



Antrachinon – frakcja wdychalna

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

Anthraquinone – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

ELŻBIETA BRUCHAJZER

<https://orcid.org/0000-0002-4494-5722>

e-mail: elzbieta.bruchajzer@umed.lodz.pl

BARBARA FRYDRYCH

<https://orcid.org/0000-0002-9383-5319>

JADWIGA SZYMAŃSKA

<https://orcid.org/0000-0002-3320-008X>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera [EB, BF]

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS	0,5 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Carc. 1B działanie rakotwórcze kategorii 1B (klasyfikacja zgodna z wykazem klasyfikacji CLP)

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18-20.10.2023 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 25.06.2024 r.

Streszczenie

Antrachinon (9,10-antrachinon; AQ) to bezwonne, nierozpuszczalne w wodzie ciało stałe o niskiej prężności par. Wykorzystywany jest głównie do produkcji barwników antrachinonowych oraz w przemyśle celulozowo-papierniczym. W powietrzu występuje zwykle w postaci pyłów. Narażenie zawodowe występuje w rolnictwie, przemyśle chemicznym i papierniczym. Dane epidemiologiczne dotyczące narażenia zawodowego dotyczą tylko narażenia mieszanego na wiele substancji. Dokumentację dla antrachinonu i propozycję wartości NDS przygotowano zgodnie z zaproponowaną przez Komisję Europejską listą substancji zalecanych do naukowego opracowania i/lub weryfikacji normatywów higienicznych w ramach regulacji polityki bezpieczeństwa i higieny pracy (OSH – Occupational Safety and Health). Antrachinon to substancja rakotwórcza kategorii 1B, dla której w Polsce nie ustalono dotychczas wartości NDS. W badaniach toksyczności podprzewlekłej (podanie dożołądkowe) zaobserwowano u szczurów zmiany morfometryczne, hematologiczne oraz histopatologiczne nasilające się wraz ze wzrostem poziomu narażenia. Przewlekła ekspozycja zwierząt na AQ oprócz zmian nienowotworowych powo-

¹ Wartość NDS antrachinonu została w dniu 25.06.2024 r. przyjęta na 108. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 124) 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 i wydano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr IL.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

dowała także zwiększone ryzyko powstawania nowotworów (wątroby, nerek, pęcherza moczowego), częściej występujące u szczurów niż u myszy (grupa 2B wg IARC). Anthrachinon nie działał mutagennie ani genotoksycznie. Mechanizm działania toksycznego AQ może być związany z indukcją aktywności enzymów mikrosomalnych (szczególnie CYP2B) oraz tworzeniem hydroksylowych pochodnych, które mogą odpowiadać za działanie rakotwórcze. Przegląd danych literaturowych wskazuje, że narażenie na anthrachinon może być związane z wdychaniem pyłów (cząstek stałych). Proponuje się przyjąć za NDS dla frakcji wdychalnej wartość 0,5 mg/m³ i umieścić oznakowanie „Carc. 1B” – działanie rakotwórcze kategorii 1B z odnotacją „H350: Może powodować raka”. Klasyfikacja jest zgodna z wykazem CLP. Brak podstaw do ustalenia wartości NDSch i DSB.

Słowa kluczowe: anthrachinon, toksyczność, rakotwórczość, narażenie zawodowe, NDS.

Abstract

Anthraquinone (9,10-anthraquinone; AQ) is an odorless, water-insoluble solid with low vapor pressure. It is mainly used in the production of anthraquinone dyes and in the pulp and paper industry. It usually occurs in the air in the form of dust. Occupational exposure occurs in agriculture, the chemical industry, and the paper industry. Epidemiological data on occupational exposure concern only mixed exposure to many substances. The documentation for anthraquinone and the proposed OEL value were prepared in accordance with the list of substances recommended for scientific development and/or verification of hygiene standards proposed by the European Commission (2022) within the framework of the regulation of occupational safety and health (OSH - Occupational Safety and Health) policy. Anthraquinone is a category 1B carcinogen, for which no OEL value has been established in Poland so far. In subchronic toxicity studies (intragastric administration), morphometric, hematological and histopathological changes were observed in rats, which intensified with increasing exposure levels. Chronic exposure of animals to AQ, in addition to non-neoplastic changes, caused an increased risk of developing tumors (liver, kidney, urinary bladder), more frequently occurring in rats than in mice (group 2B according to IARC). Anthraquinone did not act mutagenic and genotoxic. The mechanism of toxic action of AQ may be related to the induction of microsomal enzyme activity (especially CYP2B) and the formation of hydroxyl derivatives, which may be responsible for carcinogenic effects. A review of literature data indicates that exposure to anthraquinone may be associated with inhalation of dust (particulate matter). It is proposed to adopt the OEL for the inhalable fraction as 0.5 mg/m³ and to label it “Carc. 1B” - carcinogenic effect of category 1B with the note “H350 - may cause cancer”. The classification is consistent with the CLP list. There is no basis for establishing STEL and BEI values.

Keywords: anthraquinone, toxicity, carcinogenicity, occupational exposure, OEL (MAC).

Adres do korespondencji/Contact details: Elżbieta Bruchajzer, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Katedra i Zakład Toksykologii, ul. J. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: elzbieta.bruchajzer@umed.lodz.pl

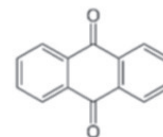
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Antrachinon (AQ) pod względem budowy chemicznej jest pochodną antracenu, który jest jednym z przedstawicieli wielopierścieniowych węglodorów aromatycznych (WWA). Antrachinon ma strukturę składającą się z trzech sprzężonych pierścieni aromatycznych.

Ogólna charakterystyka antrachinonu (CLH Report 2015; HSDB 2010; PubChem 2023):

- wzór sumaryczny C₁₄H₈O₂
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna antrachinon
- nazwa IUPAC 9,10-anthraquinone
- nazwa CAS 9,10-anthracenedione

- numer CAS	84-65-1		Kawasaki saq;
- numer RTECS	CB4725000		SAQ
- numer indeksowy	606-151-00-4	- współczynniki	
- numer EC	201-549-0	przeliczeniowe:	1 ppm = 8,66 mg/m³
- synonimy:	9,10-anthraquinone;		(1013 hPa, 20°C),
	9,10-dihydro-9,10-		1 mg/m³ = 0,115 ppm,
	-dioksoantracen		1 ppm = 8,52 mg/m³
	(ang. 9,10-dihydro-		(1013 hPa, 25°C),
	9,10-dioxoanthracene);		1 mg/m³ = 0,117 ppm.
	9,10-dioksoantracen;		
	9,10-dioxoanthracene;		
	antraceno-9,10-dion		
	(ang. anthracene-9,10-		
	dione);		
	antracene-9,10-dion;		
	antradion		
	(ang. anthradione);		
	Hoelite; Morkit		
- nazwy firmowe:	Avipel; Corbit;		
	Flight Control Plus;		

W tabeli 1 i na rycinie 1 przedstawiono zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie antrachinonu zgodnie z tabelą 3 załącznika VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r., z późn. zm.).

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)

Table 1. Harmonized classification and labeling of hazardous substances (Regulation of the European Parliament and of the Council No. 1272/2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
606-151-00-4	anthraquinone	201-549-0	84-65-1	Carc. 1B	H350	GHS08 Dgr	H350	

Objaśnienia:
Carc. 1B – Rakotwórczość kategorii 1B.
H350 – Może powodować raka.



GHS08

Rycina 1. Piktogramy wskazujące rodzaj zagrożenia (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)
Figure 1. Hazard pictograms (Regulation of the European Parliament and of the Council No. 1272/2008)

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne antrachinonu (CLH Report 2015; IARC 2013; NTP 2005):

- postać krystaliczne, bezbarwne lub jasnożółte ciało stałe (w postaci minerału hoelitu – ciało stałe o barwie jasnoszarej lub żółto-zielono-szarej)
- zapach bezwonny
- masa cząsteczkowa 208,22 g/mol
- palność może tworzyć palne stężenia pyłu w powietrzu
- temp. topnienia 286°C
- temp. wrzenia 377°C
- temp. zapłonu 185°C
- temp. samozapłonu 650°C
- współczynnik podziału n-oktanol-woda ($\log K_{ow}$) 3,39 (30°C, pH = 7)
- prężność par $1,5465 \cdot 10^{-5}$ Pa (25°C)
- prężność pary nasyconej 0,013 Pa (50°C)
- gęstość $1,42 \div 1,44$ g/cm³ lub 1,261 g/cm³ (20°C)
- względna gęstość par (powietrze = 1) 7,16
- stała Henry'ego $2,38 \cdot 10^{-3}$ Pa/mol/m³ (25°C)
- rozpuszczalność w wodzie: bardzo słaba – 1,35 mg/l (25°C); 0,074 mg/l (20°C, pH = 7); 0,190 mg/l (20°C, pH 5,5 ÷ 6,5)
- rozpuszczalny: dobrze w alkoholu, toluenie i gorącym benzenie; umiarkowanie w etanolu; słabo w eterze
- nierozpuszczalny: w acetonie i wodzie.

Antrachinon jest związkem bardzo trwałym, który sublimuje w wyższej temperaturze. Łatwo ulega nitrowaniu, sulfonowaniu i chlorowaniu.

Występowanie i otrzymywanie

Antrachinony, pochodne antracenu, to związki szeroko rozpowszechnione w przyrodzie. Bardzo często występują w roślinach, grzybach, porostach (HSDB 2010; IARC 2013).

Antrachinon jest wszechobecny w środowisku naturalnym, występuje w minerałach znanych pod nazwami „hoelit” i „morkit”. Został wykryty w powietrzu, wodzie (w tym powierzchniowej, gruntowej i pitnej), glebie, roślinach, rybach/żywności i tkankach zwierzęcych. Antrachinon może powstawać również w procesach bezpośredniego spalania w silnikach pojazdów mechanicznych lub w wyniku degradacji (utleniania w atmosferze) wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (IARC 2013).

Do produkcji antrachinonu stosowano kilka metod (Kirk-Othmer Encyclopedia... 1978). Antracen można utleniać do antrachinonu przy użyciu dichromianu sodu w kwasie siarkowym. Otrzymuje się go również w reakcji Friedela-Craftsa, polegającej na reakcji bezwodnika ftalowego z benzenem w obecności chlorku glinu w celu otrzymania kwasu benzoilbenzoesowego, który jest następnie cyklizowany do antrachinonu.

Według HSDB (2010) dostępnych jest co najmniej kilka metod produkcji antrachinonu:

- utlenianie naftalenu do naftochinonu, który zostaje następnie skondensowany z butadienem w celu otrzymania tetrahydroantrachinonu, a następnie odwodorniony do antrachinonu;
- z bezwodnika ftalowego i benzenu (otrzymywanie przemysłowe);
- utlenianie antracenu stężonym kwasem azotowym;
- dimeryzacja styrenu do 1-metylo-3-fenylin danu przy użyciu kwasu fosforowego jako katalizatora, a następnie katalityczne utlenianie w fazie gazowej do antrachinonu;
- utlenianie antracenu kwasem chromowym w 48-procentowym kwasie siarkowym lub utlenianie powietrzem w fazie gazowej;
- kondensacja 1,4-naftochinonu z butadienem.

Antracen otrzymuje się zwykle w procesie destylacji smoły węglowej, dlatego też 9,10-antrachinon powstający z utleniania antracenu może zawierać różne ilości zanieczyszczeń w postaci WWA (Butterworth i in. 2004).

Zastosowanie

Antrachinon wykorzystuje się jako półprodukt w produkcji barwników i pigmentów oraz wielu innych związków organicznych. Jest ważnym surowcem do produkcji barwników kadziowych (nierozpuszczalnych w wodzie), które można łatwo zredukować do postaci rozpuszczalnej w wodzie, wykorzystywanej w przemyśle odzieżowym (do barwienia i impregnacji włókien i tkanin). Barwniki antrachinonowe są szeroko stosowane ze względu na swą trwałość. Z antrachinonu może powstać kilka izomerów (m.in.: 1,2-; 1,4- oraz 2,6-antrachinon), ale najczęstszym jest 9,10-antrachinon, w którym grupy ketonowe znajdują się na centralnym pierścieniu benzenowym (Dodd i in. 2013).

Antrachinon wykorzystuje się również jako dodatek w procesach alkalicznych w przemyśle papierniczym i celulozowym, w procesie rozwłókania siarczanowego. Jest wtedy dodawany bezpośrednio do silnie alkalicznego roztworu wodorotlenku sodu i siarczku sodu, których używa się do oddzielania włókien celulozy i hemicelulozy oraz do degradacji ligniny. Gotowy papier może zawierać niewielkie ilości antrachinonu, jednak głównym problemem jest jego usunięcie z odprowadzanych ścieków (HSDB 2010; Voss 1981). Antrachinon stosowano także jako akcelerator w galwanizacji niklu (HSDB 2010).

Antrachinon jest również używany jako zaprawa nasienna (najczęściej dodawany do nasion ryżu, kukurydzy, słonecznika), chroniąca zbiory przez szkodnikami (gryzoniami, dzikami, ptakami). Stosowany jest wtedy w wysokich stężeniach, rzędu $5000 \div 40\,000$ mg/kg. Uważany jest za biopestycyd niestwarzający zagrożenia zarówno dla upraw, jak i dzikiej przyrody (DeLiberto, Werner 2016). Antrachinon jest również wykorzystywany jako katalizator w izomeryzacji olejów roślinnych (The farm chemicals handbook 1987). W wielu państwach antrachinon jest do tej pory powszechnie używany (m.in. pod nazwami „Flight Control Plus”, „Corbit”, „Avipel”, „Kawasaki saq”, „SAQ”) do odstraszenia ptaków wokół pasów startowych lotnisk (Ballinger, Price 1996; Ballinger i in. 1998). W Unii Europejskiej z praktyk tych wycofano się w 2008 r.

Antrachinony wykazują szeroką aktywność biologiczną, której pewne aspekty, m.in. działanie przeczyszczające, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe, wykorzystuje się w farmakoterapii. Sam antrachinon wykazuje działanie przeczyszczające (Malik, Müller 2016; Malik i in. 2021).

Największym producentem i światowym dystrybutorem antrachinonu są Chiny, gdzie w 2008 r. produkcja związku osiągnęła 37 500 ton (Dodd i in. 2013).

Według danych ECHA (2023) w Unii Europejskiej aktywnym podmiotem rejestrującym/dostawcą antrachinonu (w deklarowanej ilości $1000 \div 10\,000$ ton) jest czeska firma DEZA a.s. Inny dostawca – szwedzka Wibax Group AB zaprzestała produkcji antrachinonu w 2022 r.

Narażenie

Narażenie populacji generalnej

Główne źródła narażenia środowiskowego na antrachinon są zarówno naturalne, jak i antropogeniczne. Związek został wykryty w rybach, tkankach małży i roślinach (HSDB 2006). Narażenie na antrachinon z produktów spożywczych może również nastąpić poprzez jego wymywanie z opakowań (np. kartonu na pizzę w ilości 3,6%), (Louch 2008).

Antrachinon, podobnie jak i inne wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, powstaje w wyniku procesów bezpośredniego spalania lub degradacji WWA przez utleniacze obecne w atmosferze (IARC 2013; Layshock i in. 2010). Antrachinon powstaje z antracenu w wyniku procesów fotolitycznych i biodegradacji. Może być uwalniany bezpośrednio do środowiska poprzez stosowanie go w rolnictwie (jako repelent), w przemyśle celulozowo-papierniczym oraz w produkcji różnych barwników (HSDB 2006).

Poważny wpływ na zdrowie i środowisko ma odprowadzanie ścieków z przemysłu tekstylnego do zbiorników wodnych. Przemysł ten generuje ogromne ilości ścieków zawierających niebezpieczne, toksyczne barwniki. Barwniki antrachinonowe są obok barwników azowych drugą najważniejszą klasą niedegradowalnych barwników tekstylnych (Sen i in. 2023).

Narażenie populacji generalnej na AQ dotyczy głównie pyłów zawieszonych w powietrzu, które zanieczyszczają pozostałe elementy środowiska naturalnego (wody, gleby, rośliny).

Na szczególną uwagę zasługują cząstki stałe powstające w wyniku pracy silników Diesla. W okolicach dróg i autostrad w Japonii zanotowano w powietrzu ponad $50 \mu\text{g}$ AQ/g pyłu (tab. 2), (IARC 2013).

Notowane w powietrzu stężenia antrachinonu dotyczą przede wszystkim cząstek stałych (pyłów).

Tabela 2. Źródła i poziomy antrachinonu w środowisku (IARC 2013)
Table 2. Sources and levels of anthraquinone in the environment (IARC 2013)

Źródło	Próbka	Stężenie
Źródła spalania		
Samochody z silnikiem Diesla	cząstki stałe	18 ÷ 58 µg/g
Źródła przemysłowe		
W pobliżu fabryki chemicznej	próbki mchu	0,176 ÷ 4,95 µg/g
Zakład produkcji barwników	ścieki nieoczyszczone	49 ÷ 110 µg/l (49 ÷ 110 ppb)
Zakład konserwacji drewna	woda powierzchniowa (strumieniowa) przepływająca przez teren zakładu	2 µg/l
Drogi, autostrady (Japonia)	próbki powietrza	52 µg/g (masa ekstraktu)
Źródła miejskie/podmiejskie		
Waszyngton (USA)	pył miejski	0,22 ÷ 2,70 µg/g
Japonia	próbka powietrza	2,8 µg/g (masa całkowita)

Przedstawione w tabeli 3 dane wskazują, że poziomy te były niskie – wynosiły 0,0009 ÷ 58,49 ng/m³. Najwyższe notowano w pobliżu dróg i autostrad (29 ÷ 56 ng/m³), (IARC 2013).

Podsumowując, można stwierdzić, że obecność antrachinonu w środowisku jest związana z użytkowaniem pojazdów z silnikami wysokoprężnymi, spalaniem odpadów komunalnych oraz zanieczyszczeniem środowiska w pobliżu fabryk chemicznych. Antrachinon wykrywano w powietrzu (zwykle w pyłe zawieszonym) w pobliżu dróg oraz na obszarach miejskich, podmiejskich i wiejskich (tab. 2). Notowane stężenia w powietrzu środowiska życia populacji generalnej są wyższe zimą niż latem oraz na obszarach miejskich niż wiejskich.

Narażenie zawodowe

Narażenie zawodowe na antrachinon może wystąpić podczas jego produkcji, stosowania w produkcji innych chemikaliów lub jego bezpośredniego użycia. Pracownicy mogą być narażeni głównie przez wdychanie pyłu. Potencjalnie narażeni na antrachinon są pracownicy branż związanych z transportem – AQ może być wtedy uwalniany z pojazdów z silnikami Diesla i benzynowymi.

Według NIOSH (1990) w latach 1981-1983 w USA potencjalnie narażonych na antrachinon było 6187 pracowników, głównie w przemyśle drukarskim i wydawniczym, w transporcie lotniczym oraz w geologii i geodezji (antrachion to m.in. rzadkie minerały znane pod nazwami „hoelit” i „morokit”), (PubMed 2023).

Brak jest bezpośrednich danych na temat liczby pracowników narażonych na antrachinon w przemyśle. Jedyne dostępne informacje pochodzą z fabryk produkujących barwniki i żywice (dokładnie omówione w rozdziale „Działanie toksyczne u ludzi”,

w podrozdziale „Badania epidemiologiczne”). Jednak dane te dotyczyły narażenia na mieszaniny różnych związków chemicznych o nieznanach bliżej stężeniach (Barbone i in. 1992; 1994; Delzell i in. 1989; Gardiner i in. 1982; Sathiakumar, Delzell 2000).

Jedyne znalezione w literaturze dane ilościowe mówią o stężeniu antrachinonu w próbkach powietrza pobranych w garncarni – 297 ng/m³ (Thrane, Stray 1986).

Istnieją także informacje wskazujące, że w zakładzie produkującym antrachinon robotnicy mogli być narażeni na pyły związku w stężeniach do 840 mg/m³, a w wyjątkowych okolicznościach nawet do 1650 mg/m³ (IFA 2022). Wartości stężeń AQ wskazują jednak, że IFA (2022) podawała dane pochodzące z pracy Volodczenki i in. (1971).

Badania mające na celu opracowanie procedur analitycznych do wykrywania antrachinonu w cieczach z procesu produkcji masy celulozowej wykazały, że stężenia związku w różnych mediach (np. filtratach z bielenia) wynosiły 0,04 ÷ 11,5 mg/l (Nelson, Cietek 1983). Stężenia antrachinonu w nieoczyszczonych ściekach zakładu produkującego barwniki (tab. 2) wahały się w zakresie 49 ÷ 110 µg/l (IARC 2013).

Informacje dotyczące liczby osób narażonych na antrachinon w Polsce pochodzą z 2021 i 2022 r. Na podstawie danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi w 2021 r. w 5 województwach istniało 6 zakładów pracy, w których przy pracach z AQ było zatrudnionych ogółem 78 osób. Wśród nich było 47 mężczyzn oraz 31 kobiet (w tym 27 w wieku poniżej 45 lat). Rok później antrachinon produkowano w 7 zakładach (w 4 województwach), a narażone były łącznie 64 osoby: 44 mężczyzn i 20 kobiet (w tym 18 w wieku rozrodczym), (Centralny rejestr... 2021).

Tabela 3. Źródła i stężenia antrachinonu w powietrzu (IARC 2013)
Table 3. Sources and concentrations of anthraquinone in the air (IARC 2013)

Źródło	Próbka	Stężenie
Źródła pochodzące ze spalania		
Silnik turbiny gazowej małej jednostki pływającej	cząstki stałe	0,06 ÷ 58,49 ng/m ³
Drogi, autostrady (Japonia)	próbki powietrza	29 ÷ 56 ng/m ³
	osłony przeciwpylowe	9,2 (6,3 ÷ 14) ng/m ³
Źródła miejskie/podmiejskie		
Barcelona (Hiszpania)	ekstrakty organiczne z cząstek stałych unoszących się w powietrzu: wiosna jesień zima	0,009 ng/m ³ 0,026 ng/m ³ 0,021 ng/m ³
Duisburg (Niemcy)	pył zawieszony	0,22 ÷ 1,89 ng/m ³
Monachium (Niemcy)	pył zawieszony	0,96 (0,16 ÷ 1,85) ng/m ³
Augsburg (Niemcy)	miejski pył zawieszony	0,39 (0,11 ÷ 0,58) ng/m ³
Dolina Chamonix (Francja, 2002-2003)	cząstki stałe: zima lato	1,42 ng/m ³ 1,59 ng/m ³
	cząstki stałe, ruch drogowy: zima lato	3,60 ng/m ³ 0,97 ng/m ³
Paryż, Francja	pył zawieszony	0,070 ng/m ³
Obszar Marsylii (Francja)	cząstki stałe: miasto tereny podmiejskie	1,40 (0,378 ÷ 2,57) ng/m ³ 0,77 (0,073 ÷ 2,79) ng/m ³
Anglia (Wielka Brytania)	cząstki stałe	0,210 ng/m ³
Santiago (Chile, 2000)	pył zawieszony: zima wiosna	1,58 ng/m ³ 0,56 ng/m ³
	powietrze atmosferyczne	0,0009 ÷ 0,0013 ng/m ³
Portland (USA)	cząstki stałe	0,59 ng/m ³
Los Angeles (USA, 1993)	powietrze atmosferyczne/smog	0,3 ng/m ³
Południowa Kalifornia (USA, 1995)	pył zawieszony	0,011 ÷ 0,22 ng/m ³
Algier (Algieria)	cząstki stałe: śródmieście: zima lato	1,0 ng/m ³ 6,2 ng/m ³
	wysypisko śmieci: zima lato	0,1 ng/m ³ 1,5 ng/m ³
Antwerpia (Belgia, 1976)	powietrze	0,57 ÷ 1,0 ng/m ³

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre, krótkoterminowe i przewlekłe

W dostępnej literaturze nie znaleziono informacji na temat skutków zatrucia ostrego antrachinonem (AQ) u ludzi. Jedyne dane pochodzą z obserwacji poczynionych w dawnym Związku Radzieckim (Volodczenko i in. 1971). Autorzy oceniali narażenie zawodowe na pyły związku, ale nie określili szczegółów analiz. Podali jedynie, że 70% pyłu miało wielkość 3,2 µm, co odpowiadałoby charakterystyce frakcji respirabilnej. Zbadano poziomy AQ

w trzech obszarach. Najniższe stężenia mieściły się w granicach 2 ÷ 10 mg/m³ [w pobliżu aparatury kontaktowej (*near the contact apparatus*)], w pobliżu wagi dochodziły do 55 ÷ 840 mg/m³, a podczas czyszczenia przewodów gazowych osiągały aż 1650 mg/m³. Pracownicy skarżyli się na bóle głowy, ogólne osłabienie i podrażnienie nieosłoniętych obszarów skóry i oczu. Skutki te nie zostały przeanalizowane ilościowo. Eksperci EPA (2011) obserwacje te zakwalifikowali jako pochodzące z narażenia ostrego, jednak ze względu na brak szczegółowych informacji wyniki te potraktowano jako mało przydatne do oceny narażenia ludzi na antrachinon.

