

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

Beryl i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Be

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,0002 mg/m³
NDSch: –
NDSP: –
DSB: –
Rakotw. Kat. 2

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 29.09.2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 14.11.2006

Słowa kluczowe: beryl, normatywy higieniczne, przewlekła choroba berylowa, działanie rakotwórcze.

Key words: beryllium, occupational exposure limits, chronic beryllium disease, carcinogenicity.

Beryl (Be) jest strategicznym surowcem dla wielu rodzajów przemysłu. Jest powszechnie stosowany mimo stosunkowo wysokiej ceny, ze względu na znacznie lepsze parametry niż wykazywane przez alternatywne materiały. Zastosowanie przemysłowe mają trzy podstawowe postaci berylu. Najważniejszą stanowi stop berylu z miedzią, a następnie forma metaliczna i tlenek berylu.

Liczba osób narażonych na beryl w warunkach przemysłowych ulega zwiększeniu w wyniku wzrostu zastosowania berylu, przy jednoczesnym zmniejszaniu stężeń metalu w powietrzu w miarę uzyskiwania informacji na temat jego toksycznego działania. Średnie stężenia wazone w powietrzu dla 8-godzinnego czasu narażenia wynosiły > 50 µg/m³ w połowie lat sześćdziesiątych i > 30 µg/m³ w połowie lat siedemdziesiątych. Obecnie wartości stężeń berylu w warunkach przemysłowych są poniżej 0,002 mg/m³ (2 µg/m³).

Narażenie drogą inhalacyjną na beryl stwarza większe zagrożenie dla zdrowia ludzi niż narażenie drogą pokarmową. Wydajność wchłaniania berylu i jego związków z przewodu pokarmowego jest mała. Narażenie inhalacyjne powoduje kumulację berylu i jego związków w płucach, szczególnie w węzłach chłonnych płuc, jak również w kościach, stanowiących docelowe miejsce kumulacji berylu w organizmie. Stężenia berylu w moczu u osób nienarażonych zawodowo na działanie związku wynosiły poniżej granicy wykrywalności metody, tj. 0,03 ÷ 0,06 µg/l.

* Wartość NDS berylu i jego związków nieorganicznych jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia berylu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normach PN-84/Z-04013.02 i PN-Z-04013-3:2003 oraz została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 1999, z. 22.

W wyniku narażenia zawodowego na związki berylu u ludzi stwierdzano występowanie zapalenia skóry, pylicę płuc i przewlekłą chorobę berylową (beryloza, CBD). Kontakt ze skórą rozpuszczalnych związków berylu może być przyczyną obrzęku, rumienia czy grudkowo-pęcherzykowego zapalenia skóry. Zmiany te zwykle ustępują po przerwaniu narażenia. Obserwowano również ziarniniakowate zmiany martwicze skóry i owrzodzenia powodowane penetracją nierozpuszczalnych związków berylu. Zmiany te były wynikiem opóźnionej nadwrażliwości na działanie związku. Ostre działanie toksyczne berylu występujące w wyniku narażenia na związek o stężeniach powyżej 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ objawia się podrażnieniem skóry, oczu, nosa i gardła, które może prowadzić do zapalenia górnych i dolnych dróg oddechowych, obrzęku płuc, a narażenie na związek powyżej 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ – do zapalenia płuc.

Przewlekła choroba berylowa (CBD) jest najbardziej charakterystycznym skutkiem narażenia zawodowego na beryl. Beryl działający jako hapten wchodzi w reakcję z antygenem zgodności tkankowej MHC II. W tej postaci jest rozpoznawany przez swoiste limfocyty pomocnicze T CD4. Dochodzi do aktywacji kaskady zapalnej zależnej od limfocytów T i produkcji prozapalnych cytokin. Rezultatem tego procesu jest tworzenie nieserowaciejących ziarniniaków w tkance płucnej. Objawy kliniczne przewlekłej choroby berylowej mogą wystąpić po 3 miesiącach, ale również po 30 latach od rozpoczęcia pracy w narażeniu. W celu wczesnej diagnostyki berylozy stosuje się test proliferacji limfocytów krwi obwodowej i płynu pęcherzykowo-oskrzelowego w obecności berylu (BeLPT). Wartość LOAEL dla działania uczulającego berylu i rozwoju CBD określono na poziomie 0,55 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$. Ostatnie doniesienia wskazują, że wartość ta może wynosić powyżej 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Ustalono na podstawie wyników badań, że w celu zapobiegania powstaniu CBD dopuszczalne średnie stężenie ważone berylu w powietrzu powinno wynosić poniżej 0,0002 mg/m^3 (0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Zawodowe narażenie na beryl i jego związki powodowało zwiększenie u ludzi ryzyka wystąpienia raka płuc. Ryzyko to było większe u osób z objawami ostrej berylozy płucnej niż u osób z CBD. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC 1993) uznała, że istnieją wystarczające dowody rakotwórczego działania berylu i jego związków u ludzi (Grupa 1). Według US EPA ryzyko jednostkowe wynosi 2,4 · 10⁻³ $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Wydaje się, że występowanie raka płuc u ludzi przed 1950 r. było wynikiem narażenia zawodowego na beryl o dużym stężeniu powodującym występowanie ostrej berylozy.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka berylu (Toxicological... 2002):

