

dr KRYSZYNA SITAREK  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
90-950 Łódź  
ul. św. Teresy 8

# Akrylaldehyd

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 0,05 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: 0,1 mg/m<sup>3</sup>

SK – substancja wchłania się przez skórę

C – substancja o działaniu żrącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.06.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDSCh: 30.10.2002

---

**Słowa kluczowe:** akrylaldehyd, NDS, NDSCh, narażenie zawodowe.

**Key words:** acrylaldehyde, MAC(TWA), MAC(STEL).

Akrylaldehyd jest bezbarwną cieczą o ostrym nieprzyjemnym zapachu. Dobrze rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych. Należy do substancji bardzo toksycznych, wartość LD<sub>50</sub> dla szczurów po podaniu *per os* wynosi 46 mg/kg m.c., a wartość CL<sub>50</sub> wynosi 750 mg/m<sup>3</sup> po 10 min narażenia. Akrylaldehyd jest produktem pośrednim przy otrzymywaniu syntetycznego glicerolu, poliuretanu i żywic poliestrowych, metioniny, leków, herbicydów oraz kwasu akrylowego. Jest to związek o silnym działaniu drażniącym na błony śluzowe. Narażenie ludzi na akrylaldehyd o stężeniu 0,34 mg/m<sup>3</sup> przez 10 min powoduje podrażnienie błon śluzowych, a o stężeniu 0,69 mg/m<sup>3</sup> przez 40 min prowadzi u ludzi do zmniejszenia częstości oddechu, podrażnienia błon śluzowych i podrażnienia skóry szyi. Wartość RD<sub>50</sub> dla myszy wynosi około 2 mg/m<sup>3</sup>, a dla szczurów 13,7 mg/m<sup>3</sup>. Przedłużone narażenie zwierząt na pary akrylaldehydu powoduje rozedmę płuc oraz zapalenie płuc, wątroby i nerek u małych psów i świń morskich.

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie wystarczających danych, aby zaliczyć akrylaldehyd do czynników rakotwórczych dla zwierząt. Istnieją jednak dowody, że jego główny metabolit – aldehyd glicydowy jest rakotwórczy dla zwierząt. Akrylaldehyd jest mutagenny, może tworzyć addukty z makrocząsteczkami, a także indukować wady wrodzone u gryzoni. Związek ten dobrze wchłania się w układzie oddechowym, a wydala się z powietrzem wydychanym.

Uwzględniając silne działanie drażniące akrylaldehydu, proponuje się przyjęcie stężenia 0,05 mg/m<sup>3</sup> za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), a stężenia 0,1 mg/m<sup>3</sup> za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz oznaczenie substancji literami „Sk” i „C”.

---

\*Wartości normatywne akrylaldehydu są zgodne z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

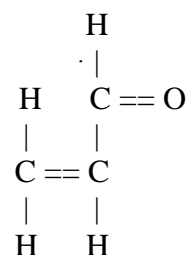
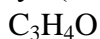
Metoda oznaczania akrylaldehydu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2003, nr 4(38), a także jest zawarta w normie PN-Z-04045-11:1994.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólne informacje charakteryzujące akrylaldehyd (IPCS 1991):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna: akrylaldehyd
- nazwa CAS: acrolein
- numer CAS: 107-02-8
- synonimy: allyl aldehyde, ethylene aldehyde, 2-propenal, prop-2-enal, prop-2-en-1-al
- nazwy handlowe: Acquinite, Aqualin, Aqualine, Biocide, Magnicide-H, NSC 8819, Slimicide i akroleina.

### Właściwości fizykochemiczne

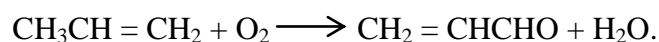
Właściwości fizykochemiczne akrylaldehydu (IPCS 1991; ACGIH 2000; CHEMINFO 2002):

- postać i wygląd: bezbarwna ciecz o ostrym, nieprzyjemnym zapachu
- masa cząsteczkowa: 56,06
- gęstość właściwa: 0,8427 w temp. 20 °C
- względna gęstość par: 1,9 (powietrze = 1)
- temperatura krzepnięcia: - 87 °C
- temperatura wrzenia: 52,7 °C
- temperatura samozapłonu: 220 °C
- prężność par: 28,5 kPa w temp. 20 °C
- temperatura zapłonu: -18 °C (metoda tygła otwartego); -26 °C (metoda tygła zamkniętego)
- granice wybuchowości w powietrzu: dolna 2,8% obj.; górna 31% obj.
- rozpuszczalność: dobrze rozpuszczalny w wodzie, alkoholu etylowym, eterze dietylowym, acetonie i benzenie
- próg wyczuwania zapachu: 0,07 mg/m<sup>3</sup>
- próg identyfikacji zapachu: 0,48 mg/m<sup>3</sup>
- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm ≈ 2,3 mg/m<sup>3</sup>; 1 mg/m<sup>3</sup> ≈ 0,43 ppm w temp. 25 °C.

Klasyfikacja i oznakowanie akrylaldehydu są zgodne z załącznikiem do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674): F; R11;T+; R26;T; R24/25; C; R34;N; R50;F; R11 substancja wysoce łatwo palna. Oznaczenia te informują o tym, że jest to substancja: T+; R26 – bardzo toksyczna w następstwie narażenia inhalacyjnego; T, R24/25 – toksyczna w kontakcie ze skórą i w przypadku spożycia; C, R34 – żrąca, wywołująca oparzenia; N, R50 – niebezpieczna dla środowiska, działająca bardzo toksycznie na organizmy.

### Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (ACGIH 2000; Toxicology... 1990)

Akrylaldehyd otrzymuje się przez utlenianie oleju lnianego lub utlenianie propylenu zgodnie z reakcją:



Akrylaldehyd jest produktem pośrednim przy otrzymywaniu syntetycznego glicerolu, poliuretanu i żywic poliestrowych, metioniny, leków, herbicydów oraz kwasu akrylowego. Głównymi producentami akrylaldehydu są: Stany Zjednoczone, Japonia, Francja i Niemcy.

Ze względu na powszechne stosowanie akrylaldehydu, liczba osób narażonych na ten związek w środowisku pracy jest duża.

W 2000 r. 9 osób było w Polsce zawodowo narażonych na akrylaldehyd o stężeniach większych od obowiązującej wartości NDS równej 0,2 mg/m<sup>3</sup>. Wszystkie te osoby były zatrudnione przy produkcji artykułów spożywczych i napojów oraz w ochronie zdrowia i opiece społecznej na terenie województwa łódzkiego (Dawydzik i in. 2001).

Uważa się, że największe niebezpieczeństwo narażenia zawodowego na akrylaldehyd występuje w czasie spawania zatłuszczonych i zaolejonych kotłów (EPA 1986).

W tabeli 1. zamieszczono wartości stężeń akrylaldehydu stwierdzone na stanowiskach pracy.

**Tabela 1.**

**Stężenia akrylaldehydu na stanowiskach pracy (cyt. za IPCS 1992)**

Rodzaj procesu	Państwo	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>
Produkcja akrylaldehydu i aldehydu metylomarkaptopropionowego	ZSRR	0,10 ÷ 8,2
Produkcja wyposażenia do mikroskopów i cięcie na gorąco folii polietylenowej	USA	0 ÷ 0,07
Spawanie metali pokrytych warstwą antykorozyjną	ZSRR	0,11 ÷ 1,04
Cięcie metali palnikami gazowymi	ZSRR	0,31 ÷ 1,04
Koksownia węglowa	Czechosłowacja	0,002 ÷ 0,55
Koksowania pakowa		0,11 ÷ 0,49
Proces wulkanizacji	ZSRR	0,44 ÷ 1,50
Wytłaczanie olejów spożywczych	ZSRR	2,00 ÷ 10,0
Warsztaty naprawcze silników, spawanie	Dania	0,031 ÷ 0,61

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W dostępnym piśmiennictwie opisano kilka przypadków ostrego, przypadkowego zatrucia ludzi akrylaldehydem. Dwaj młodzi chłopcy, którzy przez ponad 2 h wdychali dym zawierający akrylaldehyd oraz inne związki powstałe w skutek przegrzania patelni, zmarli z powodu ostrej niewydolności oddechowej. Badanie pośmiertne wykazało masywne złuszczenie komórek nabłonkowych oskrzeli. Światło tchawicy i oskrzeli były wypełnione pozostałością martwej tkanki a w płucach stwierdzono liczne zawały (IPCS 1992).

W innym wypadku u zatrudnionego w fabryce chemicznej mężczyzny skóra twarzy i powiek uległy oparzeniu po przypadkowym spryskaniu twarzy ciekłym akrylaldehydem. W ciągu 20 h był hospitalizowany z gorączką, kaszlem, sinicą i ostrymi objawami niewydolności oddechowej. Po 2 miesiącach stwierdzono u niego zaczerwienienie ujścia prawego oskrzela oraz obrzęk z krwawymi wybroczynami w wyższych partiach tchawicy. Po 18 miesiącach wystąpiły objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli i rozedmy (IPCS 1992).

W innym przypadku doszło do zatrucia mężczyzny drogą doustną przez przypadkowe wypicie z sokiem pomarańczowym około 1,5 g akrylaldehydu. U pacjenta stwierdzono: wzrost liczby białych i czerwonych ciałek krwi, ostry, krwotoczny nieżyt żołądka z nadżerkami i owrzodzeniem. Późniejsze badania wykazały regenerację błony śluzowej i powrót do zdrowia (Schielke 1987). Opisano także przypadek zmian zapalnych skóry u 4 kobiet pracujących przy cięciu rurek polietylenowych – wydzielający się przy tym dym zawierał formaldehyd i akrylaldehyd. Obserwowane objawy obejmowały swędzenie i podrażnienie skóry twarzy, szyi i przedramion. Wystąpiły także objawy podrażnienia oczu i górnych dróg oddechowych (Hovding 1969).