Działania drażniącego antrachinonu nie zaobserwowano u ośmiu mężczyzn, którym na górną część ramienia naniesiono na 24 h związek pod opatrunkiem semiokluzyjny (obserwacje prowadzono przez 7 dni), (Kimmerle 1964). W literaturze opisano przypadek, w którym podejrzewano działanie uczulające antrachinonu u 40-letniego mężczyzny z objawami zapalenia skóry twarzy, szyi i grzbietów rąk. Po wykonaniu testów płatkowych z użyciem 10-procentowego AQ nie potwierdzono takiego działania (Brandão, Valente 1988).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych epidemiologicznych związanych z zawodowym narażeniem na sam antrachinon. Jedyne dostępne informacje pochodzą z zakładu przemysłowego, w którym produkowano barwniki i żywice w Stanach Zjednoczonych (Barbone i in. 1992; 1994; Delzell i in. 1989; Sathiakumar, Delzell 2000), oraz z fabryki barwników w Szkocji (Gardiner i in. 1982). Jednak narażenie zawodowe robotników obejmowało wtedy nawet kilkadziesiąt różnych związków.

Gardiner i in. (1982) przeprowadzili retrospektywne badanie kohortowe wśród 1975 robotników, którzy pracowali przez co najmniej 6 miesięcy (od 1 stycznia 1956 r. do 31 grudnia 1965 r.) w narażeniu na różne pochodne antrachinonu w fabryce barwników w Szkocji. Śmiertelność w tej grupie oceniano do 30 czerwca 1980 r. Jako kontrolę wykorzystano skorygowany względem wieku wskaźnik umieralności w całej Szkocji. Nie stwierdzono wzrostu ogólnej śmiertelności [standaryzowany współczynnik umieralności (SMR) wynosił 0,769; 470 zgonów obserwowanych wobec 611,5 oczekiwanych] ani śmiertelności z powodu wszystkich nowotworów złośliwych (SMR = 0,862; 129 obserwowanych wobec 149,7 oczekiwanych). Na oddziały inżynierskim odnotowano nadwyżkę zachorowań na raka przełyku (SMR = 1,395; 6 zgonów obserwowanych wobec 4,3 oczekiwanych), ale nie udało się zidentyfikować konkretnej przyczyny. Autorzy badania stwierdzili, że na podstawie skorygowanych względem wieku wskaźników SMR nie odnotowano wzrostu śmiertelności całkowitej lub związanej z nowotworami. Ze względu na ograniczone informacje związane z użyciem antrachinonu Grupa Robocza IARC nie poddała tych obserwacji przeglądowi w ramach ustalania klasyfikacji substancji rakotwórczych (IARC 2013).

Podstawą do oceny antrachinonu przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC), (2013) były badania epidemiologiczne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych. Dotyczyły one robotników ze stanu New Jersey, pracujących w fabryce produkującej barwniki i żywice (Barbone i in. 1992; 1994; Delzell i in. 1989; Sathiakumar, Delzell 2000). Początkowo retrospektywna analiza obejmowała wszystkich 2642 mężczyzn, którzy byli zatrudnieni w tym zakładzie przez co najmniej 6 miesięcy od 1 stycznia 1952 r. (otwarcie zakładu) do 1 stycznia 1985 r., a obserwacja trwała od 1 lipca 1952 r. do 31 grudnia 1985 r. Badani zostali zakwalifikowani do odpowiednich grup wg różnych obszarów narażenia. Jednak podstawą tego były informacje o historii pracy, a nie wykonane analizy stężeń w powietrzu. Dane te wykorzystano początkowo do sklasyfikowania badanych wg trzech głównych obszarów produkcyjnych: (1) „South dyes”, gdzie produkowano barwniki antrachinonowe i półprodukty, (2) „North dyes”, w którym produkowano barwniki azowe i półprodukty, oraz (3) „tworzywa sztuczne i dodatki”, gdzie wytwarzano różne żywice i dodatki do nich. Produkcję antrachinonu zakończono w 1980 r., półproduktów do barwników antrachinonowych i syntezę barwników – w 1983 r., a zakład zamknięto w 1996 r. Produkcja epichlorohydryny (grupa 2A wg IARC) – innej substancji wykorzystywanej w syntezie barwników antrachinonowych, związanej ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka płuca – była prowadzona tylko przez 5 lat (1961-1965), ale potencjalne narażenie na epichlorohydrynę miało miejsce podczas produkcji żywic epoksydowych. W pewnych podgrupach pracowników stwierdzono nadwyżkę zachorowań na raka płuca (Barbone i in. 1992) i nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (Barbone i in. 1994; Delzell i in. 1989), co skłoniło autorów badań do dokładniejszej analizy i badań kliniczno-kontrolnych (*case-control*). Analizę umieralności przeprowadzono również dla rozszerzonej kohorty obserwowanej do 1996 r. (Sathiakumar, Delzell 2000).

Barbone i in. (1992) przeprowadzili badanie kliniczno-kontrolne, oceniając 51 przypadków raka płuca (47 zgonów, 4 osoby żyjące) wobec 102 osób z grupy kontrolnej z kohorty mężczyzn rasy kaukaskiej zatrudnionych w zakładzie produkcji barwników i żywic w New Jersey. Pracownicy w tych przypadkach zachorowali na raka płuca przed 1 października 1988 r. Do ustalenia narażenia wykorzystano dane pochodzące z akt osobowych

robotników, dokumentacji medycznej zakładu oraz wywiadów z osobami narażonymi lub ich najbliższymi krewnymi. Iloraz szans (OR) dla raka płuca (zanotowano 21 przypadków) u pracowników zatrudnionych przy produkcji barwników antrachinonowych i epichlorohydryny wynosił 2,4 (przedział ufności 95% CI: 1,1 ÷ 5,2). Nie zaobserwowano zależności związanej z czasem trwania narażenia. Ilorazy szans (OR) różniły się w zależności od miejsca narażenia. Przy produkcji antrachinonu OR wynosił 12 (95% CI: 1,4 ÷ 99), przy ekspozycji na produkty pośrednie barwników OR = 1,8 (95% CI: 0,6 ÷ 5,1), przy syntezie barwnika OR = 1,2 (95% CI: 0,5 ÷ 2,9), a przy standaryzacji barwnika antrachinonowego OR = 3,3 (95% CI: 1,0 ÷ 11). Według ekspertów IARC (2013) zwiększone 12-krotnie ryzyko wystąpienia raka płuca u pracowników produkujących antrachinon było oparte na zaledwie kilku przypadkach. Badanie było skomplikowane i trudne do jednoznacznej interpretacji, ponieważ robotnicy byli narażeni łącznie na 48 różnych substancji chemicznych. Historie palenia nie były dostępne dla około 20% badanych, a to właśnie palenie okazało się główną przyczyną raka płuca wśród pracowników tego zakładu. W 4 z 6 przypadków pracownicy zatrudnieni w obszarze produkcji barwników antrachinonowych i epichlorohydryny byli również narażeni na chlor, który także miał podwyższony OR. Grupa Robocza IARC (2013) zwróciła uwagę na małą liczebność badanych grup, brak poziomów narażenia na AQ oraz brak identyfikacji narażenia na konkretne substancje.

Związek między nowotworami ośrodkowego układu nerwowego a narażeniem na epichlorohydrynę został oceniony bardziej szczegółowo w badaniu kliniczno-kontrolnym (*case-control*), (Barbone i in. 1994). Niektórzy z robotników narażonych na epichlorohydrynę byli też narażeni na antrachinon. U 11 mężczyzn (8 zmarłych i 3 żyjących) przed 1988 r. stwierdzono guzy ośrodkowego układu nerwowego (OUN), (grupa kontrolna obejmowała 44 osoby). W narażeniu na epichlorohydrynę stwierdzono istotne zwiększenie ilorazu szans: OR = 4,2 (95% CI: 0,7 ÷ 26; 4 przypadki). Występowały one u osób pracujących przy produkcji żywic epoksydowych i dodatków do nich. Grupa Robocza IARC zwróciła uwagę, że 3 z 4 robotników z nowotworami OUN narażonych na epichlorohydrynę pracowało także przy produkcji produktów pośrednich barwników antrachinonowych lub barwników azowych.

Kohorta z New Jersey została rozszerzona i zaktualizowana. Sathiakumar i Delzell (2000) przeanalizowali wskaźniki umieralności u 3266 robotników (2859 mężczyzn i 407 kobiet), którzy pracowali przez co najmniej 6 miesięcy (w latach 1952-1996). Pacjentów obserwowano średnio przez 27 lat, a ogólne współczynniki umieralności porównano z ogólną populacją New Jersey. Pacjentów wybrano na podstawie dostępności dat zatrudnienia i numerów ubezpieczenia społecznego. Informacje uzyskano z dokumentacji zakładu i wcześniejszych badań epidemiologicznych.

Ogólny współczynnik umieralności w kohorcie był o 10% niższy niż w ogólnej populacji New Jersey (SMR = 0,90; 95% CI: 0,83 ÷ 0,97; 728 obserwowanych zgonów). Nie było różnicy w ogólnej śmiertelności z powodu nowotworów. U pracowników „South dye” (SMR = 1,68; 95% CI: 1,15 ÷ 2,37) stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie liczby zgonów (32 przypadki) z powodu raka płuca. Zwiększenie liczby zgonów odnotowano u pracowników ze stażem krótszym niż 5 lat oraz dłuższym niż 20 lat [ryzyko względne RR = 2,4 (1,2 ÷ 4,5)], ale nie u pracowników ze stażem pośrednim (Sathiakumar, Delzell 2000).

U pracowników „North dye” odnotowano statystycznie istotne zwiększenie liczby zgonów z powodu raka żołądka (SMR = 3,86; 95% CI: 1,25 ÷ 9,01), pęcherza moczowego (SMR = 5,15; 95% CI: 1,40 ÷ 13,18) i ośrodkowego układu nerwowego (SMR = 5,17; 95% CI: 1,68 ÷ 12,06). W odniesieniu do zwiększonej częstości występowania nowotworów złośliwych pęcherza moczowego autorzy badania ustalili, że niektórzy robotnicy pracowali wcześniej w Cincinnati Chemical Works (CCW) w Ohio, które produkowały i wykorzystywały benzydynę, znany czynnik rakotwórczy powodujący nowotwory pęcherza moczowego. Ponadto w obecnym badaniu nie kontrolowano palenia tytoniu i nie uzyskano informacji na temat narażenia zawodowego na inne możliwe czynniki rakotwórcze (np. azbest), (Sathiakumar, Delzell 2000).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra
i krótkoterminowa (podostra)

Toksyczność ostra

W tabeli 4 podano wartości median dawek (LD₅₀) i stężeń (LC₅₀) śmiertelnych antrachinonu dla różnych gatunków zwierząt. Dane te wskazują, że wartości LD₅₀ po dożołądkowym podaniu związku gryzoniom (myszy, szczury) przekraczają 2000 mg/kg mc. Nie ma więc podstaw do zaliczenia AQ do żadnej z czterech kategorii substancji toksycznych. Wysoka jest także wartość LC₅₀ wyznaczona po inhalacyjnym narażeniu szczurów (powyżej 1300 mg/m³ w ciągu 4-godzinnej ekspozycji) oraz po podaniu na skórę (>1000 mg/kg).

Najnowsze dane dotyczące toksyczności ostrej i wyznaczenie wartości LD₅₀ pochodzą z doświadczenia wykonanego na samicach szczurów (Sprague-Dawley, *n* = 6), którym podano dwukrotnie sondą do żołądka antrachinon w dawce 2000 mg/kg mc. (zgodnie z wytycznymi OECD nr 423). Nie zanotowano padnięć zwierząt, a autorzy publikacji przyjęli za LD₅₀ wartość powyżej 5000 mg/kg mc. (Qu i in. 2022).

W dostępnej literaturze nie znaleziono informacji dotyczących objawów działania toksycznego antrachinonu po podaniu jednorazowym, nawet dawki zbliżonej do śmiertelnej.

Działanie drażniące i uczulające

W ramach oceny toksyczności ostrej powinny zostać przeprowadzone badania działania drażniącego i uczulającego na zwierzęta laboratoryjne. Dane na temat działania drażniącego pochodzą z badań wykonanych na królikach (gatunek najbardziej wrażliwy na takie działanie). Wykazały one, że skutków takich nie stwierdzono zarówno w przypadku skóry, jak i oczu (tab. 5). Eksperymenty te przeprowadzono po zastosowaniu dawki 0,1 g (podanej do worka spojówkowego oka) lub 0,5 g (naniesionej na skórę) – zalecanych przez wytyczne OECD.

Jedyne dane (pochodzące z 1943 r.) wskazujące na możliwość działania drażniącego antrachinonu na oko dotyczą mechanicznego podrażnienia – królikom podano bowiem związek w formie substancji suchej (nierozpuszczonej), (Estable 1943), (tab. 5). W obecnych czasach takich procedur się nie stosuje.

Informacje na temat ewentualnego działania uczulającego antrachinonu pochodzą z doświadczeń wykonanych przez firmę Bayer (Bayer AG 1972) na kawiach domowych. Nie podano jednak, jaką dawkę podano zwierzętom śródskórnie. U kawi nie stwierdzono działania uczulającego.

Tabela 4. Mediana dawki śmiertelnej (LD₅₀) lub stężenia śmiertelnego (LC₅₀) antrachinonu dla różnych gatunków zwierząt
Table 4. Median lethal dose (LD₅₀) or lethal concentration (LC₅₀) of anthraquinone for different animal species

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD ₅₀ / LC ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	>2000 mg/kg mc.	CLH Report 2015
		>1300 mg/m ³ /4 h	ECHA 2023
	inhalacyjna	>1327 mg/m ³ /4 h	ECHA 2023; IUCLID 2000
		>244 mg/m ³ /4 h	ECHA 2023; IUCLID 2000
		3500 mg/kg mc.	ECHA 2023; IUCLID 2000
		>5000 mg/kg mc.	IUCLID 2000
		>1000 mg/kg mc.	ECHA 2023; IUCLID 2000
Mysz	na skórę	>5000 mg/kg mc.	IUCLID 2000
		>1000 mg/kg mc.	ECHA 2023; IUCLID 2000
		>5000 mg/kg mc.	IUCLID 2000
Mysz	dożołądkowo	>5000 mg/kg mc.	ECHA 2023
Królik ♀	na skórę*	>3000 mg/kg mc.	ECHA 2023; CLH Report 2015
Owca	brak danych	150 ÷ 300 mg/kg mc.	IUCLID 2000
Przepiórka	brak danych	>2000 mg/kg mc.	ECHA 2023

Objaśnienie:
* podawano dawki: 300 mg/kg mc., 1000 mg/kg mc. i 3000 mg/kg mc. (*n* = 1/dawkę).

Tabela 5. Działanie drażniące antrachinonu na zwierzęta laboratoryjne
Table 5. Irritating effect of anthraquinone on laboratory animals

Badany gatunek	Rodzaj narażenia	Dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Królik	24 h – naniesienie na ucho; opatrunek semiokluzyjny; obserwacja 7 dni	500 µl	brak działania drażniącego na skórę	Thyssen 1979
	24 h – naniesienie na ucho; opatrunek semiokluzyjny; obserwacja 7 dni	brak danych	brak działania drażniącego na skórę	Kimmerle 1964
	24 h – naniesienie na bok; opatrunek semiokluzyjny; obserwacja 3 dni	0,5 g	brak działania drażniącego na skórę	Bayer AG 1982
	zgodnie z wytycznymi OECD 404	0,5 g	brak działania drażniącego na skórę	ICI Ltd. 1991b
	do worka spojówkowego oka, obserwacja 7 dni	100 µl	brak działania drażniącego na oko	Thyssen 1979
	obserwacja 7 dni	brak danych	brak działania drażniącego na oko	Kimmerle 1964
	do worka spojówkowego oka, obserwacja 14 dni	0,1 g	brak działania drażniącego na oko	Bayer AG 1982
	substancja w postaci proszku, trzymana przez 0,5 min, czynność powtarzana kilka razy w ciągu dnia	brak danych	natychmiastowa reakcja czuciowa i zapalna (dyskomfort, skurcz powiek i przekrwienie spojówek), która ustąpiła bardzo szybko; autorzy stwierdzili, że skutki takie były spowodowane mechanicznym kontaktem z substancją nierozpuszczoną	Estable 1943
	do worka spojówkowego oka (zgodnie z wytycznymi OECD 404)	0,1 g	nieznaczne działanie drażniące na oko	ICI Ltd. 1991a

Toksyczność krótkoterminowa po narażeniu wielokrotnym (do 28 dni)

Wielokrotne, choć krótkoterminowe (do 28 dni) doświadczenia dotyczące toksyczności antrachinonu wykonano na szczurach (tab. 6). Najstarsze dane mówią o zaburzeniach funkcji wątroby u szczurów, którym AQ podawano dożołądkowo przez 7 dni w dawce 50 mg/kg mc./dzień (Pidenskii, Masenko 1970). W innym doświadczeniu po dawkach 50 mg/kg mc./dzień lub 250 mg/kg mc./dzień podawanych szczurom przez 10 dni nie stwierdzono zmian masy ciała oraz poziomów badanych parametrów biochemicznych (ICI Ltd. 1990). Dopiero po dawce 1000 mg/kg mc./dzień zanotowano niewielkie objawy toksyczności narządowej (zwiększenie względnej masy wątroby) oraz lekką niedokrwistość makrocytarną (ICI Ltd. 1990), (tab. 6).

W doświadczeniu, w którym szczury otrzymywały w paszy AQ przez 14 dni, po stężeniach 50 ppm i 150 ppm (czyli 3,2 mg/kg mc./dzień i 10,2 mg/kg mc./dzień) zanotowano zwiększenie względnych mas śledziony, wątroby i nerek (tab. 6). Po wyższym stężeniu – 469 ppm w paszy (czyli 31,3 mg/kg mc./dzień) stwierdzono ponadto obniżenie poziomu azotu mocznikowego (BUN) we krwi, który utrzymywał się na podobnym poziomie (72 ÷ 82% wartości kontrolnych) także po wyższych dawkach (59,7 ÷ 241 mg/kg mc./dzień). Po narażeniu

szczurów na AQ w dawkach 59,7 ÷ 241 mg/kg mc./dzień (938 ÷ 3750 ppm w paszy) stwierdzono także (trudne do interpretacji) zmniejszenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i/lub zmniejszenie stężenia kreatyniny w surowicy (Dodd i in. 2013), (tab. 6).

Najszerszy zakres dawek, jakie podawano szczurom dożołądkowo przez 28 dni, zastosowano w doświadczeniu wykonanym przez firmę Bayer (Bayer AG 1976). Zwierzętom podawano wtedy antrachinon w dawkach 2 ÷ 250 mg/kg mc./dzień. Za wartość NOAEL przyjęto 2 mg/kg mc./dzień, zaś za LOAEL – 10 mg/kg mc./dzień. Zanotowano wtedy zwiększenie względnej masy wątroby, nerek i śledziony oraz przekrwienie śledziony (o różnym stopniu nasilenia u samców i samic), (tab. 6). Po dawkach ≥20 mg/kg mc./dzień zaobserwowano także zmniejszenie przyrostu masy ciała u samic (u samców po dawkach 50 mg/kg mc./dzień i 250 mg/kg mc./dzień) i erytrocytopenię. Narażenie szczurów na AQ w dawkach 50 mg/kg mc./dzień i 250 mg/kg mc./dzień powodowało ponadto zwiększenie względnej masy tarczycy, serca, jąder i nerek. Po 250 mg/kg mc./dzień zanotowano również zmniejszenie względnej masy jajników (u samic) oraz niewielki wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), (tab. 6).

Tabela 6. Toksyczność krótkoterminowa antrachinonu dla zwierząt laboratoryjnych
Table 6. Short-term toxicity of anthraquinone in laboratory animals

Gatunek zwierząt	Rodzaj narażenia	Dawka, mg/kg mc.	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury	podanie dożołądkowe; 7 dni	50	zahamowanie funkcji absorpcyjnych i wydaliniczych wątroby (brak dokładnych informacji)	Pidemskii, Masenko 1970
Szczury Wistar, ♂	sondą do żołądka; 10 dni	50	brak zmian masy ciała i parametrów biochemicznych	ICI Ltd. 1990
		250		
		1000	lekkie objawy toksyczności narządowej, ↑ względnej masy wątroby, lekka niedokrwistość makrocytarna	
Szczury Wistar, ♂, ♀, n = 5/grupę	sondą do żołądka; 28 dni	2	brak zmian (NOAEL)	Bayer AG 1976
		10	↑ względnej masy wątroby (o 8% u ♂ i 10% u ♀), nerek (o 10% u ♀) i śledziony (o 13% u ♂ i 22% u ♀); niewielkie (u 60% ♂ i ♀) i umiarkowane (u 40% ♀) przekrwienie śledziony; powiększenie hepatocytów LOAEL	
		20, 50, 250	≥20 mg/kg mc./dzień: pogorszenie stanu ogólnego, powiększenie hepatocytów, przekrwienie śledziony (ciemne zabarwienie), ↑ względnej masy wątroby i śledziony, ↑ względnej masy nerek u 10% ♀; ↓ przyrostu masy ciała ♀, erytrocytopenia; 50 i 250 mg/kg mc./dzień: ↓ przyrostu masy ciała ♂, ↑ względnej masy tarczycy, serca, jąder i nerek u ♂, powiększenie hepatocytów (uznane za efekt adaptacyjny, ponieważ nie stwierdzono zmian histopatologicznych typu: przerost, martwica, zwyrodnienie), przekrwienie śledziony u wszystkich zwierząt, ↑ względnej masy śledziony u 13% ♂ i 22% u ♀; 250 mg/kg mc./dzień: ↓ względnej masy jajników u ♀, niewielkie ↑ aktywności AST i ALT; samice płcią bardziej wrażliwą na działanie toksyczne AQ	
Szczury Fischer 344, ♀, n = 145 n = 10/grupę	14 dni, w paszy: 50 ppm	3,2	↑ względnej masy śledziony (118% wartości kontrolnych), zmiany istotne statystycznie	Dodd i in. 2013
	150 ppm	10,2	↑ względnej masy: wątroby (111%), nerek (ok. 106%) i śledziony (136%)	
	469 ppm	31,3	↑ względnej masy: wątroby (124%), nerek (ok. 109%) i śledziony (139%); ↓ poziomu BUN (79% wartości kontrolnych)	
	938 ppm	59,7	↑ względnej masy: wątroby (137%), nerek (ok. 106%) i śledziony (136%); ↓ poziomu BUN (78%) i aktywności AST (74%)	
	1875 ppm	121	↑ względnej masy: wątroby (136%), nerek (ok. 106%) i śledziony (125%); ↓ poziomu BUN (81%) i stężenia kreatyniny we krwi (90%)	
	3750 ppm	241	↑ względnej masy: wątroby (181%), nerek (ok. 106%), śledziony (118%) i pęcherza moczowego (125%); ↓: poziomu BUN (82%), aktywności AST (86%) i stężenia kreatyniny (72% wartości kontrolnych)	

Objaśnienia:
♂ – samiec.
♀ – samica.
↑ – zwiększenie.
↓ – zmniejszenie.
ALT – aminotransferaza alaninowa.
AST – aminotransferaza asparaginianowa.
BUN – azot mocznikowy we krwi.