– wzór sumaryczny	Be
– masa atomowa	9,01218
– nazwa chemiczna	beryl
– nazwa CAS	beryllium
– numer CAS	7440-41-7
– synonimy:	beryllium-9, glucinium, glucinum i beryllium metallic.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne berylu:

– postać	twardy, stalowoszary, lekki metal
– temperatura topnienia	1280 °C
– temperatura wrzenia	2500 °C
– gęstość względna	1,8477.

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem beryl i jego związki zaklasyfikowano jako produkt niebezpieczny: Rakotw. Kat. 2, R 49; T+, R 26; T, R 25-48/23; Xi, R 36/37/38 i R 43. Symbole te oznaczają: Rakotw. Kat. 2 – substancje, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka, są to substancje, dla których istnieją wystarczające dowody pozwalające na przyjęcie założenia, że narażenie człowieka na te substancje może w rezultacie prowadzić do powstania raka; R49 – może powodować raka w następstwie narażenia drogą oddechową; T+ – produkt bardzo toksyczny; R26 – działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe; T – produkt toksyczny; R25 – działa toksycznie po połknięciu; R48/23 – działa toksycznie przez drogi oddechowe, stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia; Xi – produkt drażniący; R36/37/38 – działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę; R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą.

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

Metaliczny beryl został wyodrębniony z rudy w 1828 r. Przemysłowe zastosowanie berylu rozpoczęło się w 1920 r., gdy stwierdzono, że 2-procentowy dodatek berylu do miedzi powoduje powstanie stopu o wytrzymałości sześciokrotnie większej niż miedź.

Beryl wydobywa się w postaci naturalnie występujących związków z krzemem, takich jak beryl ($\text{Al}_2\text{Be}_3\text{Si}_6\text{O}_{18}$, 5% wagowych berylu) i bertrandyt ($\text{Be}_4(\text{OH})_2\text{Si}_2$, 15% wagowych berylu). Zasoby światowe berylu ocenia się na około 80 000 t (*Taylor i in.* 2003).

Produkcja metalicznego berylu z rudy obejmuje procesy topienia, prażenia i rozdrabniania rudy. Następnie w wyniku reakcji z kwasem siarkowym powstaje siarczan berylu rozpuszczalny w wodzie. Rozdrobniona ruda zawierająca bertrandyt w postaci zawiesiny jest poddawana działaniu kwasu siarkowego w temperaturze bliskiej temperatury wrzenia. Roztwór siarczanu poddaje się następnie procesom prowadzącym do powstania wodorotlenku berylu, podstawowego związku do otrzymywania stopu z miedzią, metalicznego berylu i tlenku berylu (*Kolanz* 2001).

Stop berylu z miedzią jest najważniejszym stopem berylu wykorzystywanym na skalę przemysłową. Wyjściowy stop jest wytwarzany w piecu łukowym, w którym tlenek berylu poddaje się redukcji węglem w obecności stopionej miedzi w temperaturze $1800 \div 2000$ °C. Uzyskiwany stop podstawowy zawiera $4,0 \div 4,25\%$ wagowych berylu. Stopy o innej zawartości berylu uzyskuje się w wyniku stapiania stopu podstawowego z miedzią i innymi metalami (*Toxicological...* 2002).