Skutki inhalacyjnego narażenia ludzi na akrylaldehyd w warunkach narażenia ostrego przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.**

**Skutki działania par akrylaldehydu u ludzi w następstwie ostrego narażenia inhalacyjnego**

Stężenia, mg/m <sup>3</sup>	Czas narażenia, min	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
0,05		zmiany w aktywności elektrycznej kory mózgowej	<i>Sinkuvene</i> 1970
0,07		wyczuwalny zapach przez większość wrażliwych osób	<i>Sinkuvene</i> 1970
0,13 <sup>a</sup>	5	brak podrażnienia lub średniego stopnia podrażnienia oczu odbierane subiektywnie	<i>Darley</i> i in. 1960
0,21 <sup>b</sup>	5	większa częstość przypadków subiektywnie odbieranego podrażnienia oczu	<i>Weber-Tschopp</i> i in. 1977
0,34 <sup>b</sup>	10	większa częstość przypadków subiektywnie odbieranego podrażnienia błon śluzowych nosa	<i>Weber-Tschopp</i> i in. 1977
0,34 <sup>a</sup>	30	zależna od czasu narażenia większa częstość mrugania	<i>van Eick</i> 1977
0,39 <sup>b</sup>	10	większa częstość subiektywnie odczuwanego podrażnienia	<i>Weber-Tschopp</i> i in. 1977

cd. tab. 2.

Stężenia, mg/m <sup>3</sup>	Czas narażenia, min	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
0,48		identyfikacja zapachu	<i>Leonardos i in. 1969</i>
0,59 <sup>b</sup>	15	większa częstotliwość mrugania	<i>Weber-Tschopp i in. 1977</i>
0,6	10	podwyższona wrażliwość na światło	<i>Plotnikova 1957</i>
0,69 <sup>c</sup>	10	większa częstotliwość mrugania	<i>Weber-Tschopp i in. 1977</i>
0,69 <sup>c</sup>	40	zmniejszenie częstości oddechu, większa częstość subiektywnie odczuwanego podrażnienia błon śluzowych oczu, nosa i skóry szyi	<i>Weber-Tschopp i in. 1977</i>
1	3	nieznaczne podrażnienie spojówek odczuwane subiektywnie	<i>Plotnikova 1957</i>
1	3	podrażnienie błon śluzowych nosa odczuwane jako bolesne pieczenie	<i>Plotnikova 1957</i>
1,1 <sup>a</sup>	5	większa częstość podrażnienia oczu subiektywnie odczuwanego u 19 ÷ 35% badanych	<i>Stephens i in. 1961</i>
1,37 <sup>b</sup>	35	zmniejszenie częstości oddechów	<i>Weber-Tschopp i in. 1977</i>
1,5	3	zmiany rytmu i amplitudy ruchów oddechowych stwierdzone w badaniu pneumograficznym	<i>Plotnikova 1957</i>
1,7	3	zmiana czasu reakcji w badaniu chronaksji oka	<i>Plotnikova 1957</i>
1,88		bardzo silne, odczuwane subiektywnie, podrażnienie wszystkich błon śluzowych, łzawienie po upływie 20 s narażenia	<i>Sim, Pattle 1957</i>
2,80		bardzo silne, odczuwane subiektywnie, podrażnienie wszystkich błon śluzowych, łzawienie po upływie 5 s narażenia	<i>Sim, Pattle 1957</i>
3 <sup>a</sup>	5	odczuwane subiektywnie, podrażnienie oczu w stopniu od umiarkowanego do znacznego	<i>Darley i in. 1960</i>
4	2-3	ostre, odczuwane subiektywnie, podrażnienie spojówek i śluzówki nosa; bolesność w rejonie nosogardła	<i>Plotnikova 1957</i>

a – narażenie ograniczone tylko do oczu; b – narażenie na akrylaldehyd o stężeniach rosnących aż do 1,37 mg/m<sup>3</sup>; c – narażenie o stałym stężeniu.

### Działanie przewlekłe

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

### Badania epidemiologiczne

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

W tabeli 3. podano wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych akrylaldehydu dla zwierząt. Na podstawie tych danych akrylaldehyd należy zaliczyć do substancji toksycznych, jeśli uwzględnić narażenie *per os*, a także do substancji bardzo toksycznych w następstwie narażenia inhalacyjnego. Narażenie 4-godzinne szczurów o stężeniu 18,4 mg/m<sup>3</sup>, które jest najniższym stężeniem śmiertelnym, spowodowało zgon 2 z 6 samców i 4 z 6 samic (Carpenter i in. 1949).

**Tabela 3.**

**Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych akrylaldehydu dla zwierząt**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Czas narażenia	Wartość LD <sub>50</sub> lub LC <sub>50</sub>	Piśmiennictwo
Mysz	dożołądkowa		28 mg/kg	Shell Chemical Corp. 1957
Szczur	dożołądkowa		46 mg/kg	Smyth i in. 1951
Mysz	podskórną		30 mg/kg	Skog 1950
Szczur	podskórną		50 mg/kg	Skog 1950
Królik	dermalnie		562 mg/kg	Ben-Dyke i in. 1970
Mysz	inhalacyjna	1 min	2013 mg/m <sup>3</sup>	Shell Chemical... 1957
		10 min	493 mg/m <sup>3</sup>	
		6 h	162 mg/m <sup>3</sup>	Phillipin i in. 1969
Szczur	inhalacyjna	10 min	750 mg/m <sup>3</sup>	Catilina i in. 1966
		30 min	300 mg/m <sup>3</sup>	Skog 1950
Chomik	inhalacyjna	4 h	58,4 mg/m <sup>3</sup>	Feron, Krusysse, 1977

Stwierdzono, że akrylaldehyd w małych dawkach powoduje u szczurów wzrost ciśnienia krwi, natomiast w dużych dawkach – obniżenie ciśnienia krwi (Green, Egle 1983).

Salem i Cullumbine (1960) poddawali narażeniu na działanie akrylaldehydu zwierzęta różnych gatunków. Na pary lub aerozol tego związku o stężeniach 5225 mg/m<sup>3</sup> (pary) lub 4624 mg/m<sup>3</sup> (aerozol) narażano 50 myszy, 20 świnek morskich i 5 królików. Stwierdzono, że najwrażliwsze na działanie akrylaldehydu były myszy, następnie świnki morskie i króliki. Nie stwierdzono natomiast różnic w działaniu par i aerozolu na zwierzęta. U zwierząt obserwowano następujące skutki działania drażniącego akrylaldehydu na oko – zaburzenia oddychania, zwężenie oskrzeli i drgawki będące najprawdopodobniej skutkiem niedotlenienia i ostatecznie padnięcie zwierząt w ciągu 5 h. Podczas sekcji zwierząt stwierdzono obrzęki i krwotoki w płucach.

Zaburzenia czynnościowe układu oddechowego w postaci zmniejszenia częstości oddechów i wzrostu objętości oddechowej płuc obserwowano jako następstwo narażenia świnek morskich na akrylaldehyd o stężeniu 39 mg/m<sup>3</sup> przez 60 min (Davis i in. 1967) lub myszy po narażeniu na związek o stężeniach 0,8 mg/m<sup>3</sup> i większych przez 2 h (Murphy i in. 1963). Wszystkie opisane zmiany ustępowały szybko po przerwaniu narażenia.

U myszy akrylaldehyd o stężeniach 2,02 ÷ 2,23 mg/m<sup>3</sup> powoduje zmniejszenie częstości oddechów o 50% (wartość RD<sub>50</sub>), (Steinhagen, Barrow 1984). U szczurów natomiast wartość RL<sub>50</sub> ustalono na poziomie 13,7 mg/m<sup>3</sup> (Babiuk i in. 1985).

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Narażenie inhalacyjne szczurów o podwyższonej wrażliwości i szczurów opornych na wywołanie nadciśnienia krwi przez 61 ÷ 63 dni, 6 h dziennie, w ciągu 5 dni w tygodniu na pary akrylaldehydu o stężeniach 0,89 ÷ 9,07 mg/m<sup>3</sup> spowodowało zgon wszystkich zwierząt wrażliwych narażanych przez 11 dni na akrylaldehyd o największym stężeniu i 40% zwierząt opornych na wywołanie nadciśnienia krwi (*Kutzman i in.* 1982a).

Wykazano, zależne od wielkości narażenia, zmiany czynnościowe układu oddechowego szczurów Fischer 344 narażanych na pary akrylaldehydu o stężeniach 0,9 ÷ 9 mg/m<sup>3</sup> 6 h dziennie przez 62 dni (*Costa i in.* 1986). Stosując ten sam model narażania szczurów na pary akrylaldehydu, *Kutzman* ze współpracownikami stwierdzili zgon 32/57 samców i 0/8 samic z grup narażanych na związek o stężeniu 9 mg/m<sup>3</sup>, a ponadto mniejszy przyrost masy ciała zwierząt obu płci, większą masę płuc, martwicę nabłonka oskrzelików oraz obrzęk pęcherzyków z makrofagami i ogniskowy obrzęk płuc. Niekiedy zmianom tym towarzyszył obrzęk błony śluzowej tchawicy i obrzęk okołoskrzelowych węzłów chłonnych oraz ostry nieżyt nosa (*Kutzman i in.* 1982b).

Narażanie 12 szczurów Wistar, 20 chomików syryjskich i 4 królików na pary akrylaldehydu o stężeniach 0,9 ÷ 11 mg/m<sup>3</sup> 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 13 tygodni spowodowało podrażnienie błon śluzowych oczu i nosa oraz przerost i metaplastję nabłonka wyścielającego drogi oddechowe. W okresie pierwszych 4 tygodni narażenia padły 3 z 12 samców i 3 z 12 samic szczura z grup narażanych na związek o największym stężeniu. Narażenie na akrylaldehyd o mniejszych stężeniach, poniżej 0,9 mg/m<sup>3</sup>, nie wywoływało efektów toksycznych działania związku (*Feron i in.* 1978).

W ciągu 180 dni narażano 110 szczurów na pary akrylaldehydu o stężeniu 1,3 mg/m<sup>3</sup> 24 h dziennie, przez 7 dni w tygodniu. U zwierząt obserwowano po 7 ÷ 21 dniach narażenia podrażnienie błony śluzowej nosa, które później ustępowało, natomiast mniejszy przyrost masy ciała, zmniejszenie masy wątroby oraz zmniejszenie aktywności fosfatazy kwaśnej utrzymywało się przez cały okres narażenia zwierząt (*Bouley i in.* 1975).