Toksyczność podprzewlekła

Podstawowe informacje na temat toksyczności podprzewlekłej (narażenie przez 13 ÷ 14 tygodni) pochodzą z doświadczeń wykonanych na szczurach (Bayer AG 1979; Dodd i in. 2013; NTP 2005; Qu i in. 2022) i myszach (NTP 2005), którym antrachinon podawano dożołądkowo (zwykle w paszy), (tab. 7).

W najstarszych badaniach toksyczności podprzewlekłej (3 miesiące narażenia) stosowano stosunkowo niskie stężenia antrachinonu w paszy, wynoszące 15 ppm, 150 ppm lub 1500 ppm, co odpowiadało dawkom: 1,36 mg/kg mc./dzień, 12,58 mg/kg mc./dzień lub 126,26 mg/kg mc./dzień dla samców szczurów oraz 1,79 mg/kg mc./dzień, 16,79 mg/kg mc./dzień lub 175,21 mg/kg mc./dzień dla samic (Bayer AG 1979), (tab. 7). Za wartość NOAEL przyjęto stężenie 15 ppm w paszy (1,36/1,79 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀), choć zanotowano wtedy niewielkie (nieistotne statystycznie) zmniejszenie masy ciała, zwiększenie liczby retikulocytów i zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi. Po podawaniu szczurom AQ w dawkach 12,58/16,79 mg/kg mc./dzień (♂/♀), czyli 150 ppm w paszy, stwierdzono zmniejszenie masy ciała i spożycia paszy, zaburzenia hematologiczne (zwiększenie liczby retikulocytów i zmniejszenie liczby erytrocytów), zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi i albuminy w moczu. Po 1500 ppm AQ w paszy (126,25/175,21 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀) obserwowane wcześniej objawy nasiliły się, a ponadto zaobserwowano zwiększenie masy tarczycy u samców i powiększenie hepatocytów w centralnej strefie zrazików (Bayer AG 1979), (tab. 7).

Najwięcej informacji o toksyczności podprzewlekłej (14 tygodni narażenia) antrachinonu pochodzi z bardzo obszernych badań wykonanych przez NTP (2005) na szczurach i myszach, którym związek podawano w paszy w szerokim zakresie stężeń: 1875 ppm, 3750 ppm, 7500 ppm, 15 000 ppm lub 30 000 ppm (tab. 7). W doświadczeniu tym nie ustalono wartości NOAEL. Za wartość LOAEL przyjęto najniższe ze stosowanych stężeń – 1875 ppm AQ w paszy, co odpowiadało dawce 135 mg/kg mc./dzień dla szczurów lub 250 mg/kg mc./dzień dla samców myszy i 300 mg/kg mc./dzień dla samic myszy.

W czasie eksperymentów kontrolowano zmiany masy ciała zwierząt, spożycie paszy, wykonano szeroki zakres badań parametrów hematologicznych i biochemicznych, analizy moczu oraz

ocenę histopatologiczną. Wykonano także podstawowe badania oceniające płodność samic i samców szczurów (wyniki opisane w podrozdziale „Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość”).

U szczurów otrzymujących antrachinon w dawkach ≥ 135 mg/kg mc./dzień (≥ 1875 ppm w paszy) zanotowano zmiany hematologiczne wskazujące na niedokrwistość (zwiększenie liczby erytrocytów i wzrost hematokrytu, zmniejszenie poziomu hemoglobiny), hematopoezę pozaszpikową (zwiększenie liczby retikulocytów u obu płci wskazuje na odpowiedź erytrocytarną na niedokrwistość), nasiloną pigmentację śledziony, zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby, rozrost hepatocytów w centralnej strefie zrazików, kumulacje kropelek hialinowych w kanalikach nerkowych, zaburzenia funkcji nerek u samców. Po dawkach ≥ 275 mg/kg mc./dzień (≥ 3750 ppm w paszy) zaobserwowano dodatkowo przerost komórek pęcherzykowych tarczycy oraz objawy anemii. Po dawkach ≥ 555 mg/kg mc./dzień (≥ 7500 ppm w paszy) stwierdzono ponadto zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) i zwiększenie masy jąder u samców. Po narażeniu szczurów na dawki 1130 mg/kg mc./dzień lub 2350 mg/kg mc./dzień (15 000 ppm lub 30 000 ppm w paszy) nasiliła się nefropatia oraz wydłużył się cykl estralny u samic. Po najwyższej z podawanych dawek – 2350 mg/kg mc./dzień (30 000 ppm w paszy) – stwierdzono także zapalenie i przejściowy przerost nabłonka pęcherza moczowego. Wszystkie zwierzęta przeżyły do końca doświadczenia, choć u samic obserwowano zależne od poziomu narażenia zmniejszenie przyrostu masy ciała (NTP 2005), (tab. 7).

Po 14 tygodniach dożołądkowego podawania myszom antrachinonu w stężeniach 1875 ÷ 30 000 ppm w paszy (250 ÷ 4300 mg/kg mc./dzień dla samców i 300 ÷ 5300 mg/kg mc./dzień dla samic) objawy działania toksycznego związku były słabiej zaznaczone niż u szczurów (NTP 2005), (tab. 7). Wszystkie z zastosowanych dawek powodowały działanie toksyczne, dlatego najniższy poziom narażenia – 1875 ppm w paszy (czyli 250/300 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀) – uznano za LOAEL. Zaobserwowano wtedy lekką niedokrwistość (u samic), hematopoezę, pigmentację śledziony, proliferację komórek krwiotwórczych, erytropoezę (jako odpowiedź organizmu na niedokrwistość) oraz zależne od dawki zwiększenie bezwzględnej masy wątroby.

Po narażeniu myszy na AQ w stężeniu 3750 ppm w paszy (500/640 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀) stwierdzono ponadto zmiany histopatologiczne w wątrobie i pęcherzu moczowym. Po najwyższej dawce 4300/5300 mg/kg mc./dzień (dla ♂/♀), czyli 30 000 ppm w paszy, zanotowano także zwiększenie względnej masy nerek (tab. 7). Wszystkie myszy przeżyły do końca doświadczenia, nie stwierdzono u nich istotnych statystycznie zmian w masie ciała i spożyciu paszy. U myszy nie obserwowano również zmian parametrów biochemicznych w surowicy i moczu (NTP 2005).

Na podstawie wyników badań toksyczności podprzewlekłej wykonanych przez NTP (2005) stwierdzono, że szczury są gatunkiem bardziej wrażliwym na toksyczne działanie AQ niż myszy. Zauważono także, że bardziej wrażliwe są samice szczurów. Dodd i in. (2013) swoje doświadczenia przeprowadzili zatem na samicach, którym przez 13 tygodni podawali AQ w stężeniach: 50 ppm, 150 ppm, 469 ppm, 938 ppm, 1875 ppm lub 3750 ppm w paszy (czyli: 50 mg AQ/kg paszy, 150 mg AQ/kg paszy, 469 mg AQ/kg paszy, 938 mg AQ/kg paszy, 1875 mg AQ/kg paszy lub 3750 mg AQ/kg paszy), co odpowiadało dawkom: 3,2 mg/kg mc./dzień, 10,2 mg/kg mc./dzień, 31,3 mg/kg mc./dzień, 59,7 mg/kg mc./dzień, 121 mg/kg mc./dzień lub 241 mg/kg mc./dzień. Zastosowane w tym doświadczeniu (Dodd i in. 2013) stężenia związku z paszy były niższe (50 ppm, 150 ppm, 469 ppm, 938 ppm) od tych zastosowanych w badaniu NTP (2005), w którym najniższym poziomem było 1875 ppm AQ w paszy (135 mg/kg mc./dzień). Autorzy eksperymentu prowadzili m.in.: obserwacje kliniczne, pomiary masy ciała, spożycia pokarmu, mas narządów, stężeń AQ we krwi, analizy biochemiczne oraz badania histopatologiczne. Uwagę skupili na narządach krytycznych (wg wyników badań NTP 2005): nerce, wątrobie, śledzionie i pęcherzu moczowym (Dodd i in. 2013).

Jedyną obserwacją kliniczną związaną z narażeniem na AQ podczas trwania doświadczenia było ciemne zabarwienie moczu i okolicy układu moczowo-płciowego u szczurów otrzymujących AQ w trzech najwyższych stężeniach w paszy: 938 ppm, 1875 ppm lub 3750 ppm (czyli 59,7 mg/kg mc./dzień, 121 mg/kg mc./dzień lub 241 mg/kg mc./dzień). Zabarwienie okolic moczowo-płciowych obserwowano od 8. do 13. tygodnia narażenia u 80 ÷ 100% szczurów (tab. 7), (Dodd i in. 2013).

Statystycznie istotne zmniejszenie (o 5 ÷ 8%) średniej masy ciała (w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi) zaobserwowano u szczurów otrzymujących AQ w stężeniach ≥ 469 ppm w paszy ($\geq 31,3$ mg/kg mc./dzień) od 2. do 13. tygodnia narażenia. Nieco później (od 7. do 13. tygodnia narażenia) u szczurów otrzymujących 150 ppm AQ w paszy (10,2 mg/kg mc./dzień) również zaobserwowano zmniejszenie (o 5%) średniej masy ciała (tab. 7). Autorzy publikacji za wartość NOAEL przyjęli dawkę 31,3 mg/kg mc./dzień (469 ppm w paszy) – nie stwierdzili bowiem zmian histopatologicznych w wątrobie, co przyjęli za krytyczny skutek działania narządowego (Dodd i in. 2013).

Spożycie pokarmu było znacznie niższe (o 8 ÷ 10% w porównaniu z grupą kontrolną) u szczurów narażonych na AQ w stężeniach ≥ 938 ppm w paszy ($\geq 59,7$ mg/kg mc./dzień). Zmniejszenie to było przejściowe (w ciągu pierwszych 9 tygodni podawania AQ), a w ciągu ostatnich 4 tygodni średnie tygodniowe spożycie pokarmu u szczurów narażonych na AQ było podobne do spożycia w grupie kontrolnej (Dodd i in. 2013).

Przy stężeniach AQ ≥ 150 ppm w paszy ($\geq 10,2$ mg/kg mc./dzień) zaobserwowano statystycznie istotne zwiększenie bezwzględnej lub względnej masy wątroby, nerek i śledziony. Zwiększenie masy wątroby było zależne od stężenia AQ i wynosiło: 111%, 130%, 147%, 169% i 189% wartości kontrolnej (średnie masy względne) odpowiednio dla grup otrzymujących: 150 ppm, 469 ppm, 938 ppm, 1875 ppm lub 3750 ppm AQ w paszy (czyli 10,2 mg/kg mc./dzień, 31,3 mg/kg mc./dzień, 59,7 mg/kg mc./dzień, 121 mg/kg mc./dzień lub 241 mg/kg mc./dzień). Zwiększenie względnej masy nerek wynosiło 106 ÷ 111% kontroli dla grup otrzymujących 50 ppm (3,2 mg/kg mc./dzień) i 150 ppm w paszy (10,2 mg/kg mc./dzień) oraz 115 ÷ 119% dla stężeń 469 ÷ 3750 ppm (31,3 ÷ 241 mg/kg mc./dzień). Zwiększenie względnej masy pęcherza moczowego szczurów otrzymujących 469 ÷ 3750 ppm AQ w paszy (31,3 ÷ 121 mg/kg mc./dzień) wynosiło 127 ÷ 133%. Średnia względna masa śledziony wynosiła 128 ÷ 148% wartości kontrolnych i nie zależała od poziomu narażenia (tab. 7), (Dodd i in. 2013).

Spośród sześciu parametrów mierzonych w surowicy [aminotransferaza asparaginianowa (AST), alkaliczne fosforany (ALP), dehydrogenaza mleczanowa (LDH), całkowita bilirubina, azot

mocznikowy (BUN) oraz kreatynina] trzy były statystycznie istotnie zmienione w porównaniu z wartościami kontrolnymi. Po narażeniu na AQ w stężeniach ≥ 469 ppm w paszy ($\geq 31,3$ mg/kg mc./dzień) zaobserwowano obniżenie stężenia BUN w surowicy. Zmniejszoną aktywność AST zaobserwowano po stężeniach 938 ppm oraz 3750 ppm AQ w paszy (59,7 mg/kg mc./dzień i 241 mg/kg mc./dzień). Po narażeniu na 1875 ppm w paszy (121 mg/kg mc./dzień) stwierdzono zmniejszenie poziomu kreatyniny w surowicy (tab. 7), (Dodd i in. 2013).

W badaniach histopatologicznych zaobserwowano minimalny lub łagodny przerost komórek w centralnej strefie zrazików wątroby po narażeniu na AQ w stężeniach ≥ 938 ppm w paszy ($\geq 59,7$ mg/kg mc./dzień). Po wszystkich zastosowanych dawkach AQ stwierdzono łagodną proliferację komórek krwiotwórczych i pigmentację śledziony oraz minimalne kropelki hialiny (zwyrodnienie szkliste) w nerce (w cytoplazmie komórek nabłonka kanalików), (Dodd i in. 2013).

Na stronie internetowej ECHA (2023) dostępne są wyniki nieopublikowanego doświadczenia, w którym samcom i samicom szczurów podawano antrachinon sondą do żołądka przez 90 dni w dawkach: 50 mg/kg mc./dzień, 150 mg/kg mc./dzień lub 450 mg/kg mc./dzień (Raport czeski 2018), (tab. 7). W eksperymencie tym zastosowano dodatkowo dwie grupy satelickie ($n = 6$ /grupę): jedną były zwierzęta nieotrzymujące związku (grupa kontrolna), a drugą szczury, którym podawano AQ w najwyższej dawce – 450 mg/kg mc./dzień. Poziomy dawk określono zgodnie z wynikami wcześniejszych

badan: dożołądkowej toksyczności dawki powtarzanej (28 dni), (Bayer AG 1976) oraz toksyczności reprodukcyjnej (NTP 2005). Czescy autorzy doświadczenia (Raport czeski 2018) przeprowadzili bardzo szerokie obserwacje obejmujące m.in.: śmiertelność i kondycję zwierząt, zmiany ich masy ciała, spożycia wody i paszy, obserwacje kliniczne i behawioralne, ocenę parametrów hematologicznych i biochemicznych we krwi i w moczu, badania okulistyczne, biometryczne i histopatologiczne narządów i tkanek. Efektem tego doświadczenia było stwierdzenie, że nawet po najniższej dawce obserwowano zmiany hematologiczne (zmniejszenie liczby erytrocytów, hematokrytu i poziomu hemoglobiny, wydłużenie APTT), biochemiczne (obniżenie aktywności AST, cholinesterazy, bilirubiny całkowitej, mocznika, podwyższenie poziomu białka całkowitego, albuminy, cholesterolu całkowitego), biometryczne (zwiększenie masy wątroby, nerek i śledziony) oraz nierakotwórcze zmiany histopatologiczne. Dawkę 50 mg/kg mc./dzień przyjęto zatem za LOAEL. Po narażeniu zwierząt na wyższe dawki (150 mg/kg mc./dzień lub 450 mg/kg mc./dzień) zmiany te zwykle się nasilały. Po 450 mg/kg mc./dzień w wątrobie notowano łagodne zmiany tłuszczowe. Wszystkie stwierdzone zmiany (z wyjątkiem zwiększenia stężenia albuminy i białka całkowitego w moczu samic) ustępowały w ciągu 28 dni od zakończenia narażenia (w grupie satelickiej otrzymującej AQ w dawce 450 mg/kg mc./dzień), (Raport czeski 2018).

Tabela 7. Toksyczność podprzewlekła antrachinonu dla zwierząt laboratoryjnych po narażeniu drogą pokarmową
Table 7. Subchronic toxicity of anthraquinone to laboratory animals after oral administration

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie w paszy, ppm	Dawka, mg/kg mc./dzień	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, ♂, ♀, n = 20/grupę	3 miesiące	15	1,36 (♂) 1,79 (♀)	NOAEL = 15 ppm – brak zmian istotnych statystycznie; stwierdzono nieznaczne ↓ masy ciała (5% u obu płci), ↑ liczby retikulocytów (o 108% u ♀ i o 92% u ♂ w 6. tyg. narażenia); minimalne zmiany w liczbie RBC (ok. 5% w 6. tyg. i 2 ÷ 3% w 13. tyg.); brak zmian histopatologicznych	Bayer AG 1979
		150	12,58 (♂) 16,79 (♀)	LOAEL = 150 ppm w paszy ↓ masa ciała (o 6 ÷ 7%) i spożycia paszy (o 10%); ↑ liczby retikulocytów (o 149% u ♂ i o 92% u ♀ w 6. tyg., o 99% u ♂ i 136% u ♀ w 13. tyg.); ↓ liczby RBC (o 5 ÷ 6%); ↑ poziomu cholesterolu u ♀ (o 7%); ↓ stężenia albuminy w moczu (o 29% u ♂ i 39% u ♀); ↑ masy wątroby (o 22% u ♂)	
		1500	126,25 (♂) 175,21 (♀)	↓ spożycia paszy (o 14% u ♂ i 11% u ♀) i ↓ masy ciała (o 16% u ♂ i 15% u ♀), ↓ przyrostu masy ciała; powiększenie hepatocytów w centralnej strefie zrazików; ↑ masy tarczycy (o 42% u ♂); RET ↑ (o 191% u ♂ i 128% u ♀ po 6 tyg. oraz o 136% u ♂ i 218% u ♀ po 13 tyg.); ↑ poziomu cholesterolu (o 41% u ♂ i o 88% u ♀); ↑ stężenia albuminy w moczu pod koniec narażenia (o 64% u ♂ i o 86% u ♀)	
Szczury F344/N, ♂, ♀, n = 10/grupę	14 tygodni	1875	135	LOAEL = 1875 ppm w paszy (135 mg/kg mc./dzień)	NTP 2005
		3750	275	≥1875 ppm (≥135 mg/kg mc./dzień): zmiany hematologiczne u ♂ i ♀: nieznaczna niedokrwistość (poziomy Hct, Hb i RBC obniżone o ≤10%), MCHC ↓, MCV ↑, RET ↑, PLT ↑;	
		7500	555	zmiany biochemiczne: ♂, ♀: ALP ↓, kreatynina ↑, białko całkowite ↑, albumina ↑;	
		15 000	1130	≥7500 ppm ♂: azot mocznikowy ↑;	
		30 000	2350	≥1875 ppm ♂, ≥15000 ppm ♀: AST ↑ w moczu, NAD ↑, białko w moczu ↑; narządy wewnętrzne: ♂, ♀: ≥1875 ppm: bezwzględne i względne masy wątroby i nerek ↑, masa jąder ↑;	
				≥7500 ppm: względna masa jąder ↑ u ♂; ≥15 000 ppm: długość cyklu estralnego ↑ u ♀; wątroba: ≥1875 ppm ♂, ♀: minimalny do umiarkowanego przerost komórek wątroby w centralnej strefie zrazików; nerk: ≥1875 ppm ♂, ♀: kropelki hialinowe w kanalikach nerkowych; ♂ akumulacja łagodna/umiarkowana, ♀ minimalna/łagodna; ♂ ≥1875 ppm; ♀ ≥15 000 ppm: nefropatia u wszystkich ♂ (łącznie z grupą kontrolną), ♂, ♀ ≥15 000 ppm: uszkodzenie poważniejsze we wszystkich narażonych grupach; śledziona: ♂, ♀: ≥1875 ppm: hematopoeza pozaszpikowa ↑, (żelazo-dodatnia) pigmentacja ↑; szpik kostny: ♂ ≥3750 ppm, ♀ ≥1875 ppm: hematopoeza ↑ (minimalna/lekka); tarczyca: ♂, ♀: ≥3750 ppm: przerost komórek pęcherzykowych (minimalny); pęcherz moczowy: ♀ 30 000 ppm: zapalenie i przejściowy przerost nabłonka	

Szczury Fischer 344, ♀, n = 145, n = 10/grupę	13 tygodni	50	3,2	Dodd i in. 2013	↑ względnych mas: nerki lewej (106% wartości kontrolnych) i śledziony (128%); zmiany histopatologiczne: proliferacja komórek i pigmentacja śledziony, kropelki hialiny w nerkach
		150	10,2		↓ (o 5%) przyrostu masy ciała (od 7. do 13. tyg.); ↑ bezwzględnych i względnych mas: wątroby (111%), nerek (ok. 111%) i śledziony (148%); zmiany histopatologiczne: proliferacja komórek i pigmentacja śledziony, kropelki hialiny w nerkach
		469	31,3		↑ względnych mas: wątroby (130%), nerek (116%), śledziony (140%) i pęcherza moczowego (133%); zmiany histopatologiczne: proliferacja komórek i pigmentacja śledziony, kropelki hialiny w nerkach; NOAEL wg autorów publikacji – brak zmian histopatologicznych w wątrobie
		938	59,7		przejściowe zmniejszenie spożycia paszy (w ciągu pierwszych 9 tyg.); ↑ względnych mas: wątroby (147%), nerek (117%), śledziony (140%) i pęcherza moczowego (124%); zmiany histopatologiczne: proliferacja komórek i pigmentacja śledziony, kropelki hialiny w nerkach, przerost hepatocytów w centralnej strefie zrazików
		1875	121		↑ względnych mas: wątroby (169%), nerek (ok. 115%), śledziony (136%) i pęcherza moczowego (124%); ↓ AST w surowicy (do 69% wartości kontrolnych); zmiany histopatologiczne: proliferacja komórek i pigmentacja śledziony, kropelki hialiny w nerkach, przerost hepatocytów w centralnej strefie zrazików
		3750	241		↑ względnych mas: wątroby (189%), nerek (119%), śledziony (128%) i pęcherza moczowego (127%); ↓ aktywności AST w surowicy (do 70% wartości kontrolnych); zmiany histopatologiczne: proliferacja komórek i pigmentacja śledziony, kropelki hialiny w nerkach, przerost hepatocytów w centralnej strefie zrazików
		50	50		zmiany biometryczne: ↑ masy wątroby, nerek i śledziony, ↑ względnej masy wątroby; zmiany hematologiczne: ↓ RCB, ↓ Hb, ↓ Hct, wydłużenie APTT; zmiany biochemiczne: ↓ bilirubiny całkowitej, ↑ cholesterolu całkowitego (u ♂ i ♀), ↓ aktywności cholinesterazy i ↓ AST (u ♀); zmiana koloru moczu (ciemnożółty do pomarańczowego), ↑ albuminy i białka całkowitego (u ♂ i ♀), ↓ pH moczu (u ♀); minimalny przerost hepatocytów w centralnej strefie zrazików pod koniec okresu obserwacji LOAEL = 50 mg/kg mc./dzień
Szczury Wistar, ♂, ♀, n = 10/grupę + n = 6/grupę satelicką (0 i 450 mg/kg mc./dzień)	90 dni (sondą do żołądka w oliwie z oliwek) + 28 dni obserwacji grup satelickich		150	Raport czeski 2018	zmiany jak po dawce 50 mg/kg mc./dzień oraz dodatkowo: ↓ poziomu mocznika, ↓ ALT (u ♂); łagodny przerost hepatocytów w centralnej strefie zrazików pod koniec okresu obserwacji
			450		zmiany jak po dawce 50 mg/kg mc./dzień oraz dodatkowo: skrócenie czasu protrombinowego (u ♀), ↑ liczby płytek krwi (u ♂); znaczny przerost hepatocytów w centralnej strefie zrazików pod koniec okresu obserwacji, ogniska zmian tłuszczowych w wątrobie o łagodnej intensywności (u ♂); wszystkie zmiany (oprócz stężenia albuminy w moczu u ♀) ustępowały po 28 dniach od zakończenia narażenia (w grupie satelickiej)

