid technique for the quantitation of DNA-repair synthesis in the hepatocyte/DNA-repair test for chemical carcinogens. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 407, 463–466.
- Barfknecht T.R., Naismith R.W., Kornbrust D.J. (1987). Variations on the standard protocol design of the hepatocyte DNA repair assay. *Cell Biol. Toxicol.* 3(2), June, 193–207.
- Barsotti M., Vigliani E.C. (1952). Bladder lesions from aromatic amines; statistical considerations and prevention. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 5, 234–241.
- Beikirch H. (1977). Induction of unscheduled DNA synthesis by chemical mutagens in testicular cells of the mouse in vitro. *Arch. Toxicol.* 37(3), 195–201.
- Belman S., Troll W., Teebor G., Mukai F. (1968). The carcinogenicity and mutagenic properties of N-hydroxy-aminonaphthalenes. *Cancer Res.* 28, 535–542.
- Belman S., Troll W., Teebor G., Reinhold R., Fishbein B., Mukai F. (1966). The carcinogenicity and mutagenicity of arylhydroxylamines. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 7, 6.
- Bergiel A., Górski T., Górecka-Turska D., Mekler U. (1980). Wymiana siostrzanych chromatyd w limfocytach krwi obwodowej królików jako model badania właściwości mutagenicznych związków chemicznych [Exchange of sister chromatids between peripheral-blood lymphocytes in rabbits as a model for investigating the mutagenicity of chemical compounds]. *Roczn. PZH* 31(4), 367–372.
- Bolognesi C., Cesarone C.F., Santi L. (1981). Evaluation of DNA damage by alkaline elution technique after in vivo treatment with aromatic amines. *Carcinogenesis* 2(4), 265–268.
- Bonser G.M., Boyland E., Busby E.R., Clayson D.B., Grover P.L., Jull J.W. (1963). A further study of bladder implantation in the mouse as a means of detecting carcinogenic activity: use of crushed paraffin wax or stearic acid as the vehicle. *Br. J. Cancer* 17, 127–136.
- Bonser G.M., Clayson D.B., Jull J.W. (1951). An experimental inquiry into the cause of industrial bladder cancer. *Lancet* 258(6677), 286–288.
- Bonser G.M., Clayson D.B., Jull J.W. (1956). The induction of tumours of the subcutaneous tissues, liver and intestine in the mouse by certain dye-stuffs and their intermediates. *Br. J. Cancer* 10(4), 653–667.
- Bouhifd M., Bories G., Casado J., Coecke S., Norlén H., Parissis N., Rodrigues R.M., Whelan M.P. (2012). Automation of an in vitro cytotoxicity assay used to estimate starting doses in acute oral systemic toxicity tests. *Food Chem. Toxicol.* 50, 2084–2096.
- Boyko R.W., Cartwright R.A., Glashan R.W. (1985). Bladder cancer in dye manufacturing workers. *J. Occup. Med.* 27(11), 799–803.
- Brill E., Radomski J.L., MacDonald W.E. (1977). Failure of the N-oxidized metabolites of some carcinogenic amines to induce tumors in normal and wounded rat skin. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 18(2), 353–360.