Beryl jest strategicznym surowcem dla wielu przemysłów. Jego zastosowanie ulega zwiększeniu mimo stosunkowo dużego kosztu wydobycia. Zaletami berylu są: lekkość, wytrzymałość, odporność na rozciąganie i kurczenie oraz dobre przewodnictwo elektryczne i cieplne.

Na skalę przemysłową produkuje się trzy podstawowe formy berylu: stop z miedzią, który ma największe znaczenie, a także metaliczny beryl i tlenek berylu (*Kolanz* 2001). Obecnie najwięcej berylu używa się do produkcji stopów (około 75%), z czego 95% stanowią stopy z miedzią. Stopy berylu z takimi metalami, jak: miedź, nikiel czy glin cechują się wysoką twardością i wytrzymałością mechaniczną. Zawierają one zwykle $0,15 \div 2,0\%$ berylu. Stopy berylu z miedzią znajdują powszechne zastosowanie w elektronice, w przemyśle samochodowym, obronnym i lotniczym. Wymienione wcześniej podstawowe formy przemysłowe berylu są stosowane do wytwarzania wymagają-

cych najwyższej jakości elementów, takich produktów jak np.: czujniki samochodowych poduszek powietrznych, dysz gaśnic przeciwpożarowych, urządzeń rentgenowskich do mammografii, laserów medycznych, rozruszników serca, podstaw podwozi samolotowych czy satelitów pogodowych. Inne zastosowania obejmują produkcję komputerów oraz wyposażenie wiertnicze. Produkty o dużej zawartości berylu ($40 \div 100\%$) są stosowane w przemyśle zbrojeniowym do produkcji zaawansowanych technicznie urządzeń naprowadzających, rakiet, satelitów szpiegowskich i systemów radarowych. Metaliczny beryl jest stosowany w reaktorach jądrowych oraz do budowy broni atomowej. Produkty ceramiczne zawierające beryl, wytwarzane z tlenku berylu o bardzo wysokiej czystości (99,5%) są stosowane do produkcji laserów oraz w elektronice do produkcji szybkich układów scalonych. Beryl znalazł ostatnio także zastosowanie w sporcie do produkcji kijów golfowych i rowerów (Kolanz 2001; Willis, Florig 2002; Taylor i in. 2003).

W wyniku rosnącego zastosowania berylu w przemyśle zwiększeniu ulega liczba osób zatrudnionych w kontakcie z tym pierwiastkiem. W USA liczba zatrudnionych wzrosła z około 70 000 osób w 1970 r. do 200 000 ÷ 800 000 obecnie (Infante, Newman 2004).

W Unii Europejskiej liczbę osób zawodowo narażanych na beryl i jego związki szacuje się na 67 000 (Dudek i in. 2001).

Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi (2001) w Polsce nie było w 2000 r. osób narażonych na beryl i jego związki o stężeniach powyżej wartości NDS ($0,001 \text{ mg/m}^3$). Na beryl i jego związki nieorganiczne było narażonych 138 osób w 2005 r. wg danych z rejestru substancji i procesów rakotwórczych. Liczba ta jest prawdopodobnie zaniżona ze względu na brak informacji pochodzących z przemysłu zbrojeniowego, gdzie beryl jest stosowany do produkcji zaawansowanych technicznie urządzeń naprowadzających, rakiet, satelitów szpiegowskich i systemów radarowych.

Średnie stężenia berylu w powietrzu w zakładzie, w którym wyodrębniano i produkowano metaliczny beryl, wynosiły w połowie lat sześćdziesiątych $> 50 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. W połowie lat siedemdziesiątych stężenia uległy zmniejszeniu do $< 30 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Po 1977 r. w zakładzie tym stężenia berylu w powietrzu wynosiły poniżej dopuszczalnej według OSHA wartości $0,002 \text{ mg/m}^3$ ($2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$), (Kreibel i in. 1988). Obecnie stężenia berylu w powietrzu zakładów pracy znajdują się raczej w zakresie poniżej obowiązujących wartości dopuszczalnych. Wynosiły one na przykład $1,04 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ podczas produkcji berylu (Stange i in. 1996), $0,09 \div 0,72 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ w trakcie produkcji broni atomowej (Johnson i in. 2000) i $0,2 \div 0,6 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ w trakcie obróbki maszynowej berylu (Martyny i in. 2000). Thorat i in. (2003) określili wymiar ziaren aerozolu powstającego w trakcie produkcji i przetwarzania berylu. Średni wymiar dynamiczny ziaren pyłu berylu wynosił $5,0 \div 9,5 \text{ } \mu\text{m}$.