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie w paszy, ppm	Dawka, mg/kg mc./dzień	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, ♂, ♀, n = 10/grupę	90 dni (zgodnie z OECD 408), sondaż do żółtąka dodatkowo grupa satelicka po najwyższej dawce, obserwacja 28 dni		1,36	NOAEL wg autorów publikacji	Qui in. 2022
			5,44	zmiany hematologiczne: ♀: PLT (122% wartości kontrolnych), RET (145%), MCV (106%), MCH (104%); u ♂ brak zmian; u ♀: zmiany aktywności SDH (80%), glukozy (124%), T4 (89%) we krwi; zmiany histopatologiczne: kropelki szkliste w nerkach (u 70% ♀ i 80% ♂); LOAEL wg autorów publikacji	
			21,76	zmiany hematologiczne: u ♀ – PLT (120% wartości kontrolnych), RET (175%), MCV (108%), MCH (105%), LY (111%), NEUT (82%), MCHC (97%); u ♂: MCV (104%), RET (126%); u ♀: zmiany aktywności SDH (80%); u ♂: NAG (106%), T3 (82%), ↑ względnej masy wątroby (112%); zmiany histopatologiczne: kropelki szkliste w nerkach (u 100% ♀ i 90% ♂)	
			174,08	zmiany hematologiczne: u ♀: RET (155%), MCV (109%), MCH (105%), EO (61%), RCB (94%), MCHC (96%), PT (96%); u ♂: MCV (104%), MCHC (98%); po 28 dniach od zakończenia narażenia parametry wracaly do normy, z wyjątkiem RET (83%); u ♀: zmiany aktywności SDH (64%), ALP (76%), TG (117%), ALB (106%), TP (110%), CHOL (168%), HDL (144%), LDL (180%); u ♂: AST (82%), LDH (62%), NAG (133%), CHOL (138%), HDL (131%), LDL (136%); po 28 dniach od zakończenia narażenia parametry wracaly do normy z wyjątkiem: u ♀: T4 (85%); u ♂: TP (94%), T-Bil (85%), T3 (82%); u ♀: ↑ względnych mas: wątroby (146%), nerek (114%), śledziony (150%), ↓ masy tarczycy (67%); u ♂: ↑ względnych mas: wątroby (140%), nerek (129%); po 28 dniach obserwacji brak zmian w porównaniu z kontrolą; zmiany histopatologiczne: kropelki szkliste w nerkach (u 90% ♀ i 78% ♂), przerost wątroby u 100% ♀; po 28 dniach – zmiany w nerkach u 40% ♀	
Myszy B6C3F1, ♂, ♀, n = 10/grupę	14 tygodni	♂ 1875 3750 7500 15 000 30 000	♀ 300 640 1260 2600 5300	LOAEL = 1875 ppm w paszy zmiany hematologiczne: ♂ ≥7500 ppm, ♀ ≥1875 ppm: lekka niedokrwistość retikulocytów ↑, (Hct ↓ – wysoka dawka ♂ 12%, wysoka dawka ♀ 8%), Hb ↓ (6%, 5%) i RBC ↓ (13%, 12%), narządy wewnętrzne (♂, ♀): ≥1875 ppm: ↑ bezwzględne i względne masy wątroby; ≥30 000 ppm: ↑ bezwzględne i względne masy nerek; wątroba: ≥3750 ppm ♂, ♀: łagodny i umiarkowany przerost komórek wątroby w centralnej strefie zrazików śledziony: ♂, ♀: ≥1875 ppm: hematopoeza (minimalna/łagodna), pigmentacja (minimalna/łagodna); pęcherz moczowy: ≥3750 ppm ♂, ♀: zmiany w cytoplazmie komórek pęcherza moczowego (wewnątrzkomórkowe granulki eozynoflowe) – minimalne-ciężkie	NTP 2005

Najnowsze dane o toksyczności podprzewlekłej antrachinonu pochodzą z doświadczeń wykonanych przez Qu i in. (2022), w których przez 90 dni samcom i samicom szczurów podawano związek w niskich dawkach: 1,36 mg/kg mc./dzień, 5,44 mg/kg mc./dzień lub 21,76 mg/kg mc./dzień (tab. 7). Zakres przeprowadzonych badań był bardzo szeroki. Obejmował badania hematologiczne, pomiar szeregu parametrów biochemicznych, analizę moczu i hormonów tarczycy oraz ruchliwość plemników i cytologię pochwy, a także ocenę histopatologiczną ponad 20 narządów i układów. Za wartość NOAEL przyjęto 1,36 mg/kg mc./dzień. Po dawkach 5,44 mg/kg mc./dzień (LOAEL) lub 21,76 mg/kg mc./dzień zaobserwowano (zależne od dawki) zmiany hematologiczne (silnie zaznaczone u samic) oraz kropelki szkliste w nerkach. U samców zmiany hematologiczne (znacznie mniejsze niż u samic) stwierdzono dopiero po narażeniu na dawkę 21,76 mg/kg mc./dzień (tab. 7). Pozostałe wyniki badań (biochemicznych, moczu, hormonów, zdolności do rozrodu, histopatologicznych większości narządów) nie wykazywały istotnych różnic w porównaniu z grupą kontrolną (Qu i in. 2022).

W raporcie CLH (2015), w którym opracowano propozycję klasyfikacji i oznakowania związku wraz z uzasadnieniem na podstawie kryteriów zawartych w rozporządzeniu CLP, przytoczono wyniki doświadczenia wykonanego przez Volodchenkę i in. (1971). Nie podano jednak dokładnie, jakie badania przeprowadzono. Opisano różne eksperymenty w zakresie: przewlekła toksyczność inhalacyjna, ostra i podostra toksyczność doustna, podrażnienie oczu, testy skutków fotodynamicznych.

Zwierzętami testowymi było 96 szczurów, 10 królików i 50 myszy. Nieokreślona liczba zwierząt (prawdopodobnie szczurów) była narażona na dwa stężenia antrachinonu (w postaci pyłu) wynoszące: 5,2±0,8 mg/m³ lub 12,2±0,7 mg/m³, przez 6 ÷ 8 h dziennie w ciągu 4 miesięcy (badanie toksyczności inhalacyjnej dawki powtarzanej). Nie stwierdzono skutków toksycznych po narażeniu zwierząt na AQ w stężeniu 5,2 mg/m³. Po ekspozycji na stężenie 12,2 mg/m³ zaobserwowano: zmniejszenie masy ciała i zmiany parametrów krwi: obniżony poziom hemoglobiny (do 76,2% wartości kontrolnych po 2 miesiącach, 74,4% po 4 miesiącach), erytrocytopenię (7,5 mln vs 9,08 mln u zwierząt kontrolnych), względną retikulopenię. Badania histopatologiczne płuc wykazały: rozedmę, niedodmę, proliferację komórek, przekrwienie wokół naczyń włosowatych i wysięk w świetle pęcherzyków płucnych. Zmiany w płucach zregenerowały się, a parametry krwi znormalizowały podczas okresu rekonwalescencji (miesiąc po zakończeniu 4-miesięcznej ekspozycji), (tab. 8). W raporcie CLH (2015) zespół ekspertów uznał to badanie za mało przydatne ze względu na zbyt skąpe i mało dostępne dokładne informacje. ECHA (2023), cytując te dane, wskazuje, że maksymalne akceptowane stężenie (MAC – *maximum acceptable concentration*) może wynosić około 10 mg/m³.

Informacje dotyczące zmian hematologicznych u zwierząt narażonych na antrachinon o stężeniu 12,2 mg/m³ są cytowane przez NTP (2005) z odnośnikiem literaturowym Volodchenko i Labunskii (1972).

Tabela 8. Toksyczność podprzewlekła antrachinonu dla zwierząt laboratoryjnych po narażeniu drogą inhalacyjną (inhalacja pyłu), (Volodchenko i in. 1971)

Table 8. Subchronic toxicity of anthraquinone to laboratory animals following inhalation exposure (dust inhalation) (Volodchenko et al. 1971)

Badany gatunek	Czas narażenia	Stężenie	Objawy działania toksycznego
Szczur	5 ÷ 6 h/dzień, 4 miesiące + 1 miesiąc dodatkowej obserwacji	5,2 mg/m ³	brak zmian (NOAEC = 5,2 mg/m ³)
		12,2 mg/m ³	zmniejszenie przyrostu masy ciała, zmiany hematologiczne (lekka niedokrwistość: obniżenie poziomu hemoglobiny, erytrocytopenia, retikulopenia); zmiany w układzie oddechowym: rozedma płuc, niedodma; zmiany histopatologiczne: proliferacja komórek, przekrwienie głównie okołonaczyniowe naczyń włosowatych i wysięk w świetle pęcherzyków płucnych; obraz krwi normalizował się, zmiany w płucach ustąpiły w ciągu miesiąca od zakończenia narażenia; liczba i gatunek narażonych zwierząt są niejasne, badano tylko dwa poziomy narażenia, nie określono, które narządy były oceniane w badaniach histologicznych LOAEC = 12,2 mg/m ³

Toksyczność przewlekła

Jedyne dane dotyczące toksyczności przewlekłej antrachinonu pochodzą z badań NTP (2005), w których związek podawano dożołądkowo samcom i samicom szczurów (tab. 9) i myszy (tab. 10) przez 105 tygodni. Stężenia AQ w paszy wynosiły dla samców/samic szczurów: 469 ppm, 938 ppm, 1875 ppm lub 3750 ppm, czyli odpowiednio: 20/25 mg/kg mc./dzień, 45/50 mg/kg mc./dzień, 90/100 mg/kg mc./dzień lub 180/200 mg/kg mc./dzień oraz dla samców/samic myszy: 833 ppm, 2500 ppm lub 7500 ppm, czyli odpowiednio: 90/80 mg/kg mc./dzień, 265/235 mg/kg mc./dzień lub 825/745 mg/kg mc./dzień. W doświadczeniach tych obserwacje ograniczono do oceny przeżywalności zwierząt, pomiaru masy ciała, spożycia paszy i wody oraz badań histopatologicznych.

Wyniki nienowotworowych badań histopatologicznych wykonanych po dwuletnim narażeniu szczurów na AQ przedstawiono w tabeli 9. Przeżywalność samców szczurów po wszystkich dawkach antrachinonu była zbliżona do obserwowanych w grupie kontrolnej (przeżyło 44 ÷ 52% zwierząt). Do końca eksperymentu przeżyło 46% samic w grupie kontrolnej, a w grupach narażanych przeżywalność była wyższa (70 ÷ 90%).

Pod koniec okresu narażenia średnia masa ciała samców szczurów w grupach narażanych była niższa niż w grupie kontrolnej. Średnie masy ciała samic były obniżone przez większość czasu narażenia. Zmniejszenie przyrostu masy ciała u samców wynosiło 5 ÷ 10%. U samic zmiany te były większe, zależne od dawki i wynosiły 15 ÷ 30% (tab. 9). Średnie spożycie paszy przez samce i samice szczurów było podobne do spożycia w grupie kontrolnej. W czasie trwania doświadczenia nie obserwowano żadnych zmian klinicznych, które można by przypisać narażeniu na antrachinon (NTP 2005).

W badaniach histopatologicznych stwierdzono istotne statystycznie (choć niezależne od dawki) nienowotworowe zmiany w nerkach, takie jak (tab. 9):

- nagromadzenie kropelek hialiny (zwyrodnienie szkliste) – u 28 ÷ 32% samców (przy 6% w grupie kontrolnej) oraz u 88 ÷ 96% samic (wobec 66% w grupie kontrolnej);
- mineralizacja rdzenia – u 82 ÷ 98% samców (przy 60% w grupie kontrolnej) oraz u 54 ÷ 56% samic (kontrola 34%);
- hiperplazja nabłonka przejściowego – u 88 ÷ 96% samców (kontrola 56%) i u 6 ÷ 24% samic (kontrola 0%);

- nefropatia – u 94 ÷ 98% samic (kontrola 76%);
- przerost komórek kanalik nerkowego – u 22 ÷ 30% samic (kontrola 0%);
- pigmentacja – u 95 ÷ 100% samic (kontrola 54%).

Istotne statystycznie zmiany (niezależne od dawki) w wątrobie dotyczyły występowania:

- przerostu hepatocytów centralnej strefy zrazików – u 26 ÷ 58% samców oraz u 36 ÷ 52% samic (kontrola 0%);
- zwyrodnienia torbielowatego – u 56 ÷ 72% samców (kontrola 18%) i 10 ÷ 20% samic (kontrola 0%);
- stanów zapalnych – u 54 ÷ 60% samców (kontrola 26%) i 76 ÷ 92% samic (kontrola 50%);
- ognisk eozynofilowych – u 40 ÷ 60% samców (kontrola 18%) i 64 ÷ 78% samic (kontrola 16%).

Przekrwienie śledziony notowano u 60 ÷ 70% samców (kontrola 12%) i 82 ÷ 92% samic (kontrola 2%). Proliferacje komórek hematopoetycznych w śledzionie stwierdzono u 94 ÷ 100% samic (kontrola 78%).

Po podawaniu samicom szczurów AQ w stężeniu 469 ppm w paszy (25 mg/kg mc./dzień) przez 2 lata u 62% z nich zanotowano hiperplazję szpiku kostnego (kontrola 38%). Podobny skutek zaobserwowano u samców otrzymujących AQ w stężeniach 938 ppm lub 1985 ppm w paszy (czyli 45 mg/kg mc./dzień lub 90 mg/kg mc./dzień) – u 72 ÷ 74% z nich wystąpiła hiperplazja szpiku kostnego (kontrola 50%). Atrofię szpiku kostnego zanotowano tylko u samic, które otrzymywały AQ w stężeniach 469 ppm, 938 ppm lub 3750 ppm w paszy, czyli 25 mg/kg mc./dzień, 50 mg/kg mc./dzień lub 200 mg/kg mc./dzień (kontrola 8%), (zmiany istotne statystycznie), (tab. 9), (NTP 2005).

W dwuletnich badaniach, w których myszom podawano antrachinon w stężeniach: 833 ppm, 2500 ppm lub 7500 ppm w paszy, czyli: 90/80 mg/kg mc./dzień, 265/235 mg/kg mc./dzień lub 825/745 mg/kg mc./dzień dla samców/samic, zanotowano zależne od dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała. U samców wynosiło ono odpowiednio: 6%, 7,3% lub 38% (po dawkach 90 mg/kg mc./dzień, 265 mg/kg mc./dzień lub 825 mg/kg mc./dzień). Samice zareagowały 4-procentowym zmniejszeniem przyrostu masy ciała po dawce 235 mg/kg mc./dzień

(2500 ppm w paszy) oraz 10-procentowym – po dawce najwyższej – 745 mg/kg mc./dzień (7500 ppm w paszy), (tab. 10), (NTP 2005).

Zmiany histopatologiczne (istotne statystycznie), jakie zanotowano po przewlekłym narażeniu myszy na antrachinon, obejmowały w wątrobie:

- przerost hepatocytów centralnej strefy zrazików – u 68 ÷ 82% samców (kontrola 48%) oraz 44 ÷ 78% samic (kontrola 2%);
- ogniskowe zwyrodnienia, stłuszczenia – u 12 ÷ 14% samców (kontrola 0%) po dwóch dawkach niższych oraz u 18% samic (kontrola 4%) po dawce najwyższej;
- erytofagocytozę w hepatocytach – u 12 ÷ 26% samców (kontrola 2%);
- ogniska eozynofilowe – u 40 ÷ 48% samców (kontrola 28%) po dwóch najwyższych dawkach oraz u 30% samic (po dawce najniższej) i 44% samic (po dawce najwyższej), (kontrola 12%);
- ogniska martwicy – u 18% samców (kontrola 4%).

Proliferację komórek hematopoetycznych w śledzionie zanotowano u 52% samic (kontrola 18%), które otrzymywały AQ w dawce najwyższej (745 mg/kg mc./dzień, czyli 7500 ppm w paszy). Zmiany w przewodzie moczowym wystąpiły u 92 ÷ 94% samców i 83 ÷ 96% samic (kontrola 0%). Rozrost komórek pęcherzykowych w tarczycy stwierdzono po najwyższej dawce AQ (745 mg/kg mc./dzień) podawanej samicom (45% vs 14% w grupie kontrolnej), (tab. 9), (NTP 2005).

Podsumowując, dwuletnie doświadczenie przeprowadzone przez NTP (2005), w którym badano toksyczność antrachinonu, ograniczone było do oceny spożycia wody i paszy, zmian masy ciała oraz pomiarów morfometrycznych. W szerokim zakresie wykonano badania histopatologiczne, które wskazywały na zwiększenie częstotliwości występowania nienowotworowych zmian w wątrobie, nerkach, śledzionie i szpiku kostnym u samic i samców szczurów. U myszy zmiany nienowotworowe obejmowały wątrobę, pęcherz moczowy i śledzionę, a u samców także tarczycę i nerki.

Tabela 9. Toksyczność przewlekła (105 tygodni) antrachinonu dla szczurów F344 (n = 50/grupę) po narażeniu drogą pokarmową (w paszy) – zmiany nienowotworowe (NTP 2005)

Table 9. Chronic toxicity (105 weeks) of anthraquinone to F344 rats (n=50/group) after oral exposure (in feed) – non-neoplastic changes (NTP 2005)

Stężenie w paszy, ppm	Dawka, mg/kg mc./dzień		Objawy działania toksycznego
	♂	♀	
0 (grupa kontrolna)	0	0	liczba zwierząt, które przeżyły: 22/50 (♂), 23/50 (♀) nerka: – nagromadzenie kropelek hialiny: 3/50 (♂); 33/50 (♀) – mineralizacja rdzenia: 30/50 (♂); 17/50 (♀) – hiperplazja nabłonka przejściowego: 28/50 (♂); 0/50 (♀) – nefropatia: 39/50 (♀) – pigmentacja: 27/50 (♀) – przerost komórek kanalików nerkowych: 0/50 (♀) wątroba: – przerost komórek centralnej strefy zrazików: 0/50 (♂); 0/50 (♀) – zwyrodnienie torbielowate: 9/50 (♂); 0/50 (♀) – zapalenie: 13/50 (♂); 25/50 (♀) – ognisko eozynofilowe: 9/50 (♂); 8/50 (♀)
			– ognisko komórek mieszanych: 4/50 (♂); 3/50 (♀) – wakuolizacja cytoplazmatyczna: 5/50 (♂) – angiektazja: 3/50 (♀) śledziona: – przekrwienie: 6/50 (♂); 1/50 (♀) – pigmentacja: 12/50 (♂); 33/50 (♀) – proliferacja komórek hematopoetycznych: 39/50 (♀) szpik kostny: – hiperplazja: 25/50 (♂); 19/50 (♀) – atrofia (zanik): 4/50 (♀)

cd. tab. 9 / Table 9 cont.

Stężenie w paszy, ppm	Dawka, mg/kg mc./dzień		Objawy działania toksycznego
	♂	♀	
469	20 [5,4]	25 [6]	liczba zwierząt, które przeżyły: 23/50 (♂), 40/50 (♀) zmniejszenie przyrostu masy ciała: o 8% (♂) i 15% (♀) nerka: – nagromadzenie kropelek hialiny: 14/50 (♂); 48/50 (♀) – mineralizacja rdzenia: 42/50 (♂); 25/50 (♀) – hiperplazja nabłonka przejściowego: 45/50 (♂); 5/50 (♀) – nefropatia: 49/50 (♀) – pigmentacja: 50/50 (♀) – przerost komórek kanalików nerkowych: 12/50 (♀) wątroba: – przerost komórek centralnej strefy zrazików: 4/50 (♂); 18/50 (♀) – zwyrodnienie torbielowate: 31/50 (♂); 5/50 (♀) – zapalenie: 30/50 (♂); 46/50 (♀) – ognisko eozynofilowe: 22/50 (♂); 32/50 (♀) – ognisko komórek mieszanych: 12/50 (♂); 30/50 (♀) – wakuolizacja cytoplazmatyczna: 18/50 (♂) – angiektazja: 15/50 (♀) śledziona: – przekrwienie: 35/50 (♂); 46/50 (♀) – pigmentacja: 36/50 (♂); 45/50 (♀) – proliferacja komórek hematopoetycznych: 50/50 (♀) szpik kostny: – hiperplazja: 28/50 (♂); 31/50 (♀) – atrofia (zanik): 13/50 (♀)
938	45 [12,2]	50 [12]	liczba zwierząt, które przeżyły: 22/50 (♂), 35/50 (♀) zmniejszenie przyrostu masy ciała: o 10% (♂) i 22% (♀) nerka: – nagromadzenie kropelek hialiny: 10/50 (♂); 45/50 (♀) – mineralizacja rdzenia: 46/50 (♂); 27/50 (♀) – hiperplazja nabłonka przejściowego: 44/50 (♂); 12/50 (♀) – nefropatia: 47/50 (♀) – pigmentacja: 48/50 (♀) – przerost komórek kanalików nerkowych: 13/50 (♀) wątroba: – przerost komórek centralnej strefy zrazików: 21/50 (♂); 23/50 (♀) – zwyrodnienie torbielowate: 36/50 (♂); 10/50 (♀) – zapalenie: 28/50 (♂); 44/50 (♀) – ognisko eozynofilowe: 30/50 (♂); 34/50 (♀) – ognisko komórek mieszanych: 15/50 (♂); 20/50 (♀) – wakuolizacja cytoplazmatyczna: 23/50 (♂) – angiektazja: 18/50 (♀) śledziona: – przekrwienie: 37/50 (♂); 42/50 (♀) – pigmentacja: 38/50 (♂); 48/50 (♀) – proliferacja komórek hematopoetycznych: 47/50 (♀) szpik kostny: – hiperplazja: 37/50 (♂); 28/50 (♀) – atrofia (zanik): 13/50 (♀)

cd. tab. 9 / Table 9 cont.