- Bruce W.R., Heddle J.A. (1979). The mutagenic activity of 61 agents as determined by the micronucleus, Salmonella, and sperm abnormality assays. *Can. J. Genet. Cytol.* 21(3), 319–334.
- Case R.A.M., Hosker M.E., McDonald D.B., Pearson J.T. (1954). Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry: I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. *Br. J. Industr. Med.* 11(2), 75–104.
- Clayson D.B., Ashton M.J. (1963). The metabolism of 1-naphthylamine and its bearing on the mode of carcinogenesis of the aromatic amines. *Acta Unio. Int. Contra Cancrum* 19, 539–542.
- Connor T.H., Ramanujam V.M.S., Rinkus S.J., Legator M.S., Trieff N.M. (1983). The evaluation of mutagenicities of 19 structurally related aromatic amines and acetamides in Salmonella typhimurium TA98 and TA100. *Mutat. Res.* 118(1–2), 49–59.
- Dean B.J., Hodson-Walker G. (1979). An in vitro chromosome assay using cultured rat-liver cells. *Mutat. Res.* 64(5), 329–337.
- Dean B.J. (1981). Activity of 27 coded compounds in the RL 1 chromosome assay [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens: report of the international collaborative program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 570–579.
- Decarli A., Peto J., Piolatto G., La Vecchia C. (1985). Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: analysis of models of carcinogenesis. *Br. J. Cancer* 51(5), 707–712.
- Deichmann W.B., Radomski J.K. (1969). Carcinogenicity and metabolism of aromatic amines in the dog. *J. Natl. Cancer Inst.* 43(1), 263–269.
- Dieke S.H., Allen G S., Richter C.P. (1947). The acute toxicity of thioureas and related compounds to wild domestic Norway rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 90(3), 260–270.
- Di Maio G. (1949). Affection of the bladder due to aromatic amines. *Proc. 9th Int. Congr. Ind. Med.* 1948, London, 476–483.
- Donahue E.V., McCann J., Ames B.N. (1978). Detection of mutagenic impurities in carcinogens and noncarcinogens by high-pressure liquid chromatography and the Salmonella/microsome test. *Cancer Res.* 38(2), 431–438.
- ECHA (2020). European Chemicals Agency [http://echa.europa.eu, dostęp: grudzień 2020].
- El-Bayoumy K., LaVoie E.J., Tulley-Freiler L., Hecht S.S. (1981). Effects of ortho-methyl substituents on the mutagenicity of aminobiphenyls and aminonaphthalenes. *Mutat. Res.* 90(4), 345–354.
- EPA (2020). U.S. Environmental Protection Agency. Chemical and Products Database (CPDat).
- EPA DSSTox (2020). U.S. Environmental Protection Agency. Distributed Structure – Searchable Toxicity Database.
- Evans E.E. (1937). Causative agents and protective measures in the aniline tumor of the bladder. *J. Urol.* 38(2), 212–215.
- Florin I., Rutberg L., Curvall M., Enzell C.R. (1980). Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology* 15(3), 219–232.
- Gehrmann G.H., Foulger J.H., Fleming A.J. (1949). Occupational carcinoma of the bladder. *Proc. 9th Int. Congr. Ind. Med.*, London 1948, 472–475.
- Goldblatt M.W. (1949). Vesical tumours induced by chemical compounds. *Br. J. Ind. Med.* 6(2), 65–81.
- Górecka-Turska D., Mekler U., Górski T. (1983). Sister chromatid exchanges in BALB/c mouse bone marrow in response to carcinogenic and non-carcinogenic products and intermediates from dye manufacture. *Bromat. Chem. Toksykol.* 16, 37–42.
- Gupta R.S., Goldstein S. (1981). Mutagen testing in the human fibroblast diphtheria toxin resistance (HF Dipr) system [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens: report of the international collaborative program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 614–625.
- Hammons G.J., Guengerich F.P., Weis C.C., Beland F.A., Kadlubar F.F. (1985). Metabolic oxidation of carcinogenic arylamines by rat, dog, and human hepatic microsomes and by purified flavin-containing and cytochrome P-450 monooxygenases. *Cancer Res.* 45(8), 3578–3585.
- Hein D.W., Doll M.A., Fretland A.J., Leff M.A., Webb S.J., Xiao G.H., Devanaboyina U.S., Nangju N.A., Feng Y. (2000). Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 9(1), 29–42.
- Herbold B. (1981). Bayer AG, unveröffentlichter Bericht Nr. 10041 vom 02.07. 1981.
- HSDB (2020). Hazardous substances data bank. 1-Naphthylamine. National Library of Medicine, Bethesda, Maryland.
- IARC (1974). Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents. Lyon. Vol. 4, 87–96.
- IARC (1987). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1–42. Suppl. 7, 260–261.
- ICSC (2000). International Chemical Safety Cards. WHO.
- Ishidate Jr. M., Odashima S. (1977). Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro – a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.* 48(3–4), 337–353.
- Kirkhart B. (1981). Micronucleus test on 21 compounds [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens: report of the international collaborative program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 698–704.
- Kornbrust D.J., Barfknecht T.R. (1984a). Comparison of rat and hamster hepatocyte primary culture/DNA repair assays. *Environ. Mutagen.* 6(1), 1–11.