Psy (2 samce), małpy (9 samców), świnki morskie i szczury (po 7 zwierząt każdej płci) narażano na pary akrylaldehydu o stężeniach 1,6 ÷ 8,5 mg/m<sup>3</sup> 8 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 6 tygodni (narażenie przerywane). Drugą grupę zwierząt narażano na pary akrylaldehydu o stężeniach: 0,51; 2,3 lub 4,1 mg/m<sup>3</sup> 24 h dziennie przez 90 dni (narażenie ciągłe). W grupie zwierząt narażanych na związek o stężeniu 0,51 mg/m<sup>3</sup> nie stwierdzono istotnych skutków działania toksycznego, natomiast u zwierząt narażanych na związek o stężeniach 2,3 lub 4,1 mg/m<sup>3</sup> (narażenie ciągłe) oraz o stężeniu 1,6 mg/m<sup>3</sup> (narażenie przerywane) obserwowano mniejszy przyrost masy ciała oraz ogniska zapalne w płucach, wątrobie i nerkach. Stwierdzono ponadto metaplastję płaskonabłonkową i przerost komórek podstawnych tchawicy u psów i małp oraz metaplastję płaskonabłonkową u 7/9 małp z grupy narażanej na związek o stężeniu 8,5 mg/m<sup>3</sup> (*Lyon i in.* 1970).

Samce szczura narażano w ciągu 3 tygodni na pary akrylaldehydu o stężeniach 0,39 ÷ 6,82 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Stwierdzono, poczynając od pierwszego tygodnia narażenia, zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt, a ponadto mniejszą bezwzględną masę śledziony. Na podstawie wyników badań histopatologicznych ujawniono złuszczenie, nadżerki i martwicę oraz dysplazję i metaplastję płaskonabłonkową nabłonka oddechowego wyścielającego jamę nosową w grupie zwierząt narażanych na akrylaldehyd o największym stężeniu (*Leach i in.* 1987).

Badano wpływ akrylaldehydu na czynność układu oddechowego myszy. Zwierzęta narażano na związek o stężeniu 100 mg/m<sup>3</sup> po 2 dni w tygodniu, 30 min dziennie przez 5 tygodni. Stwierdzono mniejszą podatność płuc zwierząt, ale nie stwierdzono zaburzeń w

zakresie oporu, pojemności oddechowej oraz objętości zalegającej. Stężenie fosfolipidów w tkance płucnej było większe (Watanabe, Aviado 1974).

Chomiki syryjskie obu płci narażano w ciągu 52 tygodni na pary akrylaldehydu o stężeniu 9 mg/m<sup>3</sup> 7 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Grupy zwierząt narażanych i grupa kontrolna liczyły po 18 zwierząt. Wyłączywszy z badań po 6 zwierząt każdej płci, obserwowano pozostałe chomiki przez 29 tygodni od zakończenia narażenia. Spośród zwierząt narażanych padło 38%, a w grupie kontrolnej – 33%. Przyrost masy ciała był znacznie mniejszy niż w grupie kontrolnej, ale zmiany te ustąpiły po zakończeniu narażenia. Na podstawie wyników badań histopatologicznych stwierdzono metaplazję nabłonka nosa, gardła i tchawicy oraz oskrzeli i oskrzelików u 20% zwierząt w 81. tygodniu badań. U zwierząt nie stwierdzono zmian o charakterze nowotworowym (Feron, Kruysse 1977).

W podsumowaniu można stwierdzić, że narażenie przedłużone i przewlekłe na akrylaldehyd o stężeniach 1,6 mg/m<sup>3</sup> i większych przez okres od 5 dni do 52 tygodni powoduje mniejszy przyrost masy ciała, stopniowe nasilające się upośledzenie czynności oddechowych oraz zmiany patologiczne śluzówki nosa, górnych dróg oddechowych i płuc u różnych gatunków zwierząt. Zmiany patologiczne to przede wszystkim zapalenia, metaplazje i hyperplazje nabłonka dróg oddechowych. Istotny wzrost śmiertelności stwierdzono w grupach narażanych wielokrotnie na pary akrylaldehydu o stężeniu 9 mg/m<sup>3</sup>.

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności akrylaldehydu przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4.**

#### Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności akrylaldehydu

Rodzaj testu	Gatunek/szczep/ rodzaj komórek	Wynik testu	Piśmiennictwo
Mutacje powrotne	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535	± (+S9) –	Hales 1982 Florin i in. 1980; Loquet i in. 1981; Haworth i in. 1983; Lijinsky, Andrews 1980
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100	+ (-S9)	Lutz i in. 1982; Khudoley i in. 1986 Foiles i in. 1989
		± (+S9) –	Haworth i in. 1983 Florin i in. 1980; Loquet i in. 1981 Basu, Marnett 1984; Lijinsky, Andrews 1980
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA104	+ (-S9)	Marnett i in. 1985; Foiles i in. 1989 Hoffman i in. 1989
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA102	–	Marnett i in. 1985
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98	+(-S9) –	Lijinsky, Andrews 1980; Khudoley i in. 1986 Florin i in. 1980; Loquet i in. 1981 Haworth i in. 1983; Basu, Marnett 1984	



cd. tab. 4.

Rodzaj testu	Gatunek/szczep/ rodzaj komórek	Wynik testu	Piśmiennictwo
Mutacje pierwotne	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1537	–	Florin i in. 1980; Haworth i in. 1983 Lijinsky, Andrews 1980
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1538	–	Basu, Marnett 1984; Lijinsky, Andrews 1980
	<i>Salmonella typhimurium</i>	–	Andersen I in. 1972
	<i>Escherichia coli</i> 343/113	–	Ellenberger, Mohn 1976; 1977
	<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA	±(-S9)	Hemminki i in. 1980
Mutacje pierwotne	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> S211, S138	–	Izard 1973
Mutacje pierwotne	Fibroblasty ludzkie V79 komórki jajnika chomika chińskiego	– (-S9) + (-S9)	Curren i in. 1988 Smith i in. 1990
	Mutacje letalne związane z płcią	<i>Drosophila melanogaster</i> <i>Drosophila melanogaster</i>	+ –
Aberracje chromosomowe	hodowla komórek jajnika chomika	± (+S9) ± (-S9)	Au i in. 1980 Galloway i in. 1987
	Wymiana chromatyd siostrzanych	hodowla komórek jajnika chomika	+ (-S9) + (-S9)
Test dominujących mutacji letalnych		hodowla limfocytów ludzkich komórki płciowe myszy	–

+ wynik pozytywny; ± wynik niejednoznaczny; – wynik negatywny; -S9 bez frakcji mikrosomalnej; +S9 z frakcją mikrosomalną.

Akrylaldehyd jest czynnikiem, który indukuje mutacje powrotne bez udziału frakcji mikrosomalnej w niektórych szczepach bakterii *Salmonella typhimurium*, np. TA104. Natomiast w testach z innymi szczepami tych bakterii, np. TA98 i TA100, wyniki są zarówno pozytywne, jak i negatywne z udziałem frakcji S9 i bez jej udziału.

W testach z bakteriami szczepów: TA1535, TA1537 lub TA1538 nie stwierdzono mutagennego działania akrylaldehydu, jednakże zastosowanie układu metabolizującego S9 powoduje nieznaczny wzrost częstości rewersji mutacji w szczepie TA1535. Podobnie słabą aktywność mutagenną wykazuje akrylaldehyd w teście z bakteriami *Escherichia coli*. Związek ten powoduje także mutacje pierwotne w komórkach jajnika chomika chińskiego, nie powoduje natomiast tego rodzaju mutacji w fibroblastach ludzkich hodowanych in vitro. Niejednoznaczny jest wynik badań, w których oceniano indukcję aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika in vitro, natomiast pozytywne wyniki badania mutacji letalnych związanych z płcią u much *Drosophila melanogaster* i testów chromatyd siostrzanych in vitro przeprowadzonych z użyciem hodowli komórek jajnika chomika i limfocytów ludzkich. Nie stwierdzono, aby akrylaldehyd powodował dominujące mutacje letalne w komórkach płciowych myszy.

Akrylaldehyd nie indukuje uszkodzeń DNA w komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae* i *Aspergillus nidulans* ani też nie powoduje transformacji nowotworowej komórek (IARC 1985).

## DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE

### Działanie rakotwórcze u zwierząt

Badania rakotwórczości akrylaldehydu nie dostarczają jednoznacznych dowodów, co do jego kancerogenności. Należy jednak zaznaczyć, że nie były one przeprowadzone w sposób przyjęty dla tego typu oceny. Drogi podania testowanego związku nie odpowiadały naturalnym drogom narażenia w środowisku. Natomiast główny metabolit akrylaldehydu – aldehyd glicydowy, który był podawany myszom lub szczurom również w sposób nienaturalny (na skórę lub podskórną), indukował u obu gatunków brodawczaki przekształcające się w raki, a także powodował powstanie mięsaków. Dlatego też aldehyd glicydowy został uznany za związek rakotwórczy dla zwierząt. Ostatecznie akrylaldehyd znajduje się w 3. grupie wg IARC (1985), tj. czynników przypuszczalnie rakotwórczych, natomiast w ACGIH w 1998 r. zaklasyfikowano akrylaldehyd do grupy A4, tj. związków nieklasyfikowanych jako kancerogeny dla ludzi (ACGIH 2000). Wyniki badań rakotwórczości akrylaldehydu i jego głównego metabolitu – aldehydu glicydowego przedstawiono w tabelach 5. i 6.