Stężenie w paszy, ppm	Dawka, mg/kg mc./dzień		Objawy działania toksycznego
	♂	♀	
1875	90	100	liczba zwierząt, które przeżyły: 26/50 (♂), 37/50 (♀) zmniejszenie przyrostu masy ciała: o 5% (♂) i 24% (♀) nerka: – nagromadzenie kropelek hialiny: 16/50 (♂); 44/50 (♀) – mineralizacja rdzenia: 47/50 (♂); 28/50 (♀) – hiperplazja nabłonka przejściowego: 48/50 (♂); 3/50 (♀) – nefropatia: 49/50 (♀) – pigmentacja: 50/50 (♀) – przerost komórek kanalików nerkowych: 15/50 (♀) wątroba: – przerost komórek centralnej strefy zrazików: 13/50 (♂); 19/50 (♀) – zwyrodnienie torbielowate: 28/50 (♂); 10/50 (♀) – zapalenie: 30/50 (♂); 38/50 (♀) – ognisko eozynofilowe: 29/50 (♂); 39/50 (♀) – ognisko komórek mieszanych: 13/50 (♂); 23/50 (♀) – wakuolizacja cytoplazmatyczna: 17/50 (♂) – angiektazja: 15/50 (♀) śledziona: – przekrwienie: 30/50 (♂); 44/50 (♀) – pigmentacja: 33/50 (♂); 48/50 (♀) – proliferacja komórek hematopoetycznych: 47/50 (♀) szpik kostny: – hiperplazja: 36/50 (♂); 19/50 (♀) – atrofia (zanik): 11/50 (♀)
	[24,4]	[23,9]	
3750	180	200	liczba zwierząt, które przeżyły: 22/50 (♂), 40/50 (♀) zmniejszenie przyrostu masy ciała: o 9% (♂) i 30% (♀) nerka: – nagromadzenie kropelek hialiny: 16/50 (♂); 44/50 (♀) – mineralizacja rdzenia: 49/50 (♂); 20/49 (♀) – hiperplazja nabłonka przejściowego: 48/50 (♂); 10/50 (♀) – nefropatia: 49/50 (♀) – pigmentacja: 47/49 (♀) – przerost komórek kanalików nerkowych: 11/49 (♀) wątroba: – przerost komórek centralnej strefy zrazików: 29/50 (♂); 26/50 (♀) – zwyrodnienie torbielowate: 29/50 (♂); 6/49 (♀) – zapalenie: 27/50 (♂); 46/50 (♀) – ognisko eozynofilowe: 20/50 (♂); 34/50 (♀) – ognisko komórek mieszanych: 10/50 (♂); 13/49 (♀) – wakuolizacja cytoplazmatyczna: 23/50 (♂) – angiektazja: 21/49 (♀) śledziona: – przekrwienie: 31/50 (♂); 45/50 (♀) – pigmentacja: 28/50 (♂); 47/49 (♀) – proliferacja komórek hematopoetycznych: 46/49 (♀) szpik kostny: – hiperplazja: 33/50 (♂); 23/50 (♀) – atrofia (zanik): 13/50 (♀)
	[48,9]	[47,8]	

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

Zmiany istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W nawiasach kwadratowych umieszczono ekwiwalentne dawki dla ludzi, wyliczone przez EPA (2011) po uwzględnieniu odpowiednich parametrów allometrycznych (przykłady obliczeń dla dawek najwyższych):

– dla ♂, np. 180 mg/kg mc./dzień: $(0,38 \div 70 \text{ kg})^{0,25} = 48,9 \text{ mg/kg mc./dzień}$,

– dla ♀, np. 200 mg/kg mc./dzień: $(0,229 \div 70 \text{ kg})^{0,25} = 47,8 \text{ mg/kg mc./dzień}$.

Tabela 10. Toksyczność przewlekła (105 tygodni) antrachinonu dla myszy B6C3F₁ (n = 50/grupę) po narażeniu drogą pokarmową (w paszy) – zmiany nienowotworowe (NTP 2005)

Table 10. Chronic toxicity (105 weeks) of anthraquinone to B6C3F₁ mice (n=50/group) following oral exposure (in feed) – non-neoplastic changes (NTP 2005)

Stężenie w paszy, ppm	Dawka, mg/kg mc./dzień		Objawy działania toksycznego
	♂	♀	
0 (grupa kontrolna)	0	0	liczba zwierząt, które przeżyły: 45/50 (♂), 35/50 (♀) wątroba: – przerost komórek centralnej strefy zrazików: 24/50 (♂), 1/49 (♀) – ogniskowe zwyrodnienia, stłuszczenia: 0/50 (♂), 2/49 (♀) – erytrofagocytoza w hepatocytach: 1/50 (♂) – ognisko eozynofilowe: 14/50 (♂), 6/49 (♀) – ogniska martwicy: 2/50 (♂) śledziona – proliferacja komórek hematopoetycznych: 12/50 (♂), 9/45 (♀) pęcherz moczowy – wewnątrzcytoplazmatyczne ciała inkluzyjne: 0/50 (♂), 0/44 (♀) tarczyca – rozrost komórek pęcherzykowych: 7/50 (♂)
833	90 [13,7]	80 [12]	liczba zwierząt, które przeżyły: 41/50 (♂), 42/50 (♀) zmiana masy ciała w stosunku do kontroli: 94% (♂), 101% (♀) wątroba: – przerost komórek centralnej strefy zrazików: 34/50 (♂), 27/50 (♀) – ogniskowe zwyrodnienia, stłuszczenia: 7/50 (♂), 3/50 (♀) – erytrofagocytoza w hepatocytach: 9/50 (♂) – ognisko eozynofilowe: 17/50 (♂), 15/50 (♀) – ogniska martwicy: 3/50 (♂) – proliferacja komórek hematopoetycznych: 14/50 (♂), 17/49 (♀) pęcherz moczowy – wewnątrzcytoplazmatyczne ciała inkluzyjne: 46/49 (♂), 40/48 (♀) tarczyca – rozrost komórek pęcherzykowych: 10/50 (♂)
2500	265 [40,3]	235 [35,2]	liczba zwierząt, które przeżyły: 43/50 (♂), 35/50 (♀) zmniejszenie przyrostu masy ciała: o 7,3% (♂) i 4% (♀) wątroba: – przerost komórek centralnej strefy zrazików: 41/50 (♂), 22/50 (♀) – ogniskowe zwyrodnienia, stłuszczenia: 6/50 (♂), 1/50 (♀) – erytrofagocytoza w hepatocytach: 13/50 (♂) – ognisko eozynofilowe: 24/50 (♂), 11/50 (♀) – ogniska martwicy: 3/50 (♂) śledziona – proliferacja komórek hematopoetycznych: 12/49 (♂), 17/48 (♀) pęcherz moczowy – wewnątrzcytoplazmatyczne ciała inkluzyjne: 46/49 (♂), 43/46 (♀) tarczyca – rozrost komórek pęcherzykowych: 15/49 (♂)
7500	825 [125,3]	745 [111,6]	liczba zwierząt, które przeżyły: 23/50 (♂), 42/50 (♀) zmniejszenie przyrostu masy ciała: o 38% (♂) i 10% (♀) wątroba: – przerost komórek centralnej strefy zrazików: 33/50 (♂), 39/49 (♀) – ogniskowe zwyrodnienia, stłuszczenia: 0/50 (♂), 9/49 (♀) – erytrofagocytoza w hepatocytach: 6/49 (♂) – ognisko eozynofilowe: 20/49 (♂), 22/49 (♀) – ogniska martwicy: 8/49 (♂) śledziona – proliferacja komórek hematopoetycznych: 30/42 (♂), 26/48 (♀) pęcherz moczowy – wewnątrzcytoplazmatyczne ciała inkluzyjne: 42/45 (♂), 46/48 (♀) tarczyca – rozrost komórek pęcherzykowych: 21/46 (♂)

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

Zmiany istotne statystycznie zaznaczone pogrubioną czcionką.

W nawiasach kwadratowych umieszczono ekwiwalentne dawki dla ludzi, wyliczone przez EPA (2011) po uwzględnieniu odpowiednich parametrów allometrycznych (przykłady obliczeń dla dawek najwyższych):

– dla ♂, np. 825 mg/kg mc./dzień: $(0,0373 \div 70 \text{ kg})^{0,25} = 125,3 \text{ mg/kg mc./dzień}$,

– dla ♀, np. 745 mg/kg mc./dzień: $(0,0353 \div 70 \text{ kg})^{0,25} = 111,6 \text{ mg/kg mc./dzień}$.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki wczesnych badań *in vitro* w testach z użyciem różnych szczepów *Salmonella Typhimurium* wykazywały zwykle, że ani antrachinon (AQ), ani jego metabolity nie były mutagenne (Anderson, Styles 1978; Brown, Brown 1976; Gibson i in. 1978; Sakai i in. 1985; Salamone i in. 1979; Tikkanen i in. 1983), (tab. 11). Są jednak także dane, które mówią o aktywności mutagennej antrachinonu dla szczepów TA98, TA100, TA1537 oraz TA1538 (Liberman i in. 1982; Zeiger i in. 1988).

Butterworth i in. (2001) przedstawili wyniki badań działania mutagennego (*S. Typhimurium*) z wykorzystaniem antrachinonu o czystości 99% w szerokim zakresie stężeń $30 \div 2000 \mu\text{g}/\text{płytkę}$. Na podstawie uzyskanych wyników zasugerowali, że chociaż AQ wywołał pozytywną odpowiedź w szczepach TA98, TA100 i TA1537, to obserwowane skutki były wynikiem zanieczyszczenia AQ przez 9-nitroantracen. W celu poparcia tej hipotezy autorzy oczyścili próbkę antrachinonu i poddali ją ponownemu badaniu – próbka antrachinonu o 100-procentowej czystości nie wykazała aktywności mutagennej w szczepach TA98, TA100 i TA102 zarówno z dodatkiem frakcji mikrosomalnej, jak i bez dodatku frakcji mikrosomalnej (frakcja S9 wątroby szczura). Stwierdzono, że za aktywność mutagenną odpowiada substancja zanieczyszczająca – 9-nitroantracen (Butterworth i in. 2001), (tab. 11).

Działania mutagennego antrachinonu o czystości 100% nie zanotowano także w testach Amesa wykonanych (w stężeniach $100 \div 10\,000 \mu\text{g}/\text{płytkę}$) na szczepach *S. Typhimurium* TA98, TA100 i TA102. Antrachinon o czystości 97% (testowany w stężeniach $33 \div 250 \mu\text{g}/\text{płytkę}$) wykazywał działanie mutagenne (NTP 2005), (tab. 11).

Antrachinon nie wywoływał zwiększonej częstości występowania mutacji w obecności lub braku aktywacji metabolicznej w komórkach chłoniaka mysiego L5178Y. Nie zaobserwowano znaczącego wzrostu komórek z aberracjami chromosomalnymi lub poliploidalnością w komórkach jajnika chomika chińskiego inkubowanych z antrachinonem (do $50,0 \mu\text{g}/\text{ml}$), (Butterworth i in. 2001).

Zależne od stężenia ($3,13 \mu\text{g}/\text{ml}$; $6,25 \mu\text{g}/\text{ml}$; $12,5 \mu\text{g}/\text{ml}$ lub $25 \mu\text{g}/\text{ml}$) zwiększenie ilości

mikrojąderek odnotowano w teście z użyciem komórek zarodka chomika syryjskiego eksponowanych na antrachinon (czystość 99%). Jednak znaczące zwiększenie (istotne statystycznie) ilości komórek mikrojądrowych odnotowano tylko przy najwyższym testowanym stężeniu ($25 \text{ mg}/\text{ml}$), (Gibson i in. 1997), (tab. 11).

Antrachinon nie wykazywał także aktywności mutagennej w czasie badań wykonanych z użyciem ludzkich komórek (linia komórkowa limfoblastoidalna typu B h1A1v2 – metabolicznie kompetentna dla wielopierścieniowych związków aromatycznych), (Durant i in. 1996), (tab. 11).

Podrażnienia o ewentualne działanie mutagenne metabolitów antrachinonu doprowadziło do badań w tym kierunku. Słabe działanie mutagenne (*S. Typhimurium*) wykazano w kilku eksperymentach dla dwóch metabolitów antrachinonu (zidentyfikowanych u szczurów) – antronu oraz 2-hydroksyantrachinonu (Ramdahl 1985; Tikkanen i in. 1983). Jednak wg innych badaczy (Anderson, Styles 1978; Brown, Brown 1976; Gibson i in. 1978; Liberman i in. 1982) antron nie jest mutagenem.

Dla 1-hydroksyantrachinonu pozytywny wynik testów (TA1537) wskazujący na działanie mutagenne uzyskano jedynie po aktywacji metabolicznej (Butterworth i in. 2004). W innym badaniu z użyciem szczepów TA98 i TA100 1-hydroksyantrachinon nie był mutageny zarówno w przypadku obecności, jak i braku frakcji mikrosomalnej (S9). Natomiast pozytywne wyniki testowanego 1-hydroksyantrachinonu uzyskano w teście naprawy DNA w hepatocytach gryzoni (Mori 1989).

W badaniach oceniających aktywność mutagenną 2-hydroksyantrachinonu z użyciem szczepu *S. Typhimurium* TA98 wynik pozytywny uzyskano w obu wariantach eksperymentu (z dodatkiem i bez udziału frakcji S9), a negatywny w przypadku szczepu TA100 (NTP 2005). Według NTP (2005) 2-hydroksyantrachinon jest silniejszym mutagenem (*S. Typhimurium* TA98) niż 9-nitroantracen.

Eksperti IARC (2013) stwierdzili, że dawka, czystość oraz rodzaj podstawnika w pierścieniu cząsteczki antrachinonu mogą być istotnymi czynnikami aktywności mutagennej związku.

W badaniach *in vivo* przeprowadzonych przez Cesarone i in. (1982) wykazano indukcję pęknięć nici DNA w komórkach wątroby i nerek myszy CD1, którym podano antrachinon dootrzewnowo w dawce $250 \text{ mg}/\text{kg}$ mc. (tab. 12).

Tabela 11. Działanie genotoksyczne antrachinonu (AQ) w badaniach in vitro
Table 11. Genotoxic effect of anthraquinone (AQ) – in vitro studies

Typ badania	Gatunek i szczep/typ komórek	Dawka/stężenie	Wynik		Piśmiennictwo
			(+S9)	(–S9)	
Mutacje (test Ames)	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	brak danych	–	–	Brown, Brown 1976
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA100, TA1535, TA1537)	brak danych	–	–	Anderson, Styles 1978
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA1535, TA1537, TA1538)	104 ÷ 520 µg/płytkę	–	–	Gibson i in. 1978
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1538)	0,1 ÷ 100 µg/płytkę	–	–	Salamone i in. 1979
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA100, TA1535)	0,2, 2, 10 lub 20 µg/płytkę	nb.	–	Liberman i in. 1982
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA1537, TA1538)		nb.	+	
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA97, TA100, TA2637)	0,1 ÷ 100 µg/płytkę	–	nb.	Tikkanen i in. 1983
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA97, TA98, TA100)	5, 10, 50, 200 µg/płytkę	–	–	Sakai i in. 1985
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA102, TA1537)	0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100 lub 300 µg/płytkę	–	–	Krivoboki i in. 1992
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100)	33, 100, 333, 1000, 2500 µg/płytkę (AQ – 97% czystości)	+	+	Zeigler i in. 1988
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100, TA1537)	30, 100, 300, 1000, 3000, 10 000 µg/płytkę (AQ – 99,8% czystości)	–	–	NTP 2005
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100, TA102)	100, 333, 1000, 3333, 10 000 µg/płytkę (AQ – 100% czystości)	–	–	NTP 2005
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100, TA1537), <i>Escheria coli</i> WP2uvrA	30, 60, 125, 250, 500, 1000, 2000 µg/płytkę (AQ – 99% czystości)	–	+	Butterworth i in. 2001
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98)		+	–	
	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100, TA1537), <i>Escheria coli</i> WP2uvrA	30, 60, 125, 250, 500, 1000, 2000 µg/płytkę (AQ – 100% czystości)	–	–	
Aberracje chromosomowe	komórki jajnika chomika chińskiego (CHO)	12,5, 25, 37,5, 50 µg/ml (AQ – 99% czystości)	–	–	Butterworth i in. 2001
	komórki płuc V79	1,25, 2,5, 5, 10, 20 µg/ml	–	–	Lazarová 2010
Test transformacji	komórki zarodka chomika syryjskiego	24 h: 0,5, 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9 µg/ml, 7 dni: 4,25; 4,5; 5,0; 5,25 µg/ml	–	–	Kerckaert i in. 1996
Test mikrojądrowy	komórki zarodka chomika syryjskiego	25 µg/ml (AQ – 99% czystości)	+	nb.	Gibson i in. 1997

Objaśnienia:
(+S9) – z aktywacją.
(–S9) – bez aktywacji.
– – wynik ujemny.
+ – wynik dodatni.
nb. – nie badano.

W badaniu NTP (2005) u samców i samic myszy eksponowanych na antrachinon (o czystości 99,8%) w stężeniach 1875 ÷ 30 000 ppm w paszy przez 14 tygodni wykazano u samic zwiększenie we krwi obwodowej (w porównaniu z kontrolą) częstotliwości występowania mikrojądrowych erytrocytów normochromatycznych. U samców słabo dodatni wynik zanotowano tylko po najwyższej dawce

(4300 mg/kg mc./dzień, czyli 30 000 ppm w paszy), (tab. 12).

Cesarone i in. (1982) w badaniach in vivo wykazali zwiększenie częstotliwości występowania pęknięć nici DNA w komórkach wątroby i nerek myszy, którym podano antrachinon dootrzewnowo w dawce 250 mg/kg mc. (tab. 12).

Tabela 12. Działanie genotoksyczne antrachinonu (AQ) w badaniach in vivo
Table 12. Genotoxic effects of anthraquinone (AQ) – in vivo studies

Gatunek zwierząt	Rodzaj narażenia	Materiał	Dawka	Wynik	Piśmiennictwo
Myszy Crl:CD-1 (♂, ♀, n = 5)	1 × p.o.	komórki szpiku kostnego (test mikrojądrowy)	1250, 2500, 5000 mg/kg mc. (AQ – 99% czystości)	–	Butterworth i in. 2001
Myszy B6C3F1 (♂, ♀)	p.o. 14 tyg.	komórki krwi obwodowej (test mikrojądrowy)	1875 ÷ 30 000 ppm w paszy (250 ÷ 4300 mg/kg mc./dzień dla samców; 300 ÷ 5300 mg/kg mc./dzień dla samic) (99,8% czystości)	± (♂)* + (♀)*	NTP 2005
Myszy B6C3F1 (♂)	3 × i.p.	komórki szpiku kostnego (test mikrojądrowy)	500, 1000 lub 2000 mg/kg mc.	–	
Mysz CD1	i.p.	komórki wątroby i nerek (pęknięcie nici DNA)	250 mg/kg mc.	+	Cesarone i in. 1982

Objaśnienia:

– – wynik ujemny.

+ – wynik dodatni.

± – wynik słabo dodatni.

i.p. – podanie dootrzewnowe.

p.o. – podanie dożołądkowe.

* wynik słabo dodatni dla samców po najwyższej dawce (4300 mg/kg mc./dzień) oraz wynik pozytywny dla samic po wszystkich dawkach (300 ÷ 5300 mg/kg mc./dzień).

Na podstawie ilości 2-hydroksyantrachinonu w moczu szczurów i maksymalnej (0,1%) ilości 9-nitroantracenu (obecnego jako zanieczyszczenie AQ, na który szczury mogły być narażone) stwierdzono, że poziom 2-hydroksyantrachinonu był co najmniej 5,8 razy wyższy niż 9-nitroantracenu. Ekspersi NTP (2005) nie wykluczyli zatem, że działanie rakotwórcze antrachinonu może być wynikiem działania mutagennego jednego z dwóch głównych metabolitów, niezależnie od obecności zanieczyszczenia (9-nitroantracenu).

Podsumowując, można stwierdzić, że antrachinon nie ma działania mutagennego, a sprzeczne wyniki mogą być związane ze zmienną ilością zanieczyszczeń wynikających z różnych metod produkcji związku lub metod badawczych (wybór dawki). Czysty (100%) antrachinon nie wykazywał działania mutagennego. Pochodnymi AQ wykazującymi znaczącą aktywność mutagenną były 2-hydroksyantrachinon (metabolit) oraz 9-nitroantracen (zanieczyszczenie), (IARC 2013; NTP 2005).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze u ludzi

W literaturze światowej brakuje informacji o rakotwórczym działaniu antrachinonu u ludzi.

Dostępne dane epidemiologiczne dotyczące narażenia na antrachinon są ograniczone i pochodzą głównie z przemysłu barwników i żywic w Stanach Zjednoczonych oraz z fabryki barwników w Szkocji. W badaniach tych pracownicy byli

narażeni na wiele różnych związków chemicznych, co utrudnia jednoznaczną ocenę wpływu antrachinonu. Retrospektywne badania kohortowe przeprowadzone w Szkocji (Gardiner i in. 1982) oraz w USA (Barbone i in. 1992; 1994; Delzell i in. 1989) nie wykazały wzrostu ogólnej śmiertelności ani umieralności z powodu nowotworów, choć odnotowano pewne nadwyżki zachorowań na raka płuca i inne nowotwory w określonych grupach pracowników. Jednakże ze względu na złożoność ekspozycji, niewielką liczebność badanych oraz brak precyzyjnych danych o narażeniu ustalenie konkretnego związku między antrachinonem a chorobami nowotworowymi pozostaje trudne. Szczegółowe informacje przedstawiono w podrozdziale „Badania epidemiologiczne”.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Ocenę działania rakotwórczego antrachinonu przeprowadzono w dwuletnim eksperymencie, w którym samce i samice szczurów i myszy narażano na związek podawany w paszy (NTP 2005), (tab. 13). Szczury otrzymywały paszę zawierającą 469 ppm, 938 ppm, 1875 ppm lub 3750 ppm AQ, co odpowiadało: 20/25 mg/kg mc./dzień, 45/50 mg/kg mc./dzień, 90/100 mg/kg mc./dzień lub 180/200 mg/kg mc./dzień odpowiednio dla samców/samic. W paszy myszy było 833 ppm, 2500 ppm lub 7500 ppm AQ, co odpowiadało: 90/80 mg/kg mc./dzień, 265/235 mg/kg mc./dzień lub 825/745 mg/kg mc./dzień dla samców/samic.

W doświadczeniu wykonanym na szczurach stwierdzono wzrost ryzyka wystąpienia nowotworów nerek, pęcherza moczowego i wątroby. Zmiany te notowano częściej u samic. Już po podaniu antrachinonu w najniższym stężeniu (469 ppm) w paszy, czyli w dawce 25 mg/kg mc./dzień, zaobserwowano zwiększoną częstotliwość występowania gruczolaka lub raka kanalików nerkowych. Po dawkach ≥ 50 mg/kg mc./dzień (≥ 938 ppm AQ w paszy) zanotowano także częstsze występowanie gruczolaka kanalików nerkowych. Ponadto u samic stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia gruczolaka wątrobowokomórkowego (po dawce 50 mg/kg mc./dzień, czyli 938 ppm w paszy; zmiany te były istotne statystycznie). U samców szczurów zmiany nowotworowe w wątrobie (gruczolak lub rak wątrobowokomórkowy) nie były jednoznaczne (NTP 2005), (tab. 13).