- Kornbrust D.J., Barfknecht T.R. (1984b). Comparison of 7 azo dyes and their azo reduction products in the rat and hamster hepatocyte primary culture/DNA-repair assays. *Mutat. Res.* 136(3), 255–266.
- Krechniak J. (2006). Absorpcja, dystrybucja, biotransformacja i wydalanie trucizn [Absorption, distribution, biotransformation and excretion of poisons] [W:] Toksykologia współczesna [Red.] W. Seńczuk. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, wyd. 1, 55–153.
- Kumar S., Taylor G., Hurst W., Wilson P., Costello C.B. (1981). Lymphocyte reactivity of workers exposed to carcinogenic and non-carcinogenic chemicals. *Br. J. Ind. Med.* 38(2), 167–169.
- Later D.W., Pelroy R.A., Stewart D.L., McFall T., Booth G.M., Lee M.L., Tedjamulia M., Castle R.N. (1984). Microbial mutagenicity of isomeric two-, three-, and four-ring amino polycyclic aromatic hydrocarbons. *Environ. Mutagen.* 6(4), 497–515.
- Marhold J.V. (1972). Sbornik vysledku toxikologickeho vysetreni latek a pripravku [Proceedings of the result of toxicological examination of substances and preparation]. Prague, 67.
- Martin C.N., McDermid A.C. (1981). Testing of 42 coded compounds for their ability to induce unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens: report of the international collaborative program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 533–537.
- Mavournin K.H., Blakey D.H., Cimino M.C., Salamone M.F., Heddle J.A. (1990). The in vivo micronucleus assay in mammalian bone marrow and peripheral blood: a report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.* 239(1), 29–80.
- Mitchell A.D. (1975). Stanford Research Institute. SRI Project LSU-2735 [niepublikowany raport National Cancer Institute].
- Naito S., Kumazawa J. (1989). [Urothelial carcinoma related to exposure to aromatic amines]. *Hinyokika Kyo [Acta Urol.]* 35(12), 2023–2031.
- Natarajan A.T., van Kesteren-Van Leeuwen A.C. (1981). Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberrations/sister chromatid exchanges assay using Chinese hamster ovary (CHO) cells [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens: report of the international collaborative program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 551–559.
- NIOSH (1983). National Occupational Exposure Survey (NOES).
- Orzechowski A., Schrenk D., Bock K.W. (1992). Metabolism of 1- and 2-naphthylamine in isolated rat hepatocytes. *Carcinogenesis* 13(12), 2227–2232.
- Oshiro Y., Balwierz P.S., Falk R.W., Piper C.E. (1987). Decision criteria for the *in vitro* rat hepatocyte UDS assay. *J. Appl. Toxicol.* 7(6), 379–385.
- Paika I.J., Beauchesne M.T., Randall M., Schreck R.R., Latt S.A. (1981). In vivo SCE analysis of 20 coded compounds [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens: report of the international collaborative program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 673–681.
- Parke D.V. (1968). The biochemistry of foreign compounds. Oxford, Pergamon Press, p. 225
- Parodi S., Taningher M., Russo P., Pala M., Tamaro M., Monti-Bragadin C. (1981). DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen aromatic amines and azo-derivatives, as related quantitatively to their carcinogenicity. *Carcinogenesis* 2(12), 1317–1326.
- Parodi S., Zunino A., Ottaggio L., De Ferrari M., Santi L. (1983). Lack of correlation between the capability of inducing sister-chromatid exchanges in vivo and carcinogenic potency, for 16 aromatic amines and azo derivatives. *Mutat. Res.* 108(1–3), 225–238.
- Patty's toxicology (2001). [Red.] E. Bingham, B. Cohrssen, C.H. Powell. 5th ed. New York, Wiley.
- Perry P.E., Thomson E.J. (1981). Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens: report of the international collaborative program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 560–569.
- Pitini (1898). Amino and nitro derivatives of naphthalene. U.S. Public Health Service. Public Health Bulletin 1941, 271, 174.
- Poupko J.M., Radomski T., Santella R.M., Radomski J.L. (1983). Organ, species, and compound specificity in the metabolic activation of primary aromatic amines. *J. Natl. Cancer Inst.* 70(6), 1077–1080.
- Probst G.S., McMahon R.E., Hill L.E., Thompson C.Z., Epp J.K., Neal S.B. (1981). Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagen.* 3(1), 11–32.
- Proudlock R.J., Allen J.A. (1986). *Mutagenesis* 1(1), 75 (Abstract No. 33).
- Purchase I.F.H., Kalinowski A.E., Ishmael J., Wilson J., Gore C.W., Chart I.S. (1981). Lifetime carcinogenicity study of 1- and 2-naphthylamine in dogs. *Br. J. Cancer* 44(6), 892–901.
- Radomski J.L. (1979). The primary aromatic amines: their biological properties and structure-activity relationships. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19, 129–157.
- Radomski J.L., Brill E., Deichmann W.B., Glass E.M. (1971). Carcinogenicity testing of N-hydroxy and other oxidation and decomposition products of 1- and 2-naphthylamine. *Cancer Res.* 31(10), 1461–1467.
- Radomski J.L., Deichmann W.B., Altman N.H., Radomski T. (1980). Failure of pure 1-naphthylamine to induce bladder tumors in dogs. *Cancer Res.* 40(10), 3537–3539.
- Robinson D.E., Mitchell A.D. (1981). Unscheduled DNA synthesis response of human fibroblasts, WI-38 cells, to 20 coded chemicals [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens: report of the international collaborative program (Progress