Gawęda i Madej (2000) dokonali pomiarów stężeń berylu w powietrzu czterech zakładów na terenie Polski. Procesy produkcyjne obejmowały wycinanie i zgrzewanie taśmy z brązu berylowego ($1,8 \div 2\% \text{ Be}$), stosowanie zgrzewarek z elektrodami ze stopu berylowego ($0,5\% \text{ Be}$), stosowanie zaprawy berylowej do procesu wytapiania AlMg ($4\% \text{ Be}$), wykorzystywanie okienek berylowych do produkcji mikroskopów elektronowych. Stężenia berylu były małe i wynosiły od $1/50$ do $1/10$ wartości NDS. Jedynie w procesie wytapiania AlMg w krótkich okresach stężenia związku osiągały wartość do $1/3$ NDS i $1/10$ NDSCh ($0,003 \text{ mg/m}^3$).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Narażenie na beryl i jego związki może powodować niekorzystne skutki działania na organizm zarówno w wyniku bezpośredniego działania toksycznego metalu, jak i pośrednio w wyniku odpowiedzi immunologicznej na beryl. Po przyjęciu przez ACGIH stężenia $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ berylu za wartość TLV-TWA skutki bezpośredniego działania toksycznego berylu zostały praktycznie wyeliminowane.

Takie rozpuszczalne związki berylu, jak siarczan czy fluorek, powodują występowanie ostrych i przewlekłych skutków działania, podczas gdy związki nierozpuszczalne, stopy, tlenki czy rudy berylu powodują zwykle przewlekłe skutki działania. Narządem docelowym działania berylu są płuca, jakkolwiek obecność zmian ziarniniakowatych stwierdzano także w takich narządach czy tkankach, jak: wątroba, śledziona, nabrzuszne węzły chłonne, nerki, szpik kostny i skóra.

OBSERWACJE KLINICZNE

Toksyczność ostra

Ostre zatrucia związkami berylu mogą występować u ludzi w wyniku narażenia na związek o stężeniach powyżej $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Objawy obejmują: podrażnienie skóry, oczu i górnych dróg oddechowych. Ostre zapalenie jamy nosowo-gardłowej objawia się bólem, obrzękiem błony śluzowej i krwawieniem z nosa. Mogą się pojawić owrzodzenia błony śluzowej. Ostre odoskrzelowe zapalenie płuc występuje w wyniku narażenia na beryl zwykle o stężeniach powyżej $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Maier, Newman 1998). Ostre zatrucia berylem występują głównie w wyniku narażenia na rozpuszczalne sole berylu, lecz skutki działania związku obserwowano także po narażeniu na metaliczny beryl oraz tlenek i wodorotlenek berylu (Eisenbud i in. 1948).

Sole, w których beryl występuje jako kation, ulegają po rozpuszczeniu w wodzie hydrolizie, dając roztwory o kwaśnym pH. Wynosi ono 2,7 w przypadku izoosmolarnego (0,154 mol/l) roztworu siarczanu berylu (Reeves 1986). Zmiany zapalne są prawdopodobnie związane z kwaśnym odczynem roztworów soli berylu, a rozwój zmian zapalnych, ich nasilenie i okres występowania wykazuje zależność od wielkości dawki (Van Ordstrand i in. 1943). W wyniku narażenia na beryl o dużych stężeniach kliniczne objawy zapalenia płuc pojawiały się w ciągu 72 h po narażeniu, podczas gdy zmiany w obrazie rentgenowskim płuc utrzymywały się przez kilka tygodni (Maier i in. 1998). Zmiany chorobowe mogą się utrzymywać od kilku tygodni do kilku miesięcy. Jakkolwiek obecnie ciężkie przypadki zatruc ostrych berylem są rzadkie. Łagodniejsza forma zatrucia powinna być brana pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym schorzeń układu oddechowego (Mroz i in. 2001). Narażenie zawodowe na rozpuszczalne związki berylu może powodować reakcje skórne w postaci obrzęków, rumieni i grudkowo-pęcherzykowego zapalenia skóry głównie na odsłoniętych powierzchniach. Objawy te zwykle ustępują po zaprzestaniu narażenia. Beryl może powodować także zapalenie spojówek i błon śluzowych jamy ustnej oraz zapalenie dziąseł u osób posiadających implanty zębów wykonane ze stopów zawierających beryl (Haberman i in. 1993). Obserwowano także ziarniniakowate zmiany martwicze oraz owrzodzenia w wyniku penetracji skóry przez nierozpuszczalne związki berylu. U pracowników z przewlekłą berylozą płucną w wyniku narażenia na tlenek berylu stwierdzano zmiany na skórze w postaci grudek