Na potencjalne ryzyko powstania nowotworów wskazywały nienowotworowe zmiany stwierdzone po dwuletnim narażeniu samic szczurów na antrachinon (NTP 2005). Obserwowano m.in. hiperplazję nabłonka przejściowego i przerost komórek kanalików nerkowych. Zmiany przerostowe notowano także w centralnej strefie zrazików wątroby (tab. 8).
U pojedynczych szczurów stwierdzono także przypadki nowotworów pęcherza moczowego: u samic brodawczaki lub raki nabłonka przejściowego (po dawkach 100 mg/kg mc./dzień lub 200 mg/kg mc./dzień, czyli 1875 ppm lub 3750 ppm AQ w paszy), a u samców – brodawczaki z nabłonka przejściowego (po wszystkich dawkach), (NTP 2005), (tab. 13).
W badaniach dwuletnich przeprowadzonych przez NTP (2005) zaobserwowano istotnie

Tabela 13. Podsumowanie dwuletnich badań rakotwórczego działania antrachinonu u szczurów i myszy (NTP 2005)
Table 13. Summary of 2-year carcinogenicity studies of anthraquinone in rats and mice (NTP 2005)

Gatunek zwierząt, liczebność grup badanych	Stężenie w paszy, dawka	Skutki narażenia
Szczury Fischer 344, ♂, n = 50 + n = 10/grupę (dla grupy kontrolnej i satelickiej – dawki najwyższej)	stężenia w paszy: 0 (kontrola), 469, 938, 1875 lub 3750 ppm dawki dla samców: 0 (kontrola), 20, 45, 90 lub 180 mg/kg mc./dzień	nerka: gruczolak kanalików nerkowych: 1/50, 3/50, 9/50 , 5/50, 3/50; brodawczak z nabłonka przejściowego: 0/50, 0/50, 2/50, 0/50, 1/50 pęcherz moczowy: brodawczak z nabłonka przejściowego: 0/50, 1/50, 3/50, 7/50, 3/49 niejednoznaczne wyniki: wątroba: gruczolak lub rak wątrobowokomórkowy: 1/50, 3/50, 4/50, 5/50, 3/50
Szczury Fischer 344, ♀, n = 50	stężenia w paszy: 0 (kontrola), 469, 938, 1875 lub 3750 ppm dawki dla samic: 0 (kontrola), 25, 50, 100 lub 200 mg/kg mc./dzień	nerka: gruczolak kanalików nerkowych: 0/50, 4/50, 9/50, 7/50, 12/49 ; gruczolak lub rak kanalików nerkowych: 0/50, 6/50, 9/50, 8/50, 14/49 pęcherz moczowy: brodawczak lub rak nabłonka przejściowego: 0/49, 0/49, 0/49, 1/50, 2/49 wątroba: gruczolak wątrobowokomórkowy: 0/50, 2/50, 6/50 , 4/50, 3/50)
Myszy B6C3F1, ♂, n = 50	stężenia w paszy: 0 (kontrola), 833, 2500 lub 7500 ppm dawki dla samców: 0 (kontrola), 90, 265 lub 825 mg/kg mc./dzień	wątroba: gruczolak wątrobowokomórkowy: 21/50, 32/50, 38/50, 41/49 ; rak wątrobowokomórkowy: 8/50, 13/50, 17/50, 21/49 ; wątrobiak zarodkowy (płodowy), (hepatoblastoma): 1/50, 6/50, 11/50, 37/49 ; gruczolak/rak wątrobowokomórkowy/hepatoblastoma: 26/50, 35/50, 43/50, 48/49 ; niejednoznaczne wyniki: tarczycza: gruczolak pęcherzykowo-komórkowy: 0/50, 0/50, 2/49, 2/46
Myszy B6C3F1, ♀, n = 50	stężenia w paszy: 0 (kontrola), 833, 2500 lub 7500 ppm dawki dla samic: 0 (kontrola), 80, 235 lub 745 mg/kg mc./dzień	wątroba: gruczolak wątrobowokomórkowy: 6/49, 28/50, 27/50, 40/49 ; rak wątrobowokomórkowy: 2/49, 3/50, 8/50, 8/49 ; gruczolak lub rak wątrobowokomórkowy: 6/49, 30/50, 30/50, 41/49 niejednoznaczne wyniki: tarczycza: gruczolak pęcherzykowo-komórkowy: 1/45, 1/48, 2/48, 2/48; rak pęcherzykowo-komórkowy: 0/45, 0/48, 0/48, 2/48; gruczolak lub rak pęcherzykowo-komórkowy: 1/45, 1/48, 2/48, 4/48)

Objaśnienia:
♂ – samiec.
♀ – samica.
n – liczebność zwierząt w grupie.
Zmiany istotne statystycznie zaznaczone pogrubioną czcionką.

statystycznie zwiększoną częstotliwość występowania nowotworów wątroby u myszy (tab. 13). Były to m.in.: gruczolaki wątrobowokomórkowe (po podawaniu AQ w paszy w stężeniach ≥ 833 ppm, czyli $\geq 90/80$ mg/kg mc./dzień dla samców/samic) oraz raki wątrobowokomórkowe – po dawkach 265 mg/kg mc./dzień lub 825 mg/kg mc./dzień (czyli 2500 ppm lub 7500 ppm w paszy) dla samców i 745 mg/kg mc./dzień (7500 ppm AQ w paszy) dla samic. Już po najniższym stężeniu AQ w paszy, czyli 833 ppm (co odpowiadało 90 mg/kg mc./dzień dla samców i 80 mg/kg mc./dzień dla samic), notowano istotne statystycznie podwyższone liczby nowotworów wątroby (gruczolaki/raki wątrobowokomórkowe/hepatoblastoma) u myszy (tab. 13). W grupach tych obserwowano także przerost komórek centralnej strefy zrazików (zmiany nienowotworowe), (tab. 9).

W badaniu przewlekłym wykonanym u myszy zanotowano także tendencję do rozrostu komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego u samców (tab. 9) oraz pojedyncze przypadki gruczolaków pęcherzykowo-komórkowych tarczycy u samców i samic po dwóch najwyższych poziomach narażenia (2500 ppm lub 7500 ppm w paszy, co odpowiadało dawkom 265/235 mg/kg mc./dzień lub 825/745 mg/kg mc./dzień dla samców/samic), (tab. 13). Eksperti NTP (2005) stwierdzili, że istnieją słabe dowody na rakotwórcze działanie antrachinonu na tarczycę myszy.

Podsumowanie działania rakotwórczego

Autorzy dokumentacji NTP (2005) stwierdzili, że istnieją pewne dowody na rakotwórcze działanie antrachinonu dla samców szczurów oraz wyraźne dowody na kancerogenność u samic. Po przewlekłym narażeniu na AQ zanotowano zwiększoną częstotliwość występowania nowotworów w nerkach i pęcherzu moczowym (u samców i samic szczurów) oraz w wątrobie (u samic). U myszy zaobserwowano wyraźne dowody na rakotwórcze działanie AQ na wątrobę oraz słabsze dowody (niejednoznaczne wyniki) w przypadku tarczycy.

Eksperti Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC), (2013) oceniający wyniki badań NTP (2005) stwierdzili, że obserwowane zmiany nowotworowe (guzy nerek i pęcherza moczowego oraz hepatoblastoma) są rzadkimi nowotworami spontanicznie występującymi u zwierząt doświadczalnych, dlatego ich obecność u szczurów (szczególnie u samic) można uznać za wyraźny dowód działania rakotwórczego antrachinonu.

Jakościowa ocena działania rakotwórczego

Po analizie dostępnych danych literaturowych eksperci IARC uznali, że nie ma wystarczających dowodów na działanie rakotwórcze antrachinonu u ludzi, natomiast istnieją wystarczające dowody na takie działanie na zwierzęta (IARC 2013). Antrachinon zaliczono zatem do grupy 2B (czynnik przypuszczalnie rakotwórczy dla ludzi, dla którego istnieje niewystarczający dowód działania rakotwórczego dla ludzi lub brak jest danych dotyczących ludzi, ale istnieje wystarczający dowód rakotwórczości u zwierząt laboratoryjnych), (IARC 2013).

W Unii Europejskiej zgodnie z klasyfikacją CLP antrachinon zaliczono do kategorii Carc. 1B (substancja, która ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym klasyfikacja opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach) z przypisem „H350: Może powodować raka”.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnej literaturze trudno znaleźć dane na temat badań rozwojowych lub toksyczności reprodukcyjnej dla antrachinonu wykonanych zgodnie z wymogami OECD. Jednak niektóre informacje dotyczące tych zagadnień są dostępne w badaniu NTP (2005). Pod koniec 14-tygodniowego eksperymentu na szczurach ($n = 10$ /grupę) i myszach ($n = 10$ /grupę) pobrano próbki spermy od wszystkich samców szczurów i myszy, które otrzymywały AQ w paszy w trzech najwyższych (spośród wszystkich pięciu) stężeniach: 7500 ppm, 15 000 ppm lub 30 000 ppm, co odpowiadało dawkom: 555 mg/kg mc./dzień, 1130 mg/kg mc./dzień lub 2350 mg/kg mc./dzień dla szczurów oraz: 1050 mg/kg mc./dzień, 2150 mg/kg mc./dzień lub 4300 mg/kg mc./dzień dla myszy. Oceniano następujące parametry: liczba główek plemników na jądro i na gram jądra, liczba plemników oraz ich ruchliwość i stężenie plemników w najądrzu. Wśród tych parametrów zarówno u samców szczurów, jak i u myszy nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w porównaniu z grupą kontrolną. Zanotowano jedynie zwiększenie (o $5 \div 6\%$) masy jąder u samców szczurów.

Analizy wykonane u samic szczurów wykazały zależne od dawki zmniejszenie masy ciała (o $10 \div 15\%$). Próbkę z pochwy wykorzystano do oceny cytologicznej. Jedyną zaobserwowaną zmianą było istotne statystycznie wydłużenie cyklu rujowego po podawaniu kolejnych dawek antrachinonu

(555 mg/kg mc./dzień, 1130 mg/kg mc./dzień lub 2350 mg/kg mc./dzień, czyli 7500 ppm, 15 000 ppm lub 30 000 ppm w paszy) odpowiednio o: 11%, 10% lub 15% (NTP 2005).

U samic myszy stwierdzono tendencję do wydłużania cyklu rujowego – długość cyklu wynosiła: $4,55 \pm 0,17$ dnia, $4,90 \pm 0,15$ dnia, $5,40 \pm 0,31$ dnia ($p < 0,05$) i $6,15 \pm 0,33$ dnia ($p < 0,01$) odpowiednio: w grupach kontrolnych i po dawkach 7500 ppm, 15 000 ppm i 30 000 ppm (czyli 1260 mg/kg mc./dzień, 2600 mg/kg mc./dzień lub 5300 mg/kg mc./dzień), jednak zmiany te nie były istotne statystycznie. U jednej samicy (z 10) narażonej na dawkę 2600 mg/kg mc./dzień (15 000 ppm w paszy) cykl rujowy wydłużył się trzykrotnie (NTP 2005).

Wpływ antrachinonu na ruchliwość plemników oraz ocenę cytologiczną pochwy przeprowadzono także w badaniu, w którym związek podawano dożołądkowo samcom i samicom szczurów Sprague-Dawley przez 90 dni (Qu i in. 2022), a obserwacje rozszerzono na kolejny miesiąc (okres rekonwalescencji). W doświadczeniu stosowano szeroki zakres dawkowania ($1,36 \div 174,08$ mg/kg mc./dzień), ale ocenę wpływu na rozrodczość ograniczono do najwyższej dawki, czyli 174,08 mg/kg mc./dzień. Mimo to autorzy badań nie stwierdzili zaburzeń (ocenianych m.in. na podstawie ruchliwości plemników u samców oraz czasu trwania okresu rujowego u samic) w rozrodczości u szczurów (Qu i in. 2022).

W dokumentach rejestracyjnych dostępnych na stronie internetowej ECHA (2023) umieszczono ograniczone informacje na temat testu przesiewowego toksyczności reprodukcyjnej/rozwojowej. Doświadczenie wykonano na samcach i samicach ($n = 12$ /grupę) szczurów Sprague-Dawley, którym sondą do żołądka podawano antrachinon w dawkach: 0 mg/kg mc./dzień (grupa kontrolna), 150 mg/kg mc./dzień, 600 mg/kg mc./dzień lub 2400 mg/kg mc./dzień. Związek aplikowano szczurom przez 14 dni przed kojarzeniem oraz samicom do 4. dnia po porodzie. Eksperyment trwał łącznie 8 tygodni. W tym czasie prowadzono obserwacje kliniczne (ze szczególnym uwzględnieniem narządów płciowych), kontrolowano masę ciała, spożycie paszy i wody. U samic badano także cykliczność rui, rozwój płodów i młodych do 4. dnia życia. Po najniższej dawce (150 mg/kg mc./dzień) nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w pokoleniach F0 (rodzice) i F1 (młode). Zaobserwowano jedynie

zmiany barwy moczu u samców i samic (od pomarańczowego do brunatnego). Po narażeniu na antrachinon w dawkach 600 mg/kg mc./dzień stwierdzono także przejściowe obniżenie masy ciała i spożycia paszy w pokoleniu F0 oraz zmniejszenie masy ciała i przeżywalności młodych. U samic zanotowano istotne wydłużenie cyklu rujowego (do 5,6 dnia w porównaniu z 4,4 dnia w grupie kontrolnej). Dawka 2400 mg/kg mc./dzień nie wpłynęła na kojarzenie szczurów, ale zanotowano zmniejszenie aktywności samic, zmiany w żołądku (nadżerki, wrzody) i wątrobie samic. Niewiele płodów przeżyło dawkę najwyższą, choć u tych, które urodziły się żywe, nie stwierdzono zmian makroskopowych. Nie określono wartości NOAEL dla F0.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono innych informacji na temat wpływu antrachinonu na przebieg ciąży.

TOKSYKOKINETYKA

W dostępnej literaturze nie znaleziono informacji na temat wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania antrachinonu (AQ) u ludzi. Dane dotyczące toksykokinetyki pochodzą tylko z doświadczeń wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych.

Wchłanianie

Informacje na temat losów antrachinonu w organizmie zwierząt są ograniczone. W badaniach przeprowadzonych na szczurach, którym AQ podawano dożołądkowo, wykazano, że jest on prawie całkowicie wchłaniany (Bayer AG 1983; 1985). Doświadczenia wykonane przez NTP (2005) wskazują jednak na powolne i niecałkowite wchłanianie związku podawanego tą drogą szczurom i myszom.

W ramach badań NTP (2005) przeprowadzonych na szczurach i myszach po jednorazowej ekspozycji określono parametry toksykokinetyczne. Doświadczenia wykonano po podaniu dożylnym [^{14}C]-antrachinonu (2 mg/kg mc. dla szczurów i 4 mg/kg mc. dla myszy), (tab. 14). Maksymalne stężenie związku we krwi zaobserwowano po 2 min (T_{max}). Biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu u myszy wynosił 4 h, a u szczurów – $10 \div 12$ h.

W doświadczeniach, w których antrachinon podawano dożołądkowo, zastosowano trzy poziomy dawkowania (tab. 14). U szczurów wartości maksymalnego stężenia (C_{max}) oraz pola powierzchni pod

Tabela 14. Parametry toksykokinetyczne po jednorazowym dożylnym i dożołądkowym podaniu [¹⁴C]-antrachinonu szczurom i myszom (NTP 2005)

Table 14. Toxicokinetic parameters following single intravenous and intragastric administration of [¹⁴C]-anthraquinone to rats and mice (NTP 2005)

Gatunek i szczepek zwierząt	Dawka, mg/kg mc.	Parametry toksykokinetyczne					
		C_{max} , µg/ml	T_{max}	$t_{1/2}$, h	AUC, µg/ml · min		
Jednorazowe dożylné podanie [¹⁴ C]-antrachinonu							
		♂	♀	♂, ♀	♂, ♀	♂	♀
Szczury F344/N, n = 14 (♂, ♀)	2	2,88±1,12	3,32±1,76	2 min	10 ÷ 12	1,29	1,10
Myszy B6C3F1, ♂, ♀	4	2,73±1,16	3,44±0,54	2 min	4	3,45	2,16
Jednorazowe dożołądkowe podanie [¹⁴ C]-antrachinonu							
		♂	♀	♂, ♀	♂, ♀	♂	♀
Szczury F344/N, n = 14 (♂, ♀)	40	0,26±0,02	0,25±0,05	8 h	12	3,54	3,73
	100	0,70±0,02	0,77±0,14	12 h	nb.	10,7	12,3
	400	2,63±0,28	3,08±0,75	18 h	nb.	42,7	51,2
Myszy B6C3F1, ♂, ♀	80	0,68±0,17	0,71±0,06	4 h	4 ÷ 6 (♂)	3,67	3,37
	200	2,11±0,58	1,59±0,15	4 h	4 ÷ 6	9,98	7,91
	800	3,47±1,07	2,63±1,23	4 h	4 ÷ 6	21,9	15,7

Objaśnienia:
♂ – samiec.
♀ – samica.
AUC– pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia w czasie.
 C_{max} – maksymalne stężenie w osoczu.
 n – liczebność zwierząt w grupie.
nb. – nie badano.
 T_{max} – czas osiągnięcia stężenia maksymalnego.
 $t_{1/2}$ – biologiczny okres półtrwania.

krzywą zmian stężenia związku w czasie (AUC) zwiększały się proporcjonalnie do dawki. Obserwowano je po różnym czasie: po dawce najniższej po 8 h, a po najwyższej – po 18 h. U myszy osiągnięcie stężenia maksymalnego (T_{max}) występowało po wszystkich dawkach w tym samym czasie – po 4 h. Biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) AQ w osoczu zwierząt wynosił u myszy 4 ÷ 6 h, a u szczurów wyznaczono go tylko dla najniższej dawki (40 mg/kg mc.) i wynosił on 12 h (tab. 14).

Autorzy badań NTP (2005) na podstawie uzyskanych wyników uznali, że przemiany AQ w organizmie zwierząt przebiegały wg modelu dwukompartamentowego, zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu.

Rozmieszczenie

Grupa robocza RAC ECHA rozpatrująca propozycję dotyczącą zharmonizowanej klasyfikacji i oznakowania AQ (CLH Report 2015) wskazuje, że po wchłonięciu substancja jest dystrybuowana do

różnych tkanek. Ze względu na lipofilny charakter związku osiągał on wysokie stężenia w tkance tłuszczowej, choć nie stwierdzono bioakumulacji. Badania wykonane przez Bayer (Bayer AG 1983) wykazały, że najwyższe stężenia związku występowały w wątrobie i nerkach. Po 48 h od jednorazowego podania dożołądkowego AQ szczurom w dawce 1 mg/kg mc. zanotowano u samic już tylko 0,47% dawki w wątrobie i 0,55% w nerkach, a u samców – 0,44% w wątrobie i 0,29% w nerkach.

Metabolizm

Pierwsze informacje o metabolitach wykrywanych w próbkach moczu uzyskanych od szczurów narażonych dożołądkowo na antrachinon wykazały obecność hydroksylowych pochodnych związku: 1-hydroksyantrachinonu (1-OH-AQ) oraz 2-hydroksyantrachinonu (2-OH-AQ), (Sato i in. 1956). W moczu samców szczurów Chester-Beatty eksponowanych przez 4 dni na antrachinon (dieta o 5-procentowej zawartości antrachinonu)

zidentyfikowano również siarczanowe i glukuronidowe koniugaty 2-hydroksyantrachinonu, 9,10-dihydroksyantracenu i 2,9,10-trihydroksyantracenu (Sims 1964), (tab. 15).

W badaniach wykonanych przez firmę Bayer (Bayer AG 1985) stwierdzono, że około 25% podanej dawki [¹⁴C]-antrachinonu ulegało metabolizmowi, a głównymi metabolitami były 2-OH-AQ (który stanowił 20% całkowitej ilości znacznika izotopowego w moczu i 4% w kale) oraz 1-OH-AQ.

W kompleksowych badaniach antrachinonu wykonanych przez NTP (2005) w moczu szczurów i myszy, którym związek podawano jednorazowo dożylnie i/lub dożołądkowo, wykryto (metodą HPLC) 11 metabolitów, jednak za najważniejsze uznano hydroksylowe pochodne: 1-OH-AQ i 2-OH-AQ.

Wydalenie

W dokumentacji NTP (2005) opisano dane mówiące, że większość substancji znakowanej izotopowo została wyeliminowana z kałem i moczem w ciągu 48 h od podania. Ponad 95% podanej dawki było metabolizowane i eliminowane wraz z żółcią/kałem

i moczem w ciągu 96 h (przy wszystkich poziomach stosowanych dawek).

Według firmy Bayer (Bayer AG 1983) 90 ÷ 95% dawki podanej dożołądkowo i dożylnie zostało wydalone w ciągu 48 h, przy czym 55 ÷ 59% znajdowało się w kale, a 33 ÷ 37% w moczu. Późniejsze badania, w których AQ podawano szczurom jednorazowo dożołądkowo w dawce 5 mg/kg mc., potwierdziły, że w ciągu 48 h z kałem wydzieliło się 60%, a z moczem – 40% dawki związku. Wyniki te wskazują, że żółć (trafiająca do kału) stanowi ważną drogę wydalania AQ (Bayer AG 1985).

Podsumowanie

Antrachinon jest wchłaniany w przewodzie pokarmowym (głównie w jelitach) i ulega dystrybucji w całym organizmie, najwyższe stężenia osiągając w wątrobie, nerkach i tkance tłuszczowej (jednak bez oznak bioakumulacji). Zidentyfikowano dwa główne metabolity: 1-hydroksyantrachinon i 2-hydroksyantrachinon oraz ich koniugaty siarczanowe i glukuronidowe. Są one wydalone głównie z żółcią/kałem, nieco mniej z moczem.

Tabela 15. Podsumowanie badań toksykokinetycznych 9,10-[¹⁴C]-antrachinonu na zwierzętach laboratoryjnych
Table 15. Summary of toxicokinetic studies of 9,10-[¹⁴C]-anthraquinone in laboratory animals

Warunki narażenia	Wynik	Piśmiennictwo
Szczury, 100 mg (dieta), analiza moczu	identyfikacja w moczu 1-hydroksyantrachinonu (1-OH-AQ) i 2-hydroksyantrachinonu (2-OH-AQ)	Sato i in. 1956
Szczury Chester-Beatty (n = 4), dieta zawierająca 5% (w/w), przez 4 dni, analiza moczu	w połączonych próbkach moczu zidentyfikowano siarczanowe i glukuronidowe koniugaty: 2-hydroksyantrachinonu, 9,10-dihydroksyantracenu i 2,9,10-trihydroksyantracenu	Sims 1964
Szczury Mura SPRA (SPF 68 Han), ♂, dawki: 0,1; 1, 3 mg/kg mc., droga narażenia: dożylna i dożołądkowa	- prawie całkowite wchłanianie i dystrybucja w całym organizmie (najwyższe stężenia w wątrobie i nerkach), - 90 ÷ 95% podanej dawki wydalone z moczem i kałem w ciągu 48 h, - brak identyfikacji metabolitów	Bayer AG 1983
Szczury Sprague-Dawley, jednorazowa dawka: 5 mg/kg mc., analiza metabolitów w moczu i kale do 48 h po podaniu	zidentyfikowane metabolity: 1-OH-AQ, 2-OH-AQ	Bayer AG 1985
Szczury Fischer 344/N, dawka dożylna 2 mg/kg mc., dawki dożołądkowe: 40, 100 lub 400 mg/kg mc.; myszy B6C3F1, dawka dożylna 4 mg/kg mc., dawki dożołądkowe: 80, 200 lub 800 mg/kg mc.	- AQ wchłaniany z przewodu pokarmowego i rozmieszczany w tkankach, - brak bioakumulacji, - większość dawki eliminowana z kałem i moczem w ciągu 24 h, - 96 h po podaniu mniej niż 5% dawki pozostało w tkankach, w moczu zidentyfikowano metabolity: 1-OH-AQ, 2-OH-AQ	NTP 2005

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Longo i in. (2000) oceniali indukcję niektórych enzymów zaangażowanych w metabolizm ksenobiotyków w wątrobie i jelicie cienkim u szczurów po dożołądkowym podaniu 100 mg AQ/kg mc. przez 3 dni. Stwierdzono, że związek ten indukuje aktywność zarówno CYP1A2, jak i CYP2B, natomiast nie wpływa na aktywność CYP1A1. Mechanizm, w którym enzymy wątrobowe są indukowane przez antrachinon i niektóre związki pokrewne (chiny), nie jest do końca wyjaśniony. Antrachinon nie indukował CYP1A2 ani CYP2B w błonie śluzowej jelita cienkiego szczurów (Longo i in. 2000).

Badanie aktywności cytochromów przeprowadzono także po 32-dniowym narażeniu szczurów F344/N drogą pokarmową na antrachinon w paszy (w trzech stężeniach: 469 ppm, 938 ppm lub 3750 ppm). Wykazano wzrost aktywności CYP1A1 (około $2,7 \div 3$ -krotny u samców i $1,5 \div 2$ -krotny u samic) oraz CYP2B1 ($40 \div 80$ -krotny u samców i $14 \div 48$ -krotny u samic) w wątrobie zwierząt. Zmianom tym towarzyszyła nasilona proliferacja, która mogła wpłynąć na zwiększenie ryzyka powstania nowotworów, co obserwowano po narażeniu dwuletnim. Pomimo wysokiej aktywności cytochromu CYP2B1 dane toksykokinetyczne sugerują, że antrachinon jest metabolizowany powoli i nie jest autoinduktorem (NTP 2005).

Wytyczne dotyczące oceny ryzyka rakotwórczego (EPA 2011) wskazują bardzo ogólnie na możliwe mechanizmy działania toksycznego antrachinonów, podkreślając ich działanie na równowagę redoks, reakcję z grupami sulfhydryłowymi (-SH) enzymów, efekty mutagenne, antyapoptotyczne, cytotoksyczne oraz zahamowanie funkcji układu odpornościowego.