**Tabela 5.**

#### Częstość i rodzaj nowotworów u zwierząt narażanych na akrylaldehyd

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt w grupie	Okres narażenia i obserwacji	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Inhalacyjnie				
Złocisty chomik syryjski w wieku 6 tyg.	18 zwierząt każdej płci	52 tyg. narażenia na akrylaldehyd o stężeniu 9,2 mg/m <sup>3</sup> , 7 h/dzień, 5 dni/tydz., a następnie dalsze 29 tyg. obserwacji zwierząt	istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała samic, większa względna masa mózgu samic i samców i większa względna masa płuc samic w 52 tyg. narażenia. Oprócz jednego przypadku brodawczaka tchawicy u samicy narażanej, nie stwierdzono nowotworów u chomików z grup kontrolnych i narażanych na akrylaldehyd	<i>Feron, Kruysse 1977</i>
Szczur	20 zwierząt w grupie	narażenie przez 10 lub 18 mies. 1 h/dzień, 5 dni/tydz. o stężeniu 18,3 mg/m <sup>3</sup>	u żadnego z badanych zwierząt nie stwierdzono zmian nowotworowych	<i>Le Bouffant i in. 1980</i>
Dożołądkowo				
Szczur Fischer 344	po 20 zwierząt każdej płci w grupie	narażenie przez 120 tyg., 5 dni/tydz. na akrylaldehyd w wodzie do picia (samce) lub przez	zwierzęta, które przeżyły, sekcjonowano w 123 ÷ 132 tygodniu doświadczenia i wszystkie poddawano ocenie histopatologicznej; średni czas	<i>Lijinsky, Reuber 1987</i>

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt w grupie	Okres narażenia i obserwacji	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
		104 tyg., 5 dni/tydz. (samice); dawki związku w przeliczeniu na masę ciała wynosiły: dla samców 5 mg/kg; 12,5 mg/kg i 50 mg/kg, a dla samic 50 mg/kg	przeżycia wynosił 120 tyg.; u 5 z 20 samic z grupy narażanej i u 1 z 20 samic z grupy kontrolnej stwierdzono gruczolaki kory nadnerczy. W grupach samic i samców pojonych wodą zawierającą akrylaldehyd w dawce 50 mg/kg mniejsza była częstość nowotworów przysadki mózgowej niż w pozostałych narażanych grupach. U 2 z 20 samic z tej grupy stwierdzono guzki przerostowe kory nadnerczy. W kontroli historycznej gruczolaki i raki nadnerczy u szczurów Fischer 344 w innych laboratoriach występowały u 1,3% zwierząt w 26 mies. życia i u 4,8% zwierząt w okresie całego życia Grupa ekspertów IPCS (1992) krytycznie oceniła to badanie, zwracając uwagę na małą liczebność zwierząt w grupach oraz brak danych nt. czystości chemicznej użytego do badań związku	
<b>Dermalnie</b>				
Mysz szczepu S	15 zwierząt narażanych (płci i wieku nie podano) i 19 zwierząt z grupy kontrolnej	na skórę zwierząt nanoszono przez 10 tyg. 0,5-procentowy roztwór akrylaldehydu w acetonie. Łączna dawka na zwierzę wynosiła 12,9 mg	począwszy od 25. dnia narażenia myszy otrzymywały dodatkowo na skórę do 18 tyg. 0,17% olej krotonowy. Po 2 ÷ 3 aplikacjach oleju jego stężenie zmniejszono do 0,085%. Podczas obu narażeń jednocześnie każdy ze związków (akrylaldehyd i olej krotonowy) podawano alternatywnie w 3 ÷ 4- -dniowych odstępach. Wszystkie myszy przeżyły do zakończenia aplikacji oleju. Częstość brodawczaków u myszy z grupy kontrolnej, którym nanoszono tylko olej i u myszy narażanych na akrylaldehyd była podobna. Eksperci IARC (1985) krytycznie ocenili wyniki tego badania ze względu na zbyt małą liczbę zwierząt i krótki czas trwania eksperymentu	<i>Salaman, Roe 1956</i>

Tabela 6.

## Wyniki badań rakotwórczości aldehydu glicydowego – metabolitu akrylaldehydu

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt w grupie	Okres narażenia i obserwacji	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Dermalnie				
Mysz Swiss	30 samic w wieku 55 dni	jednorazowa aplikacja 2,5 mg aldehydu glicydowego lub 0,125 mg 7,12-dimetylobenz(a)antracenu (DMBA) w 0,25 ml acetonu; a po 3 tyg. wszystkim myszom nanoszono na skórę 0,25 ml 0,1-procentowego oleju krotonowego w acetonie 1 raz/dzień, 5 dni/tydz. przez 30 tyg.	po 30 tyg. eksperymentu stwierdzono jedynie rogowacenie kolczystokomórkowe u 40% zwierząt narażanych na aldehyd glicydowy z DMBA i u 95 % zwierząt narażanych tylko na DMBA; nie stwierdzono żadnych nowotworów skóry u zwierząt z grupy kontrolnej	<i>Shamberger i in.</i> 1974
Mysz ICR/Ha Swiss w wieku 8 tyg.	30 zwierząt narażanych i 60 z grupy kontrolnej	na ogoloną skórę grzbietu myszy nanoszono 3-procentowy aldehyd glicydowy w benzenie 3 raz w tygodniu. aż do rozwinięcia się nowotworów na skórze. Zwierzętom z grupy kontrolnej nanoszono na skórę benzen	średni czas przeżycia myszy wynosił 496 dni; u 8 z 30 myszy narażanych stwierdzono brodawczaki, a u innych 8 z 30 – raki skóry. W grupie 60 myszy z grupy kontrolne nie stwierdzono nowotworów skóry, a średni czas ich przeżycia wynosił 498 dni	<i>Van Duuren i in.</i> 1965
Mysz ICR/Ha Swiss w wieku 8 tyg.	41 zwierząt w grupie	na ogoloną skórę grzbietu aplikowano 100 mg aldehydu glicydowego w acetonie przez 598 dni	brodawczaki rozwinęły się na skórze u 6 z 41 zwierząt; 3 z brodawczaków przekształciły się w raki płaskonabłonkowe; średni czas przeżycia zwierząt wynosił 445 dni. W grupie kontrolnej nie stwierdzono nowotworów skóry, a średni czas przeżycia zwierząt był dłuższy niż 526 dni	<i>Van Duuren i in.</i> 1967a

cd. tab. 6.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt w grupie	Okres narażenia i obserwacji	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Podskórnice				
Mysz ICR/Ha Swiss w wieku 8 tyg.	grupy zwierząt liczące po 110, 50 lub 30 myszy	przez całe życie zwierząt wykonywano raz w tygodniu iniekcje aldehydu glicydowego 50 myszom w ilości 0,1 mg/zwierzę lub 30 myszom w ilości 3,3 mg/zwierzę. Zwierzętom z grupy kontrolnej (110 sztuk) podawano w iniekcjach vehiculum	u 3 z 50 zwierząt z grupy otrzymującej dawkę 0,1 mg i u 7 z 30 zwierząt z grupy otrzymującej dawkę 3,3 mg stwierdzono występowanie mięsaków lub raków płaskonabłonkowych w miejscach iniekcji, a w grupie kontrolnej nie stwierdzono nowotworów	<i>Van Duuren i in.</i> 1966
Szczur Sprague-Dawley, samice w wieku 6 tyg.	grupy liczące 50 i 20 zwierząt	iniekcje aldehydu glicydowego raz w tygodniu w ilości 1 lub 33 mg/zwierzę	w miejscu iniekcji stwierdzono mięsaki u 1 z 50 zwierząt w grupie otrzymującej dawkę 1 mg i u 5 z 20 zwierząt z grupy otrzymującej dawkę 33 mg. Czas przeżycia zwierząt 558 i 539 dni, odpowiednio w grupach otrzymujących 1 i 33 mg; w grupie kontrolnej nie stwierdzono nowotworów, a w grupie otrzymującej vehiculum – 1 przypadek mięsaka	<i>Van Duuren i in.</i> 1966; 1967b

### Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Królikom rasy nowozelandzkiej podano dożylnie akrylaldehyd w dawkach: 3; 4, 5 lub 6 mg/kg w 9. dniu ciąży. Po dwóch większych dawkach padły 3 zwierzęta i 6 zwierząt, a u pozostałych stwierdzono objawy działania toksycznego. Duża śmiertelność wewnątrzmaciczna występowała w grupie narażonej na akrylaldehyd o stężeniu 6 mg/kg. Obserwowano ponadto skutki działania fetotoksycznego w postaci opóźnienia rozwoju płodowego i wad wrodzonych, jednakże ich częstość nie była statystycznie istotna. Dawka 3 mg/kg akrylaldehydu okazała się być nietoksyczna ani dla matek, ani dla potomstwa (*Claussen i in.* 1980). Ci sami autorzy wstrzykiwali królikom 0,84-procentowy roztwór akrylaldehydu w ilości: 10; 20 i 40 µl bezpośrednio do owodni w jednym rogu macicy w 9. dniu ciąży. Drugi róg macicy stanowił kontrolę. Sekcję wykonano w 28. dniu ciąży. Stwierdzono, zależny od dawki, wzrost częstości resorpcji i wad wrodzonych, poczynając od 20 µl akrylaldehydu, którym narażano zarodek. Wady płodów obejmowały deformację i asymetrię kręgow, rozszczep kręgosłupa, zrosty żeber, brak i zlanie się ośrodków kostnienia mostka (*Claussen i in.* 1980).

Podobne doświadczenie przeprowadzono na szczurach Sprague-Dawley, podając akrylaldehyd do jamy owodni w 13. dniu rozwoju płodowego w dawkach: 0,1; 1; 2,5; 5; 10

lub 100 µg/zarodek. Drugi róg macicy stanowił kontrolę. Sekcje przeprowadzono w 2. dniu ciąży. Stwierdzono działanie embriotoksyczne akrylaldehydu po wszystkich dawkach oraz istotne zwiększenie resorpcji i liczby martwych płodów. Działanie teratogenne związku było istotne po dawce 5 µg/płód. Po większych dawkach nie stwierdzono istotnego wzrostu częstości wad ze względu na dużą śmiertelność płodów. U płodów stwierdzono obrzęk, niedorozwój żuchwy, wady kończyn i wodogłowie (Slott, Hales 1985). Na podstawie otrzymanych wyników potwierdzono wcześniejsze doświadczenia z dawkami: 0,1; 10 i 100 µg/płód (Halles 1982). Wykazano także, że akrylaldehyd jest embriotoksyczny i teratogeny w warunkach in vitro. Hodowano zarodki szczura in vitro w obecności akrylaldehydu. Stwierdzono również działanie embriotoksyczne i teratogenne związku (Slott, Halles 1986). W hodowli zawiązków kończyn myszy akrylaldehyd hamował różnicowanie, co świadczy o jego właściwościach teratogeny (Stahlmann i in. 1985). Podobnie embriotoksyczne i teratogenne działanie akrylaldehydu stwierdzono w warunkach in vitro po wstrzyknięciu go do komory powietrznej jaja kurzego (Kankaanpaa i in. 1979; Korhonen i in. 1983; Chhibber, Gilani 1986).

Badanie płodności zwierząt narażanych na akrylaldehyd przeprowadzono na szczurach SPF-OFA. Grupę 21 samic i 3 samców narażano inhalacyjnie na pary badanego związku o stężeniu 1,26 mg/m<sup>3</sup> przez 25 dni, a następnie zwierzęta kojarzono. Liczba samic ciężarnych oraz liczba i masa ciała płodów nie różniły się od obserwowanych u zwierząt w grupie kontrolnej. Należy jednak zauważyć, że czas narażenia samców był zbyt krótki i nie obejmował całego okresu spermatogenezy (Bouley i in. 1975). W badaniach in vitro podkreśla się ochronną rolę glutationu w indukowaniu efektów embriotoksycznych i teratogeny wywołanych akrylaldehydem (Slott, Hales 1987a; 1987b).