czy ziarniniaków berylowych. Zmiany te mają podłoże immunologiczne. Świadczą o tym dodatnie wyniki testu transformacji blastycznej limfocytów (*Hanfin i in.* 1970) oraz płatkowych testów skórnych z siarczanem berylu (*Curtis* 1951).

Toksyczność przewlekła

Przewlekła choroba berylowa (CBD, beryloza) jest najbardziej znanym skutkiem zdrowotnym narażenia zawodowego na beryl. CBD jest przewlekłą chorobą zapalną płuc spowodowaną przez dwa czynniki: pobieranie przez płuca nierozpuszczalnych w wodzie pyłów zawierających beryl oraz wrodzoną predyspozycję. Obejmuje dwa etapy: uczulenie i rozwój choroby. Na podstawie wyników badań pracowników można stwierdzić, że uczulenie może wystąpić w wyniku narażenia na beryl o stężeniach $0,01 \div 0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Nie określono progu występowania uczulenia. Nie stwierdzono również zależności występowania uczuleń od skumulowanego narażenia. Uczulenie na beryl może wystąpić w okresie od kilku dni do kilku tygodni narażenia (*Willis, Florig* 2002). Rozwój choroby następuje, gdy limfocyty T otaczają antygen berylowo-białkowy, powodując tworzenie ziarniniaków głównie w płucach, lecz także w gruczołach limfatycznych, wątrobie, śledzionie, mięśniach i w skórze. Manifestacja kliniczna przewlekłej berylozy może wystąpić średnio po $10 \div 15$ latach od początku narażenia, ale okres ten może się przedłużyć do 30 lat po przerwaniu krótkotrwałego narażenia (*Mroz i in.* 2001; *Henneberger i in.* 2001). Otrzymane wyniki badań pozwalają na stwierdzenie, że istnieje silne genetyczne uwarunkowanie powstawania uczulenia na beryl. W grupach narażonych w dużym stopniu na beryl uczulenie i CBD występowały jedynie u kilku procent osób. W obrazie klinicznym przewlekłej berylozy szczególną uwagę zwraca jej ludzące podobieństwo do sarkoidozy. Nieodwracalna i jak dotychczas nieuleczalna CBD może przebiegać we wczesnym stadium bezobjawowo z obecnością niewielkich zmian w obrazie RTG lub przejawiać się jako niewielka duszność wysiłkowa bez zmian w RTG. W okresie późniejszym rozwija się postać pełnoobjawowa z kaszlem, postępującą dusznością wysiłkową, bólem w klatce piersiowej, bólami stawowymi, utratą masy ciała, potami nocnymi oraz sinicą. Powikłania mogą obejmować gruźlicę, samoistną odmę opłucnową, przewlekłą niewydolność prawokomorową serca. W badaniu popłuczyn oskrzelowo pęcherzykowych (BALF) u chorych na berylozę i sarkoidozę jest widoczna znaczna limfocytoza. W obrazie radiologicznym płuc obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych wnek i śródpiersia oraz rozlane zmiany śródmiąższowe o charakterze guzkowym, najczęściej umiejscowione w płatach górnych. W końcowej fazie choroby jest widoczne nasilone włóknienie tkanki płucnej (*Dudek i in.* 2001; *Sieradzki i in.* 2002). Biopsje płuc pozwoliły na stwierdzenie śródmiąższowych nacieków komórek jednojądrzastych oraz trwałych ziarniniaków i zwóknień (*Newman i in.* 1989; 1994). Tworzenie niecofających się ziarniniaków w tkance płucnej oraz niekiedy w skórze jest objawem charakterystycznym dla berylozy, jednakże brak tych objawów nie wyklucza choroby (*Mroz i in.* 2001).