Mori i in. (1990) wskazują, że 1-hydroksyantrachinon – metabolit antrachinonu – może być odpowiedzialny za nowotwory wątroby u szczurów narażonych przewlekle.

Działanie mutagenne 1-hydroksyantrachinonu na szczepach *Salmonella* Typhimurium TA1537 stwierdzono po aktywacji metabolicznej (Butterworth i in. 2004). 2-Hydroksyantrachinon powodował dodatnie wyniki w teście Ames na *Salmonella* Typhimurium TA98 (z aktywacją i bez aktywacji), ale negatywne na szczepie TA100 (po aktywacji), (Butterworth i in. 2004; Tikkanen i in. 1983).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnej literaturze brakuje informacji o działaniu łącznym antrachinonu i innych substancji chemicznych. Trudne do interpretacji są dane opublikowane przez IFA (2022), opisujące przypadek pracownika narażonego na antrachinon z innymi związkami (bliżej niesprecyzowanymi), u którego stwierdzono przebarwienia skóry twarzy, szyi i karku. Nie zanotowano działania fototoksycznego po narażeniu na światło ultrafioletowe.

Dane na temat działania łącznego antrachinonu z innymi związkami chemicznymi zamieszczono w podrozdziale „Badania epidemiologiczne” (w rozdziale „Działanie toksyczne u ludzi”). Wszystkie informacje tam zawarte mówią o narażeniu na szereg (nawet kilkadziesiąt) różnych substancji wykorzystywanych w czasie produkcji barwników i żywic. W żadnym przypadku nie odnotowano jednak ilościowych danych dotyczących ekspozycji ani nie udowodniono wpływu ewentualnie występujących interakcji na toksyczność antrachinonu.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane na temat zależności skutków toksycznego działania antrachinonu (AQ) od podanej dawki pochodzą z doświadczeń, w których związek podawano w okresie $14 \div 28$ dni (tab. 6), 3 miesiące (tab. 7) lub 2 lat (tab. 9, 10 i 13) drogą pokarmową (sondą do żołądka lub w paszy).

W badaniach krótkoterminowych (czas podawania $14 \div 28$ dni) wykonanych na szczurach stosowano podobny zakres dawkowania – $2 \div 250$ mg/kg mc./dzień (Bayer AG 1976; Dodd i in. 2013), (tab. 6). W doświadczeniach, w których AQ podawano sondą do żołądka przez 28 dni, udało się ustalić NOAEL na poziomie 2 mg/kg mc./dzień oraz LOAEL równy 10 mg/kg mc./dzień (tab. 16) – stwierdzono wtedy zwiększenie względnej masy wątroby (powiększenie hepatocytów) i śledziony oraz zmiany (przekrwienie) w śledzionie (Bayer AG 1976). Zwiększenie dawek ($20 \div 250$ mg/kg mc./dzień) nasilało te zmiany, a dodatkowo obserwowano także zmniejszenie masy ciała, zmiany morfometryczne narządów (nerek, tarczycy, serca, jąder, jajników). Powiększenie hepatocytów (po dawkach 50 mg/kg mc./dzień i 250 mg/kg mc./dzień) uznano

za efekt adaptacyjny. W doświadczeniu tym stwierdzono, że samice są bardziej wrażliwe na toksyczne działanie antrachinonu niż samce (Bayer AG 1976), (tab. 6).

U samic szczurów, które w paszy otrzymywały antrachinon w stężeniach $50 \div 3750$ ppm (czyli $3,2 \div 241$ mg/kg mc./dzień), przy wszystkich poziomach narażenia obserwowano skutki działania – nie udało się zatem zaproponować wartości NOAEL (tab. 16), (Dodd i in. 2013). U zwierząt zanotowano m.in. zależne od dawki zwiększenie względnej masy wątroby. Zwiększona była także masa nerek, śledziony (po dawkach $\geq 19,2$ mg/kg mc./dzień, czyli ≥ 150 ppm w paszy) oraz pęcherza moczowego (po najwyższej dawce 241 mg/kg mc./dzień, czyli 3750 ppm w paszy). W badaniach biochemicznych zaobserwowano także zmiany świadczące o zaburzeniu czynności wątroby (wzrost aktywności AST) i nerek (zmiany poziomu azotu mocznikowego we krwi), (Dodd i in. 2013), (tab. 6).

W najstarszych badaniach toksyczności podprzewlekłej antrachinonu stosowano trzy poziomy dawkowania, różniące się między sobą 10-krotnie (tab. 7), (Bayer AG 1979). Samicom i samcom szczurów podawano wtedy AQ w paszy w stężeniach 15 ppm, 150 ppm lub 1500 ppm (czyli $1,36/1,79$ mg/kg mc./dzień, $12,58/16,79$ mg/kg mc./dzień lub $126,25/175,21$ mg/kg mc./dzień dla samców/samic). Za NOAEL przyjęto najniższą dawkę, a za LOAEL – stężenie 150 ppm w paszy, przy którym zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, zwiększenie względnej masy wątroby, zaburzenia hematologiczne i wzrost poziomu cholesterolu. Zwiększenie dawki AQ spowodowało nasilenie zmian (Bayer AG 1979), (tab. 7).

Podobne poziomy dawkowania antrachinonu u szczurów ($1,36 \div 174,08$ mg/kg mc./dzień) zastosowano w innym 90-dniowym doświadczeniu (Qu i in. 2022). Za wartość NOAEL przyjęto $1,36$ mg/kg mc./dzień, a za LOAEL – $5,55$ mg/kg mc./dzień (tab. 16), przy którym zaobserwowano zmiany hematologiczne i histopatologiczne w nerkach (tab. 7), (Qu i in. 2022). Zwiększenie poziomów narażenia poszerzało skalę zmian hematologicznych, powodowało zwiększenie względnych mas wątroby, nerek i śledziony oraz zmniejszenie masy tarczycy i zaburzenia w poziomach hormonów tarczycy (po najwyższej dawce). Większość tych efektów ustępowała w ciągu 28 dni od zakończenia narażenia (Qu i in. 2022), (tab. 7).

Wyniki doświadczenia, w którym samicom (płeć bardziej wrażliwa na AQ) szczurów podawano antrachinon w paszy przez 13 tygodni, wskazują, że już po najniższej dawce $3,2$ mg/kg mc./dzień (50 ppm) zanotowano zwiększenie względnej masy śledziony oraz proliferację komórek krwiotwórczych w śledzionie (tab. 7). Jednak autorzy badań (Dodd i in. 2013) za wartość NOAEL przyjęli $31,3$ mg/kg mc./dzień (469 ppm w paszy), argumentując to brakiem zmian histopatologicznych w wątrobie, którą uważali za narząd krytyczny. Po dawkach $\geq 59,7$ mg/kg mc./dzień (≥ 938 ppm w paszy) stwierdzono zależne od poziomu narażenia zmiany morfometryczne (zwiększenie mas wątroby, nerek, śledziony i pęcherza moczowego) oraz histopatologiczne (m.in. proliferacyjne w wątrobie, nerkach i śledzionie), (Dodd i in. 2013), (tab. 7).

Najwięcej informacji o toksyczności antrachinonu pochodzi z podprzewlekłych i przewlekłych eksperymentów wykonanych przez NTP (2005) na szczurach i myszach. W doświadczeniach podprzewlekłych zastosowano jednak bardzo wysokie poziomy narażenia: $1875 \div 30\,000$ ppm w paszy, co u szczurów odpowiadało dawkom $135 \div 2350$ mg/kg mc./dzień, a u myszy $250/300 \div 4300/5300$ mg/kg mc./dzień dla samców/samic (tab. 7). W badaniach nie udało się wyznaczyć wartości NOAEL, a za LOAEL przyjęto najniższe ze stosowanych dawek (tab. 16). U szczurów zaobserwowano po nich zwiększenie względnej masy wątroby oraz zmiany hematologiczne (niedokrwistość, nasilenie erytropoezy jako odpowiedź organizmu na niedokrwistość), biochemiczne, morfometryczne. Zmiany te nasilały się po wyższych dawkach. U myszy, które otrzymywały antrachinon w paszy w takich samych stężeniach jak szczury ($1875 \div 30\,000$ ppm), zanotowano zmiany hematologiczne i morfometryczne, ale słabiej zaznaczone niż u szczurów (NTP 2005), (tab. 7).

Po przewlekłym narażeniu szczurów na antrachinon w paszy zastosowano niższe stężenia związku w paszy niż w doświadczeniu 14-tygodniowym – wynosiły one $469 \div 3750$ ppm, czyli $20/25 \div 180/200$ mg/kg mc./dzień dla samców/samic (NTP 2005), (tab. 9). Analizy ograniczono jednak tylko do badań morfometrycznych i histopatologicznych. Za wartość LOAEL przyjęto dawkę najniższą, po której obserwowano zmiany nienowotworowe (m.in. zmiany przerostowe w wątrobie, śledzionie u samców i samic, a u samic także w nerkach)

Tabela 16. Wartości NOAEL i LOAEL wyznaczone po podaniu dożołądkowym lub narażeniu inhalacyjnym (na podstawie piśmiennictwa)
Table 16. NOAEL and LOAEL values after intragastric administration or inhalation exposure (based on literature)

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Narażenie	NOAEL, mg/kg mc./dzień	LOAEL		Piśmiennictwo
				LOAEL, mg/kg mc./dzień	objawy działania toksycznego dla LOAEL	
Szczury Wistar, ♂	7 dni	sondą do żołądka	250	1000	↑ względnej masy wątroby, lekka niedokrwistość	ICI Ltd. 1990
Szczury F344, ♀	14 dni (w paszy)	w paszy [ppm]	–	3,2 [50 ppm]	↑ względnej masy śledziony	Dodd i in. 2013
Szczury Wistar, ♂, ♀	28 dni	sondą do żołądka	2	10	↑ względnej masy wątroby i śledziony, zmiany w śledzionie (przekrwienie)	Bayer AG 1976
Szczury Wistar, ♂, ♀	3 miesiące	w paszy [ppm]	1,36 (♂) 1,79 (♀) [15 ppm]	12,58 (♂) 16,79 (♀) [150 ppm]	↓ przyrostu masy ciała i spożycia paszy; ↑ względnej masy wątroby; zaburzenia hematologiczne (RCB ↓, RET ↑); ↑ poziomu cholesterolu	Bayer AG 1979
Szczury Wistar, ♂, ♀	90 dni	sondą do żołądka	–	50	zmiany hematologiczne (↓ RCB, Hct, Hb, ↑ APTT), biochemiczne (↓ poziomu AST, T-Bil, mocznika, ↑ poziomu białka całkowitego, ALB, cholesterolu całkowitego), biometryczne (↑ masy wątroby, nerek i śledziony) oraz nierakotwórcze zmiany histopatologiczne	Raport czeski 2018
Szczury SD, ♂, ♀	90 dni	sondą do żołądka	1,36	5,44	zmiany hematologiczne (RET ↑, PLT ↓); zmiany biochemiczne (↑ poziomu glukozy, ↓ T4 we krwi); zmiany histopatologiczne w nerkach; wszystkie zmiany bardziej nasilone u samic	Qui i in. 2022
Szczury F344, ♀	13 tygodni	w paszy [ppm]	–	3,2 [50 ppm]	↑ względnej masy śledziony; proliferacja komórek krwiotwórczych w śledzionie; krople hialiny w nerce	Dodd i in. 2013
			31,3 [469 ppm]	59,7 [938 ppm]	wg autorów publikacji: ↑ względnej masy narządów, zmiany histopatologiczne w wątrobie	
Szczury F344/N, ♂, ♀	14 tygodni	w paszy [ppm]	–	135 [1875 ppm]	↑ względnej masy wątroby i nerek; zmiany hematologiczne (niedokrwistość, erytropoeza); ↑ AST, ↑ BUN, ↑ kreatyniny w surowicy; zmiany histopatologiczne w wątrobie, nerkach i śledzionie	NTP 2005
Myszy B6C3F ₁ , ♂, ♀	14 tygodni	w paszy [ppm]	–	250 (♂) 300 (♀) [1875 ppm]	↑ masy wątroby; zmiany hematologiczne (niedokrwistość, erytropoeza); zmiany w śledzionie; zmiany słabiej zaznaczone niż u szczurów	NTP 2005
Szczury	4 miesiące, 5 ÷ 6 h/dzień	inhalacja pyłu	5,2 mg/m ³	12,2 mg/m ³	↓ masy ciała; zmiany hematologiczne (niedokrwistość); zmiany w układzie oddechowym (ustępowały w ciągu miesiąca)	Volodchenko i in. 1971
Szczury F344/N, ♂, ♀	105 tygodni	w paszy [ppm]	–	20 (♂) 25 (♀) [469 ppm]	zmiany nienowotworowe w wątrobie (przerost komórek w centralnej strefie zrazików), śledzionie, a u samic także w nerkach (nefropatia, przerost komórek kanalików nerkowych) i szpiku kostnym; gruczolaki lub raki kanalików nerkowych u samic	NTP 2005
Myszy B6C3F ₁ , ♂, ♀	105 tygodni	w paszy [ppm]	–	90 (♂) 80 (♀) [833 ppm]	zmiany nienowotworowe w wątrobie (przerost komórek centralnej strefy zrazików) i pęcherzu moczowym; gruczolak/rak wątrobowokomórkowy/hepatoblastoma u samców; gruczolak lub rak wątrobowokomórkowy u samic	NTP 2005

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

↑ – zwiększenie.

↓ – zmniejszenie.

ALB – albuminy w surowicy.

AST – aminotransferaza asparaginianowa.

ATPP – czas kaolinowo-kefalinowy.

BUN – azot mocznikowy w surowicy.

Hb – hemoglobina.

Hct – hematokryt.

PLT – liczba płytek krwi.

RCB – liczba erytrocytów.

RET – liczba retikulocytów.

T4 – tyroksyna.

T-Bil – bilirubina całkowita.

oraz nowotworowe u samic (gruczołaki lub raki kanalików nerkowych). U myszy w doświadczeniu dwuletnim stosowano wyższe niż u szczurów stężenia AQ w paszy ($833 \div 7500$ ppm, czyli $90/80 \div 825/745$ mg/kg mc./dzień dla samców/samic). Obserwowane zmiany byłyby jednak słabsze niż u szczurów. U myszy po najniższej z zastosowanych dawek – przyjętej za LOAEL (tab. 16) – zanotowano zmiany nie nowotworowe (przerostowe) w wątrobie i pęcherzu moczowym oraz nowotwory wątroby (NTP 2005).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Do tej pory w nie ustalono wartości normatywnych (odpowiedników polskich NDS, NDSC, DSB) dla narażenia zawodowego na antrachinon (AQ). Jedynie na Łotwie wprowadzono wartość 5 mg/m^3 jako najwyższe dopuszczalne stężenie, ale dotyczy ono barwników z antrachinonem i ftalocyjaniną (IFA 2023). Nie udało się ustalić, na jakiej podstawie przyjęto tę wartość.

Inne wartości normatywne i ich podstawy

Na stronie internetowej ECHA (2023) można znaleźć informacje na temat wartości DNEL (pochodny poziom niepowodujący zmian). Obliczenia dotyczące narażenia inhalacyjnego wykonano, wychodząc z tych samych danych literaturowych (Volodchenko i in. 1971), które eksperci EPA (2011) i CLH (CLH Report 2015) uznali za problematyczne do wykorzystania w ocenie z powodu braku dostępności pełnych informacji zamieszczonych w czasopiśmie rosyjskojęzycznym. Mimo to ECHA (2023) podaje kilka wariantów wartości DNEL, wychodząc z poziomu NOAEC = $5,2 \text{ mg/m}^3$ (Volodchenko i in. 1971). Wartości DNEL wynoszą wtedy:

- $0,13 \text{ mg/m}^3$ – dla przewlekłego narażenia zawodowego drogą inhalacyjną;
- $0,52 \text{ mg/m}^3$ – dla krótkoterminowego narażenia drogą inhalacyjną;
- $0,052 \text{ mg/m}^3$ – dla narażenia populacji generalnej drogą inhalacyjną.

Na stronie internetowej ECHA (2023) zamieszczono także wartości DNEL dla narażenia drogą pokarmową i przez skórę – nie podano jednak źródeł wartości LOAEL ($50 \text{ mg/kg mc./dzień}$, wielokrotne narażenie zwierząt laboratoryjnych drogą pokarmową) zastosowanych do obliczeń. Wartości DNEL wg ECHA (2023) mogą wynosić wtedy:

- $1,25 \text{ mg/kg mc./dzień}$ – dla narażenia zawodowego przez skórę;
- $0,208 \text{ mg/kg mc./dzień}$ – dla narażenia populacji generalnej przez skórę;
- $0,208 \text{ mg/kg mc./dzień}$ – dla narażenia populacji generalnej drogą pokarmową.

W karcie charakterystyki firmy ROTH (ROTH 2022) znaleziono informacje sugerujące, że narażenie na antrachinon można potraktować w warunkach zawodowych w sposób porównywalny do narażenia na pyły. Wtedy proponuje się przyjąć za dopuszczalne normatywy stężenia: 10 mg/m^3 – dla frakcji wdychalnej oraz 4 mg/m^3 – dla frakcji respirabilnej.

Wartości DNEL zaproponowane przez ROTH (2022) są znacznie niższe i wynoszą $0,052 \text{ mg/m}^3$ dla przewlekłego i $0,26 \text{ mg/m}^3$ dla krótkotrwałego narażenia w warunkach przemysłowych. DNEL na poziomie $0,014 \text{ mg/kg mc./dzień}$ przyjęto dla przewlekłego narażenia zawodowego przez skórę.

Wartość DNEL zaproponowana w Niemczech (GESTIS 2023), zamieszczona w zbiorczej tabeli „DNEL list of the DGUV”, wynosi $0,052 \text{ mg/m}^3$. Odnośnik umieszczony w tabeli prowadzi do dokumentacji IFA (2022), w której wartości DNEL nie podano. Jednak zamieszczono tam informacje o wartości NOAEC równej $5,2 \text{ mg/m}^3$, której źródłem jest prawdopodobnie publikacja Volodchenki i in. (1971).

W dostępnej literaturze nie znaleziono wartości DMEL (pochodny poziom powodujący minimalne zmiany), jaką można by określić dla związków działających rakotwórczo.

Nieco inne próby wprowadzenia normatywów w narażeniu na antrachinon pochodzą ze Stanów Zjednoczonych. Według danych DOE (Department of Energy USA, 2018, cytowany w bazie danych CAMEO Chemicals, 2023) grupa ds. związanych z zarządzaniem kryzysowym (EMI SIG – Emergency Management Issues Special Interest Group, grupa ds. szczególnych interesów zarządzania kryzysowego) opracowuje „kryteria dotyczące działań w zakresie ochrony ludzi – PAC (Protective

Action Criteria), które są podstawowymi elementami planowania i reagowania na niekontrolowane uwalnianie niebezpiecznych substancji chemicznych”. Według nich określono następujące wartości PAC dla antrachinonu:

- PAC-1 = 12 mg/m³ (łagodne, przejściowe skutki zdrowotne);
- PAC-2 = 130 mg/m³ (nieodwracalne lub inne poważne zagrożenia dla zdrowia, które mogłyby zaszkodzić zdolności podejmowania działań ochronnych);
- PAC-3 = 790 mg/m³ (zagrożające życiu skutki zdrowotne), (DOE 2018).

Wartości PAC odnoszą się jednak do narażenia środowiskowego (w razie awarii lub katastrof) i nie powinny być stosowane jako wytyczne dla pracowników, którzy są narażeni rutynowo na działanie chemikaliów przez dłuższy czas.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Dokumentację przygotowano zgodnie z zaproponowaną przez Komisję Europejską listą substancji zalecanych do naukowego opracowania i/lub weryfikacji normatywów higienicznych w ramach regulacji polityki bezpieczeństwa i higieny pracy (OSH – *Occupational Safety and Health*), (ACSH 2024). Antrachinon znalazł się na liście substancji priorytetowych, które mają być zaproponowane do opracowania propozycji wartości granicznej w Unii Europejskiej na mocy dyrektywy w sprawie substancji rakotwórczych, mutagennych i działających szkodliwie na rozrodczość (CMRD; 2004/37/WE), której najnowszą opinię przyjęto w maju 2024 r. (ACSH 2024).

W 2015 r. eksperci RAC w ECHA na podstawie raportu CLH (2015) zaproponowali zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie antrachinonu, które umieszczono w rozporządzeniu CLP (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008). Uznano, że antrachinon spełnia kryteria klasyfikacji jako substancja rakotwórcza kategorii 1B. Z uwagi na zaklasyfikowanie AQ jako czynnika o działaniu rakotwórczym zgodnie z definicją podaną w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 lipca 2024 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksycznym w środowisku pracy i przypisanie zwrotu rodzaju zagrożenia „H350:

Może powodować raka” antrachinon podlega przepisom ww. rozporządzenia. W 2021 r. pracodawcy po raz pierwszy przekazali do Instytutu Medycyny Pracy, który prowadzi Centralny rejestr danych o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksycznym, wymagane aktem prawnym informacje. Z przekazanych danych wynika, że przy pracach z AQ było zatrudnionych w Polsce ogółem 64 ÷ 78 osób.

Podstawą do zaproponowania wartości NDS dla antrachinonu mogą być wyniki badań podprzewlekłych (Qu i in. 2022) lub przewlekłych (NTP 2005) wykonanych na szczurach. Należy jednak zaznaczyć, że przy ocenie toksyczności przewlekłej najniższe ze stosowanych dawek były prawie 20 razy większe od dawek podawanych podprzewlekłe. Dlatego też w dokumentacji podano przeliczenia wykonane na podstawie wyników zarówno badań przewlekłych (NTP 2005), jak i podprzewlekłych (Qu i in. 2022).

I. Wychodząc z doświadczeń przewlekłych (NTP 2005) można stwierdzić, że bardziej wrażliwym gatunkiem były szczury niż myszy. Więcej zmian w organizmie zanotowano u samic niż u samców. W eksperymencie antrachinon podawano samicom szczurów przez 105 tygodni, dożołądkowo w paszy, w szerokim zakresie stężeń – 469 ÷ 3750 ppm, czyli 25 ÷ 200 mg AQ/kg mc./dzień. Nie udało się wyznaczyć dawki NOAEL, więc najniższą ze stosowanych dawek u samic (25 mg/kg mc./dzień) przyjęto za LOAEL. U zwierząt zaobserwowano wtedy zarówno zmiany nienowotworowe (w wątrobie, nerkach, śledzionie, szpiku kostnym), jak i nowotworowe (nowotwory nerek), (NTP 2005). Wychodząc z tej wartości LOAEL, można obliczyć ekwiwalentne dzienne stężenie dla człowieka (C, w mg/m³) pobrane w ciągu 8 h:

$$C = \frac{\text{dzienna dawka antrachinonu} \cdot W}{V} = \\ = \frac{25 \text{ mg/kg/dzień} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 175 \text{ mg/m}^3$$

gdzie:

W – masa człowieka, 70 kg,

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

Stąd:

$$NDS = \frac{C}{UF \text{ (współczynnik niepewności)}}$$

Współczynniki niepewności:

$A = 2$, różnice wrażliwości osobniczej człowieka (do 2);

$B = 2$, współczynnik związany z różnicami wynikającymi z drogi podania (do 10);

$C = 1$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (do 3);

$D = 3$, współczynnik związany ze stosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL (do 3);

$E = 5$, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutkach odległych – udowodnione działanie rakotwórcze na zwierzęta), (do 5).

$$NDS = \frac{175 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 3 \cdot 5} = \frac{175 \text{ mg/m}^3}{60} = 2,9 \text{ mg/m}^3 \approx 3 \text{ mg/m}^3$$

II. Wychodząc z doświadczeń podprzewlekłych (Qu i in. 2022), w których samicom szczurów podawano przez 90 dni dożołądkowo antrachinon w dawkach $1,36 \div 174,08 \text{ mg/kg mc./dzień}$, stwierdzono, że najniższa z nich nie powodowała żadnych skutków. Dawkę $1,36 \text{ mg/kg mc./dzień}$ przyjęto zatem za NOAEL. Wychodząc z tej wartości, można obliczyć ekwiwalentne stężenie dla człowieka:

$$C = \frac{\text{dzienna dawka antrachinonu} \cdot W}{V} = \frac{1,36 \text{ mg/kg/dzień} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 9,52 \text{ mg/m}^3$$

gdzie:

W – masa człowieka, 70 kg,

V – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3).