Na podstawie wyników badań doświadczalnych wykazano, że akrylaldehyd jest teratogenem dla gryzoni.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczanie

Dużą reaktywność akrylaldehydu w stosunku do wolnych grup tiolowych w istotny sposób ogranicza biodostępność tej substancji. Na podstawie wyników badań toksyczności tego związku stwierdzono, że obserwowane zmiany patologiczne mają charakter lokalny, w zależności od drogi podania akrylaldehydu i dotyczą układu oddechowego w następstwie narażenia inhalacyjnego lub przewodu pokarmowego w następstwie narażenia dożołądkowego.

Doświadczenie przeprowadzone na psach narażanych inhalacyjnie na pary akrylaldehydu o stężeniach 400 ÷ 600 mg/m<sup>3</sup> wskazują na dużą retencję tego związku w drogach oddechowych. Całkowita retencja przy różnym stopniu wentylacji wynosiła 80 ÷ 85%. Po zastosowaniu technik operacyjnych stwierdzono, że retencja w samych górnych drogach oddechowych wynosiła 72 ÷ 85% i nie zależała od stopnia wentylacji. Retencja mierzona tylko w dolnych drogach oddechowych po wprowadzeniu kaniuli do tchawicy wynosiła 64 ÷ 71% i wykazywała tendencję do zmniejszania wraz ze wzrostem stopnia wentylacji (Egle 1972). Bezpośredni dowód na wchłanianie akrylaldehydu z przewodu pokarmowego wynika z badań *Dramińskiego*, który zidentyfikował niskie poziomy pochodnych tego związku w moczu szczurów po podaniu dożołądkowym dawki 10 mg/kg, która była letalna dla 50% zwierząt (*Dramiński* i in. 1983). Rozmieszczenie w organizmie wchłoniętego akrylaldehydu nie było

badane. Zdolność tego związku do reagowania z wolnymi grupami tiolowymi krwi ogranicza możliwość jego przejścia z krwi do innych tkanek. Na podstawie danych z badań prowadzonych *in vitro* z  $^{14}\text{C}$  znakowanym akrylaldehydem wynika, że akrylaldehyd wykazuje zdolność do alkirowania grup sulfhydrylowych w cytochromie P-450, a metabolity akrylaldehydu, przypuszczalnie w postaci tlenku (epoksydu) mogą alkirować białka mikrosomalne (*Marinello* i in. 1984). Akrylaldehyd ma też zdolność do wiązania się z DNA (*Chung* i in. 1984; *Munsch* i in. 1974a; 1974b; *Shapiro* i in. 1986).

## Metabolizm i wydalanie

Z badań przeprowadzonych w warunkach *in vivo* na szczurach Wistar, którym podano dożołądkowo akrylaldehyd w oleju słonecznikowym w dawce 10 mg/kg m.c., wynika, że przypuszczalnie związek ten jest wydalany przez nerki jako koniugat z glutationem.

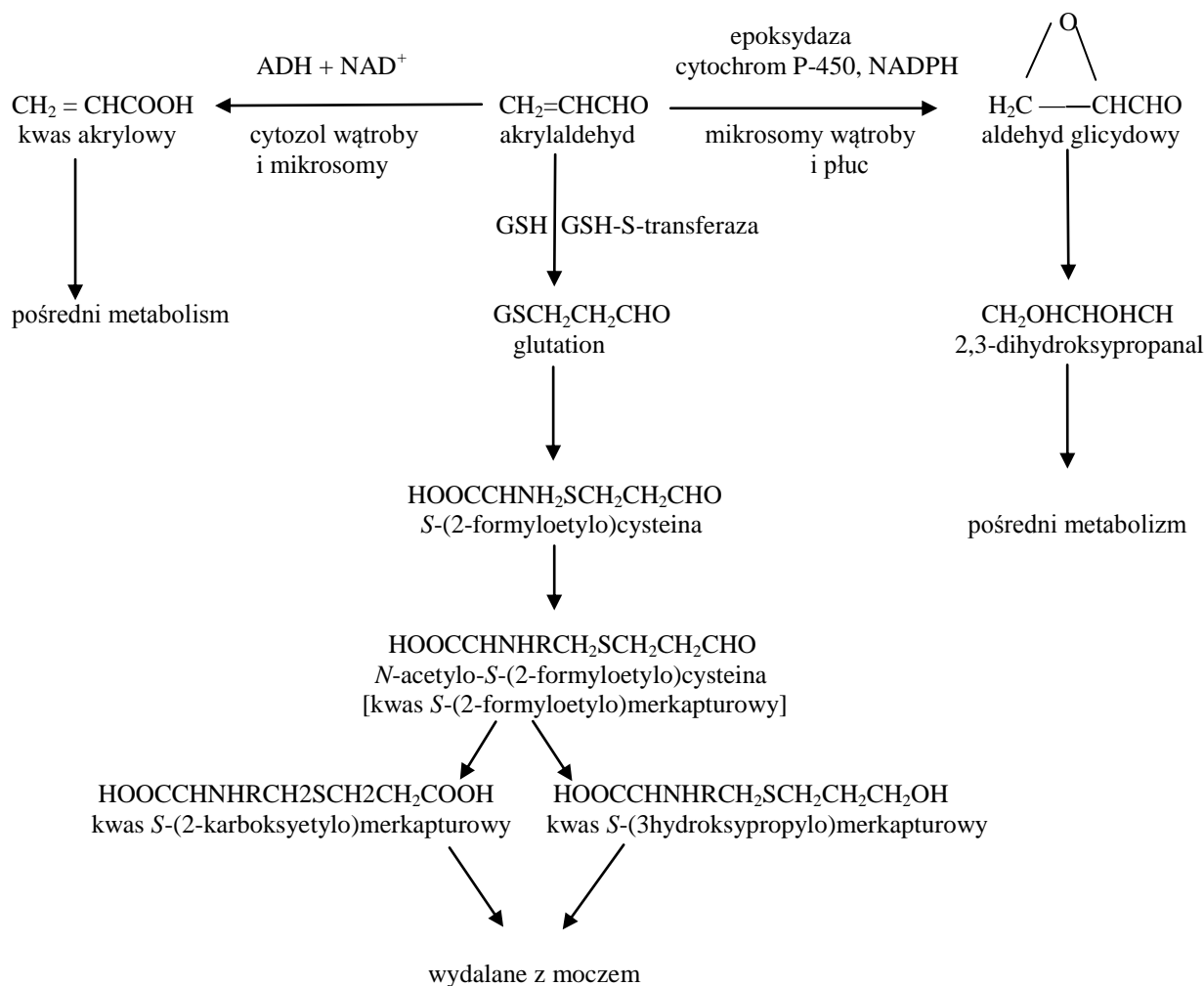
Techniką chromatografii gazowej i spektrometrii masowej wykryto w moczu tych zwierząt kwas *S*-karboksyetylmerkapturowy i jego ester metylowy. W wydychanym powietrzu stwierdzono obecność związków lotnych, które nie zostały zidentyfikowane, nie były to jednak takie związki, jak: akrylaldehyd, alkohol allilowy czy kwas metyloakrylowy (*Dramiński* i in. 1983).

W moczu szczurów CFE, którym podskórnie podano 1-procentowy roztwór akrylaldehydu w oleju arachidowym w dawce 20 mg/kg masy ciała, zidentyfikowano zredukowaną formę kwasu *S*-karboksyetylmerkapturowego – kwas *S*-hydroksypropylomerkapturowy (*Kaye* 1973). Metabolit ten wydany w ciągu 24 h stanowił 10,5% dawki związku. Wyniki tego badania wskazują, że połączenia z glutationem mogą być dominującymi metabolitami akrylaldehydu.

Na podstawie danych z doświadczeń prowadzonych w warunkach *in vitro* wynika, że akrylaldehyd może być substratem dla wątrobowej dehydrogenazy aldehydowej (EC 1. 2. 1. 5) i płucnej oraz wątrobowej mikrosomalnej epoksydazy – monooksygenazy związanej z flawoproteiną (EC 1. 14. 14. 1). W obecności różnych frakcji wątroby szczura (supernatant S9, cytosol, mikrosomy) i NAD lub NADP akrylaldehyd jest utleniany do kwasu akrylowego. Podobna reakcja nie zachodzi w obecności odpowiednich frakcji płuc (*Patel* i in. 1980; *Rikans* 1987).

Inkubacja mikrosomów wątroby lub płuc szczura w obecności akrylaldehydu i NADPH prowadzi do powstania aldehydu glicydowego i produktu jego uwodnienia – aldehydu glicerynowego (*Patel* i in. 1980). Oba postulowane metabolity akrylaldehydu – kwas akrylowy i aldehyd glicydowy, mogą ulegać dalszemu metabolizmowi. Kwas akrylowy może zostać włączony w normalny metabolizm komórkowy przez szlak odbudowy propionianu (*Debethizy* i in. 1987; *Kutzman* i in. 1982c) i ulec utlenieniu do ditlenku węgla ( $\text{CO}_2$ ); aldehyd glicydowy natomiast może (zarówno w płucach, jak i w wątrobie) sprzęgać się z glutationem lub po uwodnieniu do aldehydu glicerynowego zostać w cyklu glikolitycznym utleniony do  $\text{CO}_2$  (*Patel* i in. 1980).

Prawdopodobne szlaki metaboliczne akrylaldehydu przedstawiono na rysunku 1.



**Rys. 1.** Metabolizm akrylaldehydu (IPCS 1992): GSH – glutation; ADH – dehydrogenaza aldehydowa, R =  $\text{COCH}_3$

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Istotne wydaje się wyjaśnienie dwóch rodzajów skutków będących następstwem narażenia inhalacyjnego na akrylaldehyd:

- stwierdzanych histologicznie zmian w komórkach nabłonka dróg oddechowych
- występujących zmian czynnościowych polegających na zmniejszeniu częstości oddechów (wartość  $\text{RD}_{50}$ ).