W przeszłości diagnostyka berylozy opierała się na stwierdzeniu objawów klinicznych i wynikach takich badań dodatkowych, jak: zdjęcie radiologiczne płuc, gazometria i spirometria. Umożliwiało to wykrycie choroby w stosunkowo późnym stadium przy obecności zaawansowanego włóknienia tkanki płucnej (*Sieradzki i in.* 2002).

Obecnie stosuje się metody umożliwiające wczesną diagnostykę berylozy. Badanie w warunkach *in vitro* z zastosowaniem testu proliferacji limfocytów po stymulacji solami berylu (BeLTP) stosuje się w diagnostyce CBD w USA od 1970 r. Jest to bada-

nie skринingowe pozwalające na wykrycie osób uczulonych na beryl bez klinicznych objawów CBD (Kreiss i in. 1993; Stange 1996).

Istnieją ograniczone dane dotyczące wpływu berylu i jego związków na układ krążenia. Ciężkie przypadki berylozy mogą prowadzić do powiększenia prawej komory serca. U 17 osób narażonych na beryl w zakładzie produkującym lampy fluorescencyjne stwierdzono powiększenie prawego przedsionka i komory (Hardy, Tabershaw 1946). U pracowników zakładu produkującego beryl stwierdzono zwiększenie śmiertelności w wyniku chorób serca (Ward i in. 1992). Uważa się, że nie były to skutki wynikające z bezpośredniego działania toksycznego berylu na serce, a raczej związane z zaburzeniami czynności płuc.

Zgodnie z danymi Mc Cawley i in. (2001) ryzyko skutków zdrowotnych narażenia na beryl było zależne raczej od liczby ziaren pyłu niż masy wdychanego metalu. Świadczy to o tym, że pomiar liczby ziaren pyłu może mieć większą wartość predykcyjną uczulenia na beryl niż pomiar masy pyłu zawierającego beryl.

Badania epidemiologiczne

Beryloza została opisana po raz pierwszy w 1946 r. (Hardy, Tabershaw 1946) u pracowników wytwórni lamp fluorescencyjnych narażonych na fluorek berylu w Massachusetts i została nazwana „*salem sarcoid*”. Wyniki badań wykazały, że choroba ta występowała także u pracowników narażonych na metaliczny beryl, jego stopy i tlenki. W zakładach produkujących i przetwarzających beryl stwierdzano występowanie CBD także u osób niezatrudnionych bezpośrednio przy produkcji (sekretarki i ochrona). Objawy występowały również u osób zamieszkujących w pobliżu zakładów stosujących w produkcji beryl. Zapadalność na berylozę była w tej populacji zbliżona do stwierdzonej u pracowników zakładu mimo znacznej różnicy w wielkości narażenia. Obserwacje te pozwoliły na sformułowanie hipotezy o podłożu uczuleniowym CBD.

Przyjęcie w 1959 r. przez ACGIH dopuszczalnego stężenia berylu (TLV-TWA) na poziomie $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Kolanż 2001) nie pozwoliło na wyeliminowanie CBD. Wprowadzenie testu BeLTP otworzyło nowy etap badań nad występowaniem uczuleń na beryl i CBD.

Rom i in. (1983) badali występowanie uczulenia na beryl wśród pracowników kopalni odkrywkowej rud berylu i osób zatrudnionych przy rozdrabnianiu rudy w Delta, Utah. W trakcie trwających trzy lata badań prospektywnych określano zależność między proliferacją limfocytów, narażeniem i zmianami w płucach wskazującymi na CBD. Odsetek osób uczulonych wyniósł 15,9% w 1979 r. ($n = 82$) i 8,9% w 1982 r. ($n = 61$). Biorąc pod uwagę zmniejszenie narażenia w tym okresie, autorzy sugerowali, że powstawanie uczuleń może być związane z wielkością narażenia a uczulenia mogą być odwracalne. Jednak stosowany wówczas test nie był tak czuły i specyficzny jak testy późniejsze i otrzymane wyniki mogły być obarczone błędami (Mroz i in. 2001).