Stąd:

$$NDS = \frac{C}{UF (\text{współczynnik niepewności})}$$

Współczynniki niepewności:

$A = 2$, różnice wrażliwości osobniczej człowieka (do 2);

$B = 2$, współczynnik związany z różnicami wynikającymi z drogi podania (do 10);

$C = 2$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (do 3);

$D = 1$, współczynnik związany ze stosowaniem wartości NOAEL;

$E = 5$, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutkach odległych – brak działania rakotwórczego na zwierzęta w narażeniu podprzewlekłym, ale można spodziewać się go po narażeniu przewlekłym), (do 5).

$$NDS = \frac{9,52 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 5} = \frac{9,52 \text{ mg/m}^3}{40} = 0,238 \text{ mg/m}^3$$

III. Wychodząc również z doświadczeń podprzewlekłych (Qu i in. 2022), ale przyjmując do dalszych obliczeń dawkę LOAEL równą $5,44 \text{ mg/kg mc./dzień}$, można obliczyć ekwiwalentne stężenie dla człowieka:

$$C = \frac{\text{dzienna dawka antrachinonu} \cdot W}{V} = \frac{5,44 \text{ mg/kg/dzień} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 38,08 \text{ mg/m}^3$$

gdzie:

W – masa człowieka, 70 kg,

V – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3).

Stąd:

$$NDS = \frac{C}{UF (\text{współczynnik niepewności})}$$

Współczynniki niepewności:

$A = 2$, różnice wrażliwości osobniczej człowieka (do 2);

$B = 2$, współczynnik związany z różnicami wynikającymi z drogi podania (do 10);

$C = 2$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (do 3);

$D = 2$, współczynnik związany ze stosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL (do 3);

$E = 5$, współczynnik modyfikacyjny (brak działania rakotwórczego dla zwierząt w narażeniu podprzewlekłym, ale można spodziewać się go po narażeniu przewlekłym), (do 5).

$$NDS = \frac{38,08 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 5} = \frac{38,08 \text{ mg/m}^3}{80} = 0,476 \text{ mg/m}^3 \approx 0,5 \text{ mg/m}^3$$

Przegląd danych literaturowych wskazuje, że narażenie na antrachinon zarówno w warunkach narażenia zawodowego, jak i środowiskowego może być związane z wdychaniem pyłów (cząstek stałych). Proponuje się przyjąć dla antrachinonu wartość NDS dla frakcji wdychalnej równą 0,5 mg/m³

oraz oznakowanie „Carc. 1B” – działanie rakotwórcze kategorii 1B z adnotacją „H350: Może powodować raka”. Klasyfikacja jest zgodna z wykazem CLP. Brak podstaw do ustalenia wartości NDSch i DSB.

Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

♀	samica	h	godzina
♂	samiec	Hb	hemoglobina
ALB	albumina (ang. <i>albumin</i>)	Hct	hematokryt
ALP	alkaliczne fosforany (ang. <i>alkaline phosphates</i>)	HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein cholesterol</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)	IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. International Agency for Research on Cancer)
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>), dawniej czas kaolinowo-kefalinowy	IUPAC	Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (ang. International Union of Pure and Applied Chemistry)
AQ	antrachinon (ang. <i>anthraquinone</i>)	LC ₅₀	mediana stężenia śmiertelnego (dla 50% osobników)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)	LD ₅₀	mediana dawki śmiertelnej (dla 50% osobników)
AUC	pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia ksenobiotyku w czasie; powierzchnia pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)	LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
BEI	dopuszczalne stężenie biologiczne (ang. <i>biological exposure index</i>) – DSB	LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
BUN	azot mocznikowy we krwi (ang. <i>blood urea nitrogen</i>)	LOAEC	najniższe stężenie, przy którym obserwuje się efekty szkodliwe (ang. <i>lowest observed adverse effect concentration</i>)
CHOL	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)	LOAEL	najniższy poziom, przy którym obserwuje się efekty szkodliwe (ang. <i>lowest observed adverse effect level</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence intervals</i>)	LY	limfocyty (ang. <i>lymphocytes</i>)
CLP	rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania oraz pakowania substancji i mieszanin (ang. <i>Classification, Labelling and Packaging</i>)	MAC	maksymalne akceptowalne stężenie (ang. <i>maximum acceptable concentration</i>)
C _{max}	stężenie maksymalne ksenobiotyku w osoczu/surowicy krwi	mc.	masa ciała
DMEL	pochodny poziom powodujący minimalne zmiany (ang. <i>derived minimal effect level</i>)	MCH	średnia masa hemoglobiny w krwince (ang. <i>mean corpuscular hemoglobin</i>)
DNA	kwas dezoksyrybonukleinowy	MCHC	średnie stężenie hemoglobiny w krwince (ang. <i>mean corpuscular hemoglobin concentration</i>)
DNEL	pochodny poziom niepowodujący zmian (ang. <i>derived no effect level</i>)	MCV	średnia objętość krwinki czerwonej (ang. <i>mean corpuscular volume</i>)
DSB	dopuszczalne stężenie biologiczne	n	liczebność w grupie
ECHA	Europejska Agencja ds. Substancji Chemicznych (ang. European Chemicals Agency)	NAG	N-acetylo-β-D-glukozaminidaza (ang. <i>N-acetyl-β-D-glucosaminidase</i>)
EPA	Agencja Ochrony Środowiska (ang. Environmental Protection Agency)	NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie

NDSch	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe	RCB	liczna erytrocytów (ang. <i>erythrocyte count</i>)
NEUT	neutrofile (ang. <i>neutrophils</i>)	RET	liczba retikulocytów (ang. <i>reticulocyte count</i>)
NIOSH	Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia w Stanach Zjednoczonych (ang. National Institute for Occupational Safety and Health)	RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
NOAEC	najwyższe stężenie, przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych (ang. <i>no observed adverse effect concentration</i>)	SDH	dehydrogenaza sorbitolowa (ang. <i>sorbitol dehydrogenase</i>)
NOAEL	najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych (ang. <i>no observed adverse effect level</i>)	SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (ang. <i>standardised mortality ratio</i>)
OECD	Organizacja Współpracy Ekonomicznej i Rozwoju (ang. Organization for Economic Co-operation and Development)	STEL	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (ang. <i>short term exposure limit</i>)
OEL	dopuszczalna wartość narażenia zawodowego (ang. <i>occupational exposure limits</i>)	$t_{1/2}$	biologiczny okres półtrwania
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)	T3	trijodotyronina (ang. <i>triiodothyronine</i>)
OSH	bezpieczeństwo i higiena pracy (ang. <i>Occupational Safety and Health</i>)	T4	tyroksyna (ang. <i>thyroxine</i>)
PLT	liczba płytek krwi (ang. <i>platelet count</i>)	T-Bil	bilirubina całkowita (ang. <i>total bilirubin</i>)
ppm	części na milion (ang. <i>parts per milion</i>)	TG	trójglicerydy (ang. <i>triglycerides</i>)
PT	czas protrombinowy (ang. <i>protrombin times</i>)	T_{max}	czas osiągnięcia stężenia maksymalnego
		TP	białko całkowite (ang. <i>total protein</i>)
		WWA	wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne

PIŚMIENNICTWO

Anderson D., Styles J.A. (1978). An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens: Appendix II. The bacterial mutation test. Br. J. Cancer. 37(6), 924–930 [cyt. za: CLH Report 2015; EPA 2011].

ACSH, The Advisory Committee on Safety and Health at Work (2024). Opinion on priority chemicals for new or revised occupational exposure limit values under EU OSH legislation Doc.006-24 Adopted on 29/05/2024. Part 1, Table 2 - Priority substances under CMRD: Anthraquinone. European Commission, Directorate - General for Employment, Social Affairs and Inclusion. Working Conditions and Social Dialogue Health and Safety at Work Unit, EU-OSHA. Ballinger K.E., Price R.M. (1996). Canada goose repellency trial at Chestnut Run. Study No. 00112996. Environmental Biocontrol International, Wilmington, DE [cyt. za: NTP 2005].

Ballinger K.E., Gilmore M.K., Price R.W. (1998). Recent developments in the use of flight control to repel birds from airports. Proceedings of the Bird Strike Committee of Canada, October 22-23, 1998, Quebec, Canada [cyt. za: NTP 2005].

Barbone F., Delzell E., Austin H. i in. (1992). A case control study of lung cancer at a dye and resin manufacturing plant. Am. J. Ind. Med. 22(6), 835–849.

Barbone F., Delzell E., Austin H. i in. (1994). Exposure to epichlorohydrin and central nervous system neoplasms at a resin and dye manufacturing plant. Arch. Environ. Health 49(5), 355–358.

Bayer AG (1972). Report No. 3802, December 12 [cyt. za: IUCLID 2000].

Bayer AG (1976). P. Gröning. Anthrachinon, Untersuchungen der subakuten Toxizität an Ratten bei oraler Applikation (4-Wochen-Versuch). Bayer, Bericht-5806. Unpublished [cyt. za: CLH Report 2015; IUCLID 2000; ECHA 2023].

Bayer AG (1979). E. Bomhard, E. Löser, G. Luckhaus. Anthrachinon, Subchronische Toxikologische Untersuchungen an Ratten. Bayer, Bericht-8169. Unpublished [cyt. za: CLH Report 2015; IUCLID 2000; ECHA 2023].

Bayer AG (1982). Report No. 11333, December 15 [cyt. za: IUCLID 2000].

Bayer AG (1983). O. Klein, H. Weber. [9,10-¹⁴C]Anthrachinon (MORKIT®), Biokinetic studies in rats. Bayer, Report No. FM 440 – MR 86119. Unpublished [cyt. za: CLH Report 2015].

Bayer AG (1985). Ecker W. Biotransformation of [9,10-¹⁴C] Anthrachinon by the rat following oral administration. Bayer, Report No. PF 2393 – MR 90595. Unpublished [cyt. za: CLH Report 2015].

- Brandão F.M., Valente A. (1988). Photodermatitis from anthraquinone. Contact Dermatitis 18, 171–172 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Brown J.P., Brown R.J. (1976). Mutagenesis by 9,10-anthraquinone derivatives and related compounds in *Salmonella typhimurium*. Mutat. Res. 40(3), 203–224.
- Butterworth B.E., Mathre O.B., Ballinger K. (2001). The preparation of anthraquinone used in the National Toxicology Program cancer bioassay was contaminated with the mutagen 9-nitroanthracene. Mutagenesis 16(2), 169–177.
- Butterworth B.E., Mathre O.B., Ballinger K.E. i in. (2004). Contamination is a frequent confounding factor in toxicology studies with anthraquinone and related compounds. Int. J. Toxicol. 23(5), 335–344.
- CAMEO Chemicals (2023). Anthraquinone. Chemical datasheet. Report CAMEO Chemicals, NOAA [dostęp: 15.09.2023].
- Centralny rejestr danych o narażeniu na substancje, mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym lub mutagenym w środowisku pracy (2021). Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi [dane niepublikowane].
- Cesarone C.F., Bolognesi C., Santi L. (1982). Evaluation of damage to DNA after in vivo exposure to different classes of chemicals. Arch. Toxicol. 5, 355–359 [cyt. za: CLH Report 2015; IARC 2013].
- CLH Report for anthraquinone (2015). Proposal for harmonised classification and labelling based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance name: anthraquinone. BAuA, Federal Institute for Occupational Safety and Health, Federal Office for Chemicals, Dortmund, Germany.
- CMRD; 2004/37/WE. Dyrektywa 2004/37/WE 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 L 158 z 30.04.2004, s. 50.
- DeLiberto S.T., Werner S.J. (2016). Review of anthraquinone applications for pest management and agricultural crop protection. Pest. Manag. Sci. 72(10), 1813–1825.
- Delzell E., Macaluso M., Cole P. (1989). A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant. J. Occup. Med. 31, 273–278 [cyt. za: CLH Report 2015; IARC 2013].
- Dodd D.E., Layko D.K., Cantwell K.E. i in. (2013). Subchronic toxicity evaluation of anthraquinone in Fisher 344 rats. Int. J. Toxicol. 32(5), 358–367.
- DOE (2018). Department of Energy, USA [cyt. za: CAMEO Chemicals 2023].
- Durant J.L., Busby W.F., Lafleur A.L. i in. (1996). Human cell mutagenicity of oxygenated, nitrated and unsubstituted polycyclic aromatic hydrocarbons associated with urban aerosols. Mutat. Res. 371, 123–157.
- ECHA, European Chemicals Agency (2023). Anthraquinone. [dostęp: 30.08.2023].
- EPA, United States Environmental Protection Agency (2011). Provisional peer-reviewed toxicity values for 9,10-anthraquinone (CASRN 84-65-1). EPA/690/R-11/007F, Final 2-17-2011.
- Estable J.J. (1943). Ophthalmology 31, 837–844 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Gardiner J.S., Walker S.A., MacLean A.J. (1982). A retrospective mortality study of substituted anthraquinone dyestuffs workers. Br. J. Ind. Med. 39(4), 355–360 [cyt. za: EPA 2011; IARC 2013].
- GESTIS (2023). GESTIS DNEL List. Hazardous substances information system of the German Social Accident Insurance. DNEL list of the DGUV (Deutscher Gesetzlicher Unfallversicherung), November 2022. <https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-dnel-liste/index-1.jsp> [dostęp: 26.09.2023].
- Gibson T.L., Smart V.B., Smith L.L. (1978). Non-enzymic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons as mutagens. Mutat. Res. 49, 153–161 [cyt. za: CLH Report 2015; IARC 2013].
- Gibson D.P., Brauninger R., Shaffi H.S. i in. (1997). Induction of micronuclei in Syrian hamster embryo cells: comparison to results in the SHE cell transformation assay for National Toxicology Program test chemicals. Mutat. Res. 392, 61–70 [cyt. za: CLH Report 2015; IARC 2013].
- HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2006). Anthraquinone (CAS No. 84-65-1). National Library of Medicine. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/2074> [dostęp: 4.07.2023].
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2010). Anthraquinone. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK373184/> [cyt. za: IARC 2013].
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2013). Anthraquinone. [W:] IARC Monographs, Vol. 101, 41–70.
- ICI Ltd., Imperial Chemical Industries Limited (1990). Central Toxicology Laboratory. Report CTL/L/2672 [cyt. za: IUCLID 2000].
- ICI Ltd., Imperial Chemical Industries Limited (1991a). Central Toxicology Laboratory. Report CTL/L/3997 [cyt. za: CLH Report 2015; IUCLID 2000].
- ICI Ltd., Imperial Chemical Industries Limited (1991b). Central Toxicology Laboratory. Report CTL/L/3998 [cyt. za: CLH Report 2015; IUCLID 2000].
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2022). IFA GESTIS – Substance Database. 9,10-Anthraquinon. <https://gestis-data.dguv.de/data?name=028300> [dostęp: 15.06.2023].
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2023). (GESTIS International Limit Values

- Dyes: anthraquinone and phthalocyanine. <http://limitvalue.ifa.dguv.de/WsbFarmueliste2.aspx> [dostęp: 22.06.2023].

IUCLID, International Uniform Chemical Information Database (2000). IUCLID Dataset, Anthraquinone (84-65-1). European Chemicals Bureau. Accessed on 3 June 2013.

Kerckaert G.A., Brauning R., LeBoeuf R.A. i in. (1996). Use of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for carcinogenicity prediction of chemicals currently being tested by the National Toxicology Program in rodent bioassays. *Environ. Health Perspect.* 104(Suppl. 5), 1075–1084.

Kimmerle G. (1964). Bayer AG, short report, July 16 [cyt. za: IUCLID 2000].

Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology (1978). [Red.] M. Grayson, D. Eckroth, 3rd ed., 2, 700–707. John Wiley and Sons, New York [cyt. za: NTP 2005].

Krivobok S., Seigle-Murandi F., Steiman R. i in. (1992). Mutagenicity of substituted anthraquinones in the Ames/Salmonella microsome system. *Mutat. Res.* 279, 1–8 [cyt. za: EPA 2011].

Layshock J.A., Wilson G., Anderson K.A. (2010). Ketone and quinone-substituted polycyclic aromatic hydrocarbons in mussel tissue, sediment, urban dust, and diesel particulate matrices. *Environ. Toxicol. Chem.* 29, 2450–2460.

Lazová J. (2010). Anthraquinone. Mutagenicity: in vitro mammalian chromosome aberration test (OECD 473). Testing laboratory: hameln rds a. s., Section of Biological Studies, Horná 36, 90001 Modra, Slovakia. Report no.: 600065110. Owner company: DEZA, a. s., Masarykova 753, 75728 Valašské Meziříčí, Czech Republic. Study number: STUR-00062-MIC. Report date: 2010-04-28 [cyt. za: CLH Report 2015].

Liberman D.F., Fink R.C., Schaefer F.L. i in. (1982). Mutagenicity of anthraquinone and hydroxylated anthraquinones in the Ames/Salmonella microsome system. *Appl. Environ. Microbiol.* 43(6), 1354–1359 [cyt. za: CLH Report 2015; EPA 2011; IARC 2013].

Longo V., Amato G., Salvetti A. i in. (2000). Heterogenous effects of anthraquinones on drug-metabolizing enzymes in the liver and small intestine of rat. *Chem. Biol. Interact.* 126(1), 63–77.

Louch (2008). The potential for migration of anthraquinone from unbleached linerboard. Special Report No. 08–02, TSCA Section 8(e). Submission of test results related to exposure to anthraquinone [cyt. za: IARC 2013].

Malik E.M., Müller C.E. (2016). Anthraquinones as pharmacological tools and drugs. *Med. Res. Rev.* 36(4), 705–748.

Malik M.S., Alsantali R.I., Jassas R.S. i in. (2021). Journey of anthraquinones as anticancer agents: a systematic review of recent literature. *RSC Adv.* 11, 35806–35827. DOI: 10.1039/d1ra05686g.

Mori H. (1989). Genotoxicity in rodent hepatocytes and carcinogenicity of anthraquinones. *Environ. Mol. Mutagen.* 14, 133 [cyt. za: IARC 2013].

Mori H., Yoshimi N., Iwata H. i in. (1990). Carcinogenicity of naturally occurring 1-hydroxyanthraquinone in rats: induction of large bowel, liver and stomach neoplasms. *Carcinogenesis* 11, 799–802.

Nelson K.H., Cietek D.J. (1983). Determination of anthraquinone in pulping liquors by using C-18 cartridges and high-performance liquid-chromatography. *J. Chromatogr. A* 281, 237–244 [cyt. za: IARC 2013].

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1990). National Occupational Exposure Survey 1981–83. Cincinnati: United States Department of Health and Human Services. Available at: [cyt. za: IARC 2013].

NTP, National Toxicology Program (2005). NTP Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of anthraquinone (CAS No. 84–65–1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, Report No.: NTP TR 494, NIH Publication No. 05-3953: 1–358.

Pidemskii E.L., Masenko V.P. (1970). Effect of some anti-inflammatory preparations on the absorption and excretory function of a normal liver and affected by hepatitis. *Tr. Perm. Gos. Med. Inst.* 99, 325–328 [cyt. za: IUCLID 2000].

PubChem (2023). Anthraquinone. <https://pubchem.ncbi.nlm.gov/compound/6780#section=Toxicity> [dostęp: 3.07.2023].

Qu J., Pei L., Wang X. i in. (2022). Acute and subchronic oral toxicity of anthraquinone in Sprague Dawley rats. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health.* 19, 10413. DOI:10.3390/ijerph191610413.

Ramdahl T. (1985). Characterization of polar compounds such as polycyclic aromatic ketones in airpollution including wood smoke. *Environ. Int.* 11, 197–203.

Raport czeski (2018). Anthraquinone – subchronic toxicity oral. Raport dostępny na stronie ECHA: Registration Dossier, Toxicological Information (2023).

ROTH (2022). Anthraquinone. Safety data sheet (karta charakterystyki substancji) 26.05.2022.

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 r.

Sakai M., Yoshida D., Mizusaki S. (1985). Mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons and quinones on *Salmonella typhimurium* TA97. *Mutat. Res.* 156(1–2), 61–67 [cyt. za: CLH Report 2015; EPA 2011].

Salamone M.F., Heddle J.A., Katz M. (1979). The mutagenic activity of thirty polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and oxides in urban airborne particulates. *Environ. Int.* 2, 37–43.

- Sathiakumar N., Delzell E.* (2000). An updated mortality study of workers at a dye and resin manufacturing plant. *J. Occup. Environ. Med.* 42(7), 762–771 [cyt. za: CLH Report 2015; EPA 2011; IARC 2013].
- Sato T., Fukuyama T., Yamada M.* i in. (1956). Metabolism of anthraquinone: I. Isolation of 2hydroxyanthraquinone from urine of rats. *J. Biochem.* 43, 21–24 [cyt. za: IARC 2013].
- Sen S.K., Raut S., Raut S.* (2023). Mycoremediation of anthraquinone dyes from textile industries: a mini-review. *BioTechnologia* 104(1), 85–91.
- Sims P.* (1964). Metabolism of polycyclic compounds: 25. The metabolism of anthracene and some related compounds in rats. *Biochem. J.* 92, 621–631 [cyt. za: CLH Report 2015; IARC 2013].
- The farm chemicals handbook (1987). [Red.] R.T. Meister. Meister Publishing, Co., Willoughby, OH, p. C17 [cyt. za: NTP 2005].
- Thrane K.E., Stray H.* (1986). Organic air pollutants in an aluminum reduction plant. *Sci. Total. Environ.* 53, 111–131 [cyt. za: IARC 2013; HSDB 2006].
- Thyssen J.* (1979). Bayer AG, short report, August 6 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Tikkanen L., Matsushima T., Natori S.* (1983). Mutagenicity of anthraquinones in the Salmonella preincubation test. *Mutat. Res.* 116, 297–304.
- Volodchenko V.A., Gudz Z.A., Timchenko A.N.* (1971). Materialy k obosnovaniju predelno dopustimoy koncentraciji antrachinona v vozduche rabocej zony. [Establishment of maximum permissible concentration of anthraquinone in the air of the working zone]. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 15(2), 58–59 [cyt. za: CLH Report 2015; EPA 2011].
- Volodchenko V.A., Labunskii V.V.* (1972). Biological characteristics of the diaminoanthraquinone and anthraquinone isomers viewed in a comparative aspect. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 16, 44–45 [cyt. za: NTP 2006].
- Voss G.P.* (1981). 9,10-Anthraquinone as an additive in chemical pulping. *Paper Technol. Ind.* 22, 125–130 [cyt. za: NTP 2005].
- Zeiger E., Anderson B., Haworth S.* i in. (1988). Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 11(Suppl. 12), 1–158 [cyt. za: CLH Report 2015; EPA 2011; IARC 2013].

**ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE,
PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA
W NARAŻENIU NA ANTRACHINON – FRAKCJĘ WDYCHALNĄ**

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.
Badania pomocnicze: brak.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.
Badania pomocnicze: brak.
Częstotliwość badań okresowych: 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.

Narządy (układy) krytyczne

Brak narządów (układów) krytycznych podczas pracy w narażeniu na antrachinon.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Brak przeciwwskazań lekarskich do zatrudnienia w narażeniu na antrachinon.

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.