Drażniące działanie akrylaldehydu i będące jego konsekwencją zmiany histologiczne w drogach oddechowych są uważane za skutek dużej reaktywności akrylaldehydu, przy czym sądzi się, że istotne są reakcje zachodzące z grupami SH oraz tworzenie adduktów z DNA i RNA. Pierwsze z nich przez wyczerpywanie glutationu mogą zmieniać warunki homeostazy komórkowej i czynić ją podatną na stres oksydacyjny, natomiast drugie zmieniając biochemizm komórki w nieco dłuższym czasie, niż wynika to z bezpośredniego działania drażniącego, mogą prowadzić do zaburzeń syntezy kwasów nukleinowych oraz białek.

Z innych skutków biochemicznych, które mogą mieć wpływ na integralność biochemiczną komórki, zwraca się uwagę na denaturujący wpływ akrylaldehydu na



cytochrom P-450, który przechodzi w formę P-420. Skutek ten znany jest z doświadczeń *in vitro* i towarzyszy mu spadek wydolności metabolicznej w szeregu takich typowych enzymów mikrosomalnych, jak np. hydroksylaza aniliny i *N*-demetylaza benzfetaminy.

W wielu pozycjach piśmiennictwa (*Steinhagen, Barrow* 1984, *Babiuk* i in. 1985, *Watanabe, Aviado* 1974) omawiano również mechanizm zmian czynnościowych stwierdzanych w układzie oddechowym. Zmiany te polegają na zmniejszeniu częstości oddychania w wyniku działania drażniącego związku oraz zwiększeniu objętości oddechowej. Skutek ten, typowy dla związków drażniących, jest określany przez wyznaczenie wartości  $RD_{50}$ . W powstaniu tego zjawiska biorą udział receptory górnych dróg oddechowych. Można mu zapobiegać przez pominięcie górnych dróg oddechowych i zastosowanie tracheotomi. Wiadomo też, że sorpcja akrylaldehydu następuje w 80% już w górnych drogach oddechowych.

Mechanizm działania toksycznego akrylaldehydu wynika z jego działania miejscowego, ale także z działania ogólnego. Niezależnie od mechanizmów powodujących skurcz oskrzeli i wpływających na fizjologię oddychania po jednorazowym narażeniu, istotne są szczególnie skutki przedłużonego, powtarzanego narażenia, które zdefiniowano jako obturacyjną chorobę dróg oddechowych (*obstructive airways disease*).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie istnieje kilka doniesień dotyczących łącznego działania akrylaldehydu i innych substancji na układ oddechowy.

W wyniku narażenia myszy na mieszaninę akrylaldehydu i formaldehydu stwierdzono, że zmniejszenie częstości oddechów było mniejsze niż suma zmniejszenia wywołanego przez każdą z tych substancji osobno (*Kane, Alarie* 1978). Podobnie w wyniku narażenia na działanie akrylaldehydu szczurów, które początkowo narażano tylko na formaldehyd, obserwowano mniejsze zmniejszenie szybkości oddychania niż w grupie nie narażonej wcześniej na formaldehyd (*Babiuk* i in. 1985). Autorzy obu tych prac sugerują, że akrylaldehyd i formaldehyd działają konkurencyjnie na te same receptory.

Przeprowadzono podobny eksperyment, narażając myszy na mieszaninę akrylaldehydu i ditlenku siarki ( $SO_2$ ). Również i w tym przypadku zmniejszenie szybkości oddychania było mniejsze, niż wywołane tylko przez sam akrylaldehyd (*Kane, Alarie* 1979). Narażając szczury na pary tych związków *Lam* i in. (1985) stwierdzili częstsze występowanie wiązań DNA-białko w porównaniu z grupą narażaną tylko na formaldehyd lub sam akrylaldehyd.

W piśmiennictwie często podkreśla się rolę oddziaływania związków zawierających grupy SH z akrylaldehydem. Udowodniono ochronną rolę takich związków (głównie glutationu) w stosunku do szkodliwych skutków wywoływanych przez akrylaldehyd zarówno *in vitro* (*Berrigan* i in. 1980; *Cooper* i in. 1987; *Cox* i in. 1988; *Gurtoo* i in., 1981b; *Marinello* i in. 1978; *Munsch* i in. 1973; *Slott, Hales* 1987a; 1987b; *Stahlmann* i in. 1985), jak i *in vivo* (*Gurtoo* i in. 1981a; *Sprince* i in. 1979).

Prowadzono także badania nad działaniem akrylaldehydu jako kokancerogenu w stosunku do benzo(a)pirenu i dietylonitrozoaminy, a także oleju krotonowego. W żadnym z tych badań nie stwierdzono spotęgowania przez akrylaldehyd działania rakotwórczego akrylaldehydu (*Feron, Kruysse* 1977; *Salem, Cullumbine* 1960).

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Na podstawie wyników badań ostrej toksyczności akrylaldehydu można stwierdzić, że związek charakteryzuje przede wszystkim miejscowe działanie drażniące. Pary akrylaldehydu wykazują silne działanie drażniące na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych, natomiast ciekły akrylaldehyd jest substancją żrącą.

Na podstawie danych uzyskanych podczas doświadczeń przeprowadzonych na ochotnikach narażanych na pary akrylaldehydu można stwierdzić, że już po 5 min narażenia na akrylaldehyd o stężeniu  $0,13 \text{ mg/m}^3$  powodował on u części badanych osób subiektywne objawy podrażnienia oczu. Silne podrażnienie oczu i dróg oddechowych u większości badanych pojawiło się podczas narażenia na akrylaldehyd o stężeniu powyżej  $1 \text{ mg/m}^3$ , a narażenie na akrylaldehyd o większym stężeniu spowodowało uszkodzenie nabłonka oddechowego i zmiany czynnościowe w układzie oddechowym. Stwierdzono także obrzęk płuc po ostrym zatruciu akrylaldehydem.

W piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat skutków zdrowotnych przewlekłego narażenia ludzi na akrylaldehyd. Wyrażono pogląd, że w przemyśle nie występują narażenia na akrylaldehyd o stężeniach powyżej  $0,23 \text{ mg/m}^3$  ( $0,1 \text{ ppm}$ ), które uzasadniałyby przeprowadzenie tego typu badań na ludziach (*Beauchamp* i in. 1985).

Przebadano skutki powtarzanego narażenia na pary akrylaldehydu na kilku gatunkach zwierząt. W badaniach tych stwierdzono różnice we wrażliwości międzygatunkowej, przy czym okazało się, że psy w porównaniu ze szczurami są bardziej wrażliwe na działanie akrylaldehydu niż świnki morskie i chomiki. Skutkiem narażenia na akrylaldehyd są podrażnienia oczu i nosa, zapalenia, degeneracje i przerost nabłonka oddechowego, które prowadzą do hyperplazji komórek podstawowych i metaplazji płaskonabłonkowej.

W piśmiennictwie istnieje wprawdzie jedno doniesienie o prowadzonych badaniach nad narażeniem chronicznym na pary akrylaldehydu, ale ponieważ uwzględniono w nim tylko narażenie na akrylaldehyd o jednym stężeniu, dlatego otrzymane wyniki nie mogą być wykorzystane w niniejszych rozważaniach (*Le Bouffant* i in. 1980)

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

#### Istniejące wartości NDS

W tabeli 7. zamieszczono wartości normatywów higienicznych akrylaldehydu w różnych państwach. Wartości normatywne zostały ustalone na poziomie  $0,23 \text{ mg/m}^3$  wartość NDS i  $0,5 \div 0,7 \text{ mg/m}^3$  – wartość NDSCh. W Niemczech akrylaldehyd jako czynnik podejrzany o działanie rakotwórcze u ludzi nie ma ustalonych wartości MAK. Natomiast w ACGIH przyjęto w 1998 r. stężenie  $0,23 \text{ mg/m}^3$  akrylaldehydu za najwyższe stężenie pułapowe (TLV-C).

W Unii Europejskiej, ze względu na przypuszczalne działanie rakotwórcze akrylaldehydu, nie ustalono wartości OEL. Dokonano natomiast oceny ryzyka wynikającego z narażenia na działanie związku (Commission Recommendation of 7 November 2001 on the results of risk evaluation and risk reduction strategies for the substances: acrylaldehyde; dimethyl sulphate; nonylphenol phenol, 4-nonyl-, branched; *tert*-butyl methyl ether 2001/838/EC, OJ L 319, 04.12.2001, p 30).

**Tabela 7.**

**Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) i najwyższych dopuszczalnych stężeń chwilowych (NDSCh) akrylaldehydu obowiązujące w różnych państwach**

Państwo (organizacja)	Rok ustanowienia normatywu	NDS, mg/m <sup>3</sup>	NDSCh, mg/m <sup>3</sup>	Komentarz	Piśmiennictwo
Australia	1993	0,23	0,7	grupa B	ACGIH 2000 (suppl.)
Niemcy	1997	–	–		ACGIH 2000 (suppl.)
Polska	1990	0,2	0,5		DzU 2001, nr 4
Szwecja	1993	0,23	0,7 (15 min)		ACGIH 2000 (suppl.)
Wielka Brytania	1997	0,23	0,7 (15 min.)		ACGIH 2000 (suppl.)
Unia Europejska		nie ustalono	nie ustalono		
USA:				A4	
– ACGIH	1998	–	0,23*		ACGIH 2000 (suppl.)
– OSHA	1992	0,25	–		ACGIH 2000 (suppl.)
– NIOSH	1989	0,25	0,8		ACGIH 2000 (suppl.)

Grupa B – czynnik podejrzany o działanie rakotwórcze u ludzi.

\* Najwyższe stężenie pułapowe (TLV-C).

**Podstawy proponowanej wartości NDS**

Akrylaldehyd nie wywiera działania układowego, ale jest czynnikiem, którego działanie drażniące na drogi oddechowe jest około 6 razy silniejsze u myszy niż u szczurów. Wartość RD<sub>50</sub> dla myszy wynosi około 2,0 mg/m<sup>3</sup>, a dla szczurów – 13,7 mg/m<sup>3</sup>.

Za podstawę wyliczenia wartości NDS akrylaldehydu przyjęto stężenie wyznaczone na podstawie otrzymanych wyników w badaniach na myszach, przy którym częstość oddechów spadła o 50% (RD<sub>50</sub>). Stężenie to wynosiło 2,0 mg/m<sup>3</sup>. Zgodnie z kryteriami ustalania wartości NDS dla związków o działaniu drażniącym, wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia substancji ustalana na podstawie ostrego działania drażniącego powinna mieścić się w granicach 1/100 ÷ 1/10 wartości RD<sub>50</sub>, tj. w przedziale 0,020 ÷ 0,20 mg/m<sup>3</sup> lub stanowić 1/30 RD<sub>50</sub>, tj. 0,06 mg/m<sup>3</sup>.