in Mutation Research, Vol. 1). [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 517–527.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG I 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 z późn. zm. [Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006].

RTECS (2020). Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. 1-Naphthylamine. National Institutes for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio.

Saffiotti U., Cefis F., Montesano R., Sellakumar A.R. (1967). Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines [W:] Bladder cancer: a symposium. [Red.] W.B. Deichmann, K.F. Lampe. Birmingham, Alabama, Aesculapius, p. 129.

Salamone M.F., Heddle J.A., Katz M. (1981). Mutagenic activity of 41 compounds in the in vivo micronucleus assay [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens: report of the international collaborative program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 686697.

Schar W. (1930). Le Cancer 7, 205–214.

Scott T.S. (1952). The incidence of bladder tumours in a dyestuffs factory. Br. J. Ind. Med. 9(2), 127–132.

Scribner J.D., Fisk S.R., Scribner N.K. (1979). Mechanisms of action of carcinogenic aromatic amines: an investigation using mutagenesis in bacteria. Chem.-Biol. Interact. 26(1), 11–25.

Sellakumar A.R., Montesano R., Saffiotti U. (1969). Aromatic amines carcinogenicity in hamsters. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 10, 78.

Simmon V.F., Rosenkranz H.S., Zeiger E., Poirier L.A. (1979). Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. J. Natl. Cancer Inst. 62(4), 911–918.

Theiss J.C., Shimkin M.B., Weisburger E.K. (1981). Pulmonary adenoma response of strain A mice to sulfonic acid derivatives of 1- and 2-naphthylamines. J. Natl. Cancer Inst. 67(6), 1299–1302.

Tsuchimoto T., Matter B.E. (1981). Activity of coded compounds in the micronucleus test [W:] Evaluation of short-term tests for carcinogens: report of the international collaborative program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). [Red.] F.J. de Serres, J. Ashby. Amsterdam, Elsevier, 705–711.

Vigliani E.C., Barsotti M. (1962). Environmental tumors of the bladder in some Italian dye-stuff factories. Acta Unio Int. Contra Cancrum 18, 669–675.

Yu M.C., Skipper P.L., Tannenbaum S.R., Chan K.K., Ross R.K. (2002). Arylamine exposures and bladder cancer risk. Mutat. Res. 506–507, 21–28.

Zeiger E., Anderson B., Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K. (1988). Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 11(Suppl. 12), 1–157.

Adres do korespondencji/Contact details:

prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
e-mail: Sławomir.Czerczak@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 1-NAFTYLOAMINĘ I JEJ SOLE

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy.

Badania pomocnicze: morfologia, kreatynina, badanie ogólne moczu.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy.

Badania pomocnicze: morfologia, kreatynina, badanie ogólne moczu, w zależności od wskazań RTG klatki piersiowej.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 4 lata, RTG klatki piersiowej nie częściej niż co 4 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy.

Badania pomocnicze: morfologia, kreatynina, badanie ogólne moczu, w zależności od wskazań RTG klatki piersiowej.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na 1-naftyloaminę i jej sole są:

- układ krwiotwórczy,
- nerki,
- układ oddechowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na 1-naftyloaminę i jej sole są:

- niedokrwistość,
- niewydolność nerek,
- śródmiąższowe choroby płuc przebiegające ze zwłóknieniem płuc w znacznym stopniu zaawansowania.

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.