Do wyprowadzenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) akrylaldehydu, ze względu na jego działanie drażniące, przyjęto równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot S_g^{u(P)}$$

gdzie:

–  $u(P)$  – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53

–  $S_g$  – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach 1,5 ÷ 2,0)

–  $\log S_g$  – w granicach 0,18 ÷ 0,30

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} =$$

$$1,859 \cdot 0,05 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 0,05 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDSCh} = 0,092 \div 0,144 \text{ mg/m}^3.$$

Proponujemy przyjęcie wartości NDS akrylaldehydu równej 0,05 mg/m<sup>3</sup> i wartości NDSCh równej 0,10 mg/m<sup>3</sup> w celu zminimalizowania skutków działania drażniącego związku oraz oznakowanie związku dodatkowo literą „Sk” oznaczającą związek, który wchłania się przez skórę i literą „C” oznaczającą związek, który działa żrąco.

Wyczuwalne stężenie akrylaldehydu przez osoby wrażliwe wynosi 0,07 mg/m<sup>3</sup>. Narażenie na akrylaldehyd o stężeniu 0,1 ÷ 0,2 mg/m<sup>3</sup> powoduje u ludzi podrażnienie oczu po upływie 5 min, co może być sygnałem ostrzegawczym w razie przekroczenia normatywu NDSCh.

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

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

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki.  
Badania pomocnicze: spirometria.

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badania lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki; w zależności od wskazań badanie dermatologiczne. Badanie pomocnicze: spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

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

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki.  
Badanie pomocnicze: spirometria.

U w a g a

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

### **Narządy (układy) krytyczne**

Układ oddechowy, skóra i spojówki.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Astma oskrzelowa, przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe stany zapalne spojówek, przewlekłe, przerostowe oraz zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych i kontaktowe zapalenie skóry.

## U w a g a

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

## PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2000). Documentation of the threshold limit values. Ed. 6, Cincinnati (supplement).
- Andersen K.J.* i in. (1972) Evaluation of herbicides for possible mutagenic properties. *J. Agric. Food. Chem.* 20, 649-656.
- Au W.* i in. (1980) Cytogenetic toxicity of cyclophosphamide and its metabolites in vitro. *Cytogenet. Cell Genet.* 26, 108-116.
- Babiuk C.* i in. (1985) Sensory irritation response to inhaled aldehydes after formaldehyde pretreatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79, 143-149.
- Basu A.K., Marnett L.J.* (1984) Molecular requirements for the mutagenicity of malondialdehyde and related acroleins. *Cancer Res.* 44, 2848-2854.
- Beauchamp R.O.* i in. (1985) A critical review of the literature on acrolein toxicity. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 14, 309-380.
- Ben-Dyke R.* i in. (1970) Acute toxicity data for pesticides. *World Rev. Respir. Dis.* 133, 191-196.
- Berrigan M.J.* i in. (1980). Protection by *N*-acetylcysteine of cyclophosphamide metabolism – related in vivo depression of mixed function oxygenase activity and in vitro denaturation of cytochrome P – 450. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 93, 797-803.
- Bouley G.* i in. (1975) Effects of a weak dose of continuously inhaled acrolein in rats. *Eur. J.Toxicol.* 8, 291-297.
- Carpenter C.P.* i in. (1949) The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31, 343-346.
- Catilina P.* i in. (1966) Experimental respiratory lesions by inhalation of acrolein in the rat. *Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc.* 27, 857-867.
- Cheminfo (2002) [Komputerowa baza danych].
- Chhibber G., Gilani S.H.* (1986) Acrolein and embryogenesis: an experimental study. *Environ. Res.* 39, 44-49.
- Chung F.L.* i in. (1984) Formation of cyclic 1,N<sub>2</sub>-propanodeoxyguanosine adducts in DNA upon reaction with acrolein or crotonaldehyde. *Cancer Res.* 44, 990-995.
- Claussen U.* i in. (1980) The embryotoxicity of the cyclophosphamide metabolite acrolein in rabbits, tested in vivo by i.v. injection and by the yolk-sac method. *Drug Res.* 30, 2080-2083.
- Cooper K.O.* i in. (1987) Inhibition of microsomal cytochrome c reductase activity by a series of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes. *Biochem. Pharmacol.* 36, 627-631.
- Costa D.L.* i in. (1986) Altered lung function and structure in the rat after subchronic exposure to acrolein. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133, 286-291.
- Cox R.* i in.. (1988) Inhibition of DNA methylase activity by acrolein. *Carcinogenesis* 9, 463-465.

*Curren R.D.* i in. (1988) Mutagenesis of xeroderma pigmentosum fibroblasts by acrolein. *Mutat. Res.* 209, 17-22.

*Darley E.F.* i in. (1960) Plant damage and eye irritation from ozone-hydrocarbon reactions. *J. Agric. Food Chem.* 8, 483-485.

*Davis T.R.* i in. (1967) Mechanism of respiratory effects during exposure of guinea pigs to irritants. *Arch. Environ. Health.* 15, 412-419.

*Dawydzik L.* i in. (2001) Sprawozdanie z realizacji umowy nr IMP-6/01. Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez inspekcję sanitarną zakładach pracy w 2000 roku. Łódź, Instytut Medycyny Pracy.

*Debethizy J.D.* (1987) The disposition and metabolism of acrylic acid and ethyl acrylate in male Sprague-Dawley rats. *Fundam. Appl. Pharmacol.* 8, 549-561.

*Draminski W.* i in. (1983) A new pathway of acrolein metabolism in rats. *Arch. Toxicol.* 52, 243-247.

Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej. nr 217, poz. 1833 z dnia 29 listopada 2002 r. Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy

Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej nr 201, poz. 1674 z dnia 14 października 2005 r. Załącznik do Rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem

*Egle J.L.* (1972) Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde, and acrolein in the dog. *Arch. Environ. Health.* 25, 119-124.

*Ellenberger J., Mohn G.R.* (1976) Comparative mutagenicity testing of cyclophosphamide and some of its metabolites. *Mutat. Res.* 37, 120 (abstract).

*Ellenberger J., Mohn G.R.* (1977) Mutagenic activity of major mammalian metabolites of cyclophosphamide toward several genes of *Escherichia coli*. *J. Toxicol. Environ. Health.* 3, 637-650.

EPA (1986) Health Assessment Document for Acrolein. US EPA, EPA-600/8-86-014A, *Epstein S.S. i Shafner H.* (1968). Chemical mutagens in human environment. *Nature (Lond.)* 219, 385-387.

*Feron V.J., Kruysey A.* (1977) Effects of exposure to acrolein vapor in hamsters simultaneously treated with benzo[*a*]pyrene or diethylnitrosamine. *J. Toxicol. Environ. Health.* 3, 379-394.

*Feron V.J.* i in. (1978) Repeated exposure to acrolein vapour: subacute studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicology.* 9, 47-57.

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

*Foiles P.G.* i in. (1989) Application of an immunoassay for cyclic acrolein deoxyguanosine adducts to assess their formation in DNA of *Salmonella typhimurium* under conditions of mutation induction by acrolein. *Carcinogenesis* 10, 87-90.

*Galloway S.M.* i in. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 10 (supplement), 1-175.

*Green M.A., Egle J.L.* (1983) The effects of acetaldehyde and acrolein on blood pressure in guanethidine-pretreated hypertensive rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 69, 29-36.

*Gurtoo H.L.* i in. (1981a) Role of glutathione in the metabolism-dependent toxicity and chemotherapy of cyclophosphamide. *Cancer Res.* 41, 3584-3591.

*Gurtoo H.L.* i in. (1981b) Studies on the mechanism of denaturation of cytochrome P-450 by cyclophosphamide and its metabolites. *J. Biol. Chem.* 256, 11691-11701.

- Hales B.F.* (1982) Comparison of the mutagenicity and teratogenicity of cyclophosphamide and its metabolites, 4-hydroxycyclophosphamide, phosphoramidate mustard, and acrolein. *Cancer Res.* 42, 3016-3021.
- Haworth S.* i in. (1983) *Salmonella mutagenicity* test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen. Suppl.* 1, 3-142.
- Hemminki K.* i in. (1980) Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals. *Arch. Toxicol.* 46, 277-285.
- Hoffman C.* i in. (1989) Detection of acrolein congener-DNA adducts isolated from cellular systems. *Arch. Toxicol. Suppl.* 13, 219-223.
- Hovding G.* (1969) Occupational dermatitis from pyrolysis products of polythene. *Acta Dermatovenereol.* 49, 147-149.
- IARC (1985) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, WHO 36, 133-161.
- IPCS (1991) Acrolein health and safety guide. Geneva, WHO.
- IPCS (1992) Environmental Health Criteria 127. Acrolein. Geneva, WHO.
- Izard C.* (1973) Effets de l'acroléine sur la division cellulaire, le cycle et la synthèse de l'ADN, chez *Vicia faba*. *C. R. Acad. Sci. Paris Ser. D.* 276, 1745-1747.
- Kane L.E., Alarie Y.* (1978) Evaluation of sensory irritation from acrolein-formaldehyde mixtures. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 39, 270-274.
- Kane L.E., Alarie Y.* (1979) Interactions of sulfur dioxide and acrolein as sensory irritants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48, 305-315.
- Kankaanpää J.* i in. (1979) Embryotoxicity of acrolein, acrylamide in developing chick embryos. *Toxicol. Lett.* 4, 93-96.
- Kaye C.M.* (1973) Biosynthesis of mercapturic acids from allyl alcohol, allyl esters and acrolein. *Biochem. J.* 134, 1093-1101.
- Khudoley V.V.* i in. (1986) Evaluation of mutagenic activity of carcinogenes and other chemical agents with *Salmonella typhimurium* assays. *Vopr. Onkol.* 32, 72-80 (in Russian).
- Korhonen A.* i in. (1983) Embryotoxic effects of acrolein, methacrylates, guanidines and resorcinol on three day chicken embryos. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 52, 95-99.
- Kutzman R.S.* i in. (1982a) A subchronic acrolein inhalation study in rats. IV. Impact on hypertension-sensitive and resistant animals (abstract nr 573). *Toxicologist.* 2, 163.
- Kutzman R.S.* i in. (1982b) A subchronic acrolein inhalation study in rats. I. Biochemical and pathologic changes (abstract nr 570). *Toxicologist.* 2, 162.
- Kutzman R.S.* i in. (1982c) The biodistribution and metabolic fate of [<sup>14</sup>C]-acrylic acid in the rat after acute inhalation exposure or stomach intubation. *J. Toxicol. Environ. Health.* 10, 969-979.
- Lam C.W.* i in. (1985) Depletion of nasal mucosal glutathione by acrolein and enhancement of formaldehyde-induced DNA-protein cross-linking by simultaneous exposure to acrolein. *Arch. Toxicol.* 58, 67-71.
- Le Bouffant L.* i in. (1980) Action of intensive cigarette smoke inhalations on the rat lung. Role of particulate and gaseous cofactors. *J. Natl. Cancer Inst.* 64, 273-281.
- Leach C.L.* i in. (1987) The pathologic and immunologic effects of inhaled acrolein in rats. *Toxicol. Lett.* 39, 189-198.
- Leonardos G.* i in. (1969) Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 19, 91-95.

- Lijinsky W., Reuber M.D.* (1987) Chronic carcinogenesis studies of acrolein and related compounds. *Toxicol. Ind. Health.* 3, 337-345.
- Lijinsky W., Andrews A.W.* (1980) Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 1, 259-267.
- Loquet C.* i in. (1981) Studies on mutagenic constituents of apple brandy and various alcoholic beverages collected in Western France, a high incidence area for oesophageal cancer. *Mutat. Res.* 88, 155-164.
- Lutz D.* i in. (1982) Structure-mutagenicity relationship in  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonylic compounds and their corresponding allylic alcohols. *Mutat. Res.* 93, 305-315.
- Lyon J.P.* i in. (1970) Repeated and continuous exposure of laboratory animals to acrolein *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 17, 726-732.
- Marinello A.J.* i in. (1978) Denaturation of cytochrome p-450 by cyclophosphamide metabolites. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 83, 1347-1353.
- Marinello A.J.* i in. (1984) Metabolism and binding of cyclophosphamide and its metabolite acrolein to rat hepatic microsomal cytochrome P-450. *Cancer Res.* 44, 4615-4621.
- Marnett L.J.* i in. (1985) Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA 104. *Mutat. Res.* 148, 25-34.
- Munsch N.* i in. (1973) Effects of acrolein on DNA synthesis in vitro. *Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett.* 30, 286-289.
- Munsch N.* i in. (1974a) Incorporation d'acroleine  $^3\text{H}$  dans le foie du rat et chez *Dunaliella bioculata*. *Biochimie* 56, 1433-1436.
- Munsch N.* i in. (1974b) In vitro binding of  $^3\text{H}$ -acrolein to regenerating rat liver DNA polymerase. *Experientia* 30, 1234-1236.
- Murphy S.D.* i in. (1963) Respiratory response of guinea pigs during acrolein inhalation and its modification by drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 141, 79-83.
- Patel J.M.* i in. (1980) The biotransformation of allyl alcohol and acrolein in rat liver and lung preparations. *Drug. Metab. Disposal.* 8, 305-308.
- Philippin Cl.* i in. (1969). Physiological effect of acrolein on the mouse. *Praeventivmedizin.* 14, 317-318.
- Plotnikova M.M.* (1957) Data on hygienic evaluation of acrolein as a pollution of the atmosphere. *Gig. I Sanit.* 22(6), 10-15 (in Russian).
- Rapoport I.A.* (1948) Mutates under the influence of unsaturated aldehydes. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.* 16, 713-715 (in Russian).
- Rikans L.E.* (1987) The oxidation of acrolein by rat liver aldehyde dehydrogenases. Relation to allyl alcohol hepatotoxicity. *Metab. Disposal* 15, 356-362.
- Salaman M.H., Roe F.J.C.* (1956) Further testes for tumour-initiating activity: *N,N*-di-(2-chloroethyl)-*p*-aminophenylbutyric acid (CB1348) as an initiator of skin tumour formation in the mouse. *Br. J. Cancer.* 10, 363-378.
- Salem H., Cullumbine H.* (1960) Inhalation toxicities of some aldehydes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2, 183-187.
- Schielke D.J.* (1987) Gastrectomy following a rare caustic lesion. *Chirurg* 58, 50-52 (in German).
- Shamberger R.J.* i in. (1974) Antioxidants and cancer. IV. Initiating activity of malonaldehyde as a carcinogen. *J. Natl. Cancer Inst.* 53, 1771-1773.



*Shapiro R.* i in. (1986) Reactions of nucleosides with glyoxal and acrolein. W: The role of cyclic nucleic acid adducts in carcinogenesis and mutagenesis. Proceedings of a meeting organized by the JARC and co-sponsored by the US National Cancer Institute, and Lawrence Berkely Laboratory at the University of California. Lyon, 17-19 September, Lyon International Agency for Research on Cancer 165-173 (IARC Scientific Publications no. 70).

Shell Chemical Corporation (1957) Toxicity data sheet SC57-76, "Acrolein".

*Sim V.M., Pattle R.E.* (1957) Effect of possible smog irritants on human subjects. J. Am. Med. Assoc. 165, 1908-1913.

*Sinkuvene D.* (1970) Hygienic assessment of acrolein as an atmospheric pollutant. Gig. i Sanit. 35(3), 6-10 (in Russian).

*Skog E. A.* (1950) Toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes. I. Toxicity of formaldehyde, acetaldehyde, propionaldehyde and butyraldehyde, as well as of acrolein and crotonaldehyde. Acta Pharmacol. 6, 299-318.

*Slott V.L., Hales B.F.* (1985) Teratogenicity and embryoletality of acrolein and structurally related compounds in rats. Teratology 32, 65-72.

*Slott V.L., Hales B.F.* (1986) The embryoletality and teratogenicity of acrolein in cultured rat embryos. Teratology. 34, 155-163.

*Slott V.L., Hales B.F.* (1987a) Enhancement of the embryotoxicity of acrolein, but not phosphoramid mustard, by glutathione depletion in rat embryos in vitro. Biochem. Pharmacol. 36, 2019-2025.

*Slott V.L., Hales B.F.* (1987b) Protection of rat embryos in culture against the embryotoxicity of acrolein using exogenous glutathione. Biochem. Pharmacol. 36, 2087-2194.

*Smith R.A.* i in. (1990) Acrolein mutagenicity in the V79 assay. Carcinogenesis. 11, 497-498.

*Smyth H.F. Jr.* i in. (1951) Range-finding toxicity data, list IV. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 4, 119-122.

*Sprince H.* i in. (1979) Comparison of protection by *L*-ascorbic acid, *L*-cysteine, and adrenergic-blocking agents against acetaldehyde, acrolein, and formaldehyde toxicity: implications in smoking. Agents Actions. 9, 407-414.

*Stahlmann R.* i in. (1985) Effects of the cyclophosphamide metabolite acrolein in mammalian limb bud cultures. Arch. Toxicol. 57, 163-167.

*Steinhagen W.H., Barrow C.S.* (1984). Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 72, 495-503.

*Stephens E.R.* i in. (1961) Photochemical reaction products in air pollution. Int. J. Air Water Pollut. 4, 79-100.

Toxicological profile for acrolein (1990) U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

*Van Duuren B.L.* i in. (1965) Carcinogenicity of epoxides, lactones and peroxy compounds. II. J. Natl. Cancer Inst. 35, 707-717.

*Van Duuren B.L.* i in. (1966) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. IV. Tumor response in epithelial and connective tissue in mice and rats. J. Natl. Cancer Inst. 37, 825-838.

*Van Duuren B.L.* i in. (1967a) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. VI. Structure and carcinogenic activity. J. Natl. Cancer Inst. 39, 1217-1228.

*Van Duuren B.L.* i in. (1967b) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. V. Subcutaneous injection in rats. J. Natl. Cancer Inst. 39, 1213-1216.

*Van Eick A.J.* (1977) The effect of acrolein in air on the eye blinking frequency of man and guinea pig. Rijswijk, The Netherlands, Technical and Physical Research, Medical Biological Laboratory, TNO-MBL (Report No. A76/K/098).

Watanabe T., Aviado D.M. (1974) Functional and biochemical effects on the lung following inhalation of cigarette smoke and constituents. II. Skatole, acrolein, and acetaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 30, 201-209.

Weber-Tschopp A. i in. (1977) Experimental irritation by acrolein in human beings. *Z. Arbeitswiss.* 32, 166-171 (in German).

Wilmer J.L. i in. (1986) Attenuation of cytogenetic damage by 2-mercaptoethane-sulphonate in cultured human lymphocytes exposed to cyclophosphamide and its reactive metabolites. *Cancer Res.* 46, 203-210.

Zimmering S. i in. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila II*. Results of 20 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.* 7, 87-100.

## KRYSTYNA SITAREK

### Acrylaldehyde

#### A b s t r a c t

Acrylaldehyde is a colourless to yellowish, flammable liquid with a disagreeable, choking odour. It is used as an intermediate in the manufacture of synthetic glycerol, polyurethane and polyester resins, pharmaceuticals and herbicides, and as a tear gas. The oral LD<sub>50</sub> in rats is 46 mg/kg, and the inhalation LC<sub>50</sub> in rats is 750 mg/m<sup>3</sup> (10 min of exposure) or 300 mg/m<sup>3</sup> (30 min of exposure).

Acrylaldehyde is intensely irritating to the eyes and upper respiratory tract. Liver and lungs metabolize this chemical. It is mutagenic in *Salmonella typhimurium*, produces adducts of bacterial DNA and is clastogenic for DNA of rat hepatocytes. The carcinogenic potential of acrylaldehyde per se has not been adequately determined, but glycidaldehyde, a potential its metabolite is considered to be carcinogenic. Acrylaldehyde is not classifiable as a human carcinogen.

The Expert Group recommends a MAC of 0.05 mg/m<sup>3</sup> for acrylaldehyde and according to its irritative effects – a MAC-STEL of 0.10 mg/m<sup>3</sup>. Because percutaneous absorption of acrylaldehyde has caused systemic toxicity in laboratory animals, “Sk” notation is considered appropriate. “C” – corrosive notation is also recommended.