W 1987 r. Cullen i in. potwierdzili pięć przypadków CBD u pracowników rafinerii metali szlachetnych zatrudnionych przez 4 ÷ 8 lat przed wystąpieniem objawów. Średnie stężenia berylu wynosiły w ciągu zmiany $0,22 \div 42,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ i w 10% przypadków były większe niż $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Cztery osoby pracowały przy obsłudze pieców, gdzie stężenia berylu wynosiły $0,52 \pm 0,44 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Piąta osoba pracowała przy kruszeniu rudy, gdzie średnie stężenie berylu wynosiło $2,7 \pm 7,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Nie można jednak wykluczyć, że stężenia berylu w przeszłości były większe niż w trakcie dwutygodniowych badań.

Kreiss i in. (1993) przeprowadzili badania 895 pracowników zakładów produkujących broń jądrową. Odsetek pracowników uczulonych na beryl wynosił 1,9%. Wśród 17 zidentyfikowanych przypadków uczulenia u 15 (1,7%) stwierdzono CBD. W innym badaniu przeprowadzonym w zakładzie produkującym wyroby ceramiczne na bazie tlenku berylu badaniami objęto 136 osób (*Kreiss* i in. 1996). U ośmiu osób (5,9%) stwierdzono uczulenie na beryl, a u sześciu (4,4%) z nich – CBD. Uczulenie na beryl stwierdzono u 14,3% pracowników obsługujących maszyny w porównaniu do 1,2% u innych pracowników. Ponieważ zakład uruchomiono w 1980 r., były dostępne dane dotyczące narażenia. Medialne stężenie berylu w strefie oddychania pracowników obsługujących maszyny wynosiło 0,6 oraz 0,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i było znacznie większe niż w innych grupach. Stężenia w latach 1981-1992 były generalnie mniejsze niż 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Indywidualne narażenie sześciu osób z CBD i dwóch osób uczulonych na beryl wynosiło $0,2 \div 1,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Mediana wynosiła 0,55 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Było to pierwsze badanie wskazujące, że wartość TLV-TWA berylu na poziomie 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nie zapobiega występowaniu CBD.

Kreiss i in. (1997) dokonali oceny ryzyka wystąpienia CBD u pracowników zatrudnionych na różnych stanowiskach w zakładzie produkującym: beryl metaliczny, stopy, tlenek berylu i wyroby ceramiczne. Spośród 646 pracowników narażonych na beryl u 627 wykonano test BeLPT. U 9,4% wynik testu był pozytywny – wykryto 24 nowe przypadki CBD, co z uprzednio potwierdzonymi pięcioma stanowiło 4,6% pracowników. Największy odsetek osób chorych na CBD stwierdzono w dziale produkującym wyroby ceramiczne (9%) i metaliczny beryl (6,4%). Jednakże CBD wykryto także u dwóch osób pracujących w zaopatrzeniu i w księgowości.

Schuler i in. (2005) przeprowadzili badania pracowników zatrudnionych przy produkcji wstęp oraz prętów i drutu ze stopu berylu z miedzią. Spośród 185 pracowników 152 wyraziło zgodę na udział w badaniach. W badaniu tym test BeLPT był wykonywany przez dwa różne laboratoria, których wyniki wykazywały istotne różnice. U 17 pracowników stwierdzono dwa lub więcej dodatnich wyników badania krwi wskazujących na uczulenie na beryl. Ze względu na różnice wyników ostatecznie zakwalifikowano jako uczulone 10 osób (7%). Berylozę stwierdzono u 6 osób (4%). Pomiarzy stężeń berylu w powietrzu prowadzono w latach 1969-2000. Obejmowały one 650 pomiarów indywidualnych, 4524 pomiarów w pomieszczeniach i 815 pomiarów SD-HV (krótki okres czasu – duża objętość). Mediany stężeń dla dozymetrów indywidualnych i pomiarów na terenie zakładu wynosiły odpowiednio 0,02 i 0,09 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Mediana pomiarów SD-HV wyniosła 0,44 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Stężenia zmierzone przy zastosowaniu dozymetrii indywidualnej były w 99% próbek mniejsze niż 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (PEL wg OSHA) i w 93% próbek mniejsze niż 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (poziom działania wg Departamentu Energii USA). W pobranych próbkach metodą SD-HV w 90% stężenia były mniejsze niż 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (najwyższe stężenie pułapowe wg OSHA). Według autorów największe ryzyko wystąpienia uczulenia na beryl i CBD miało miejsce przy produkcji prętów i drutu. W tym oddziale przekroczenia średniej wartości 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ występowały w 24% pomiarów, a w oddziale produkcji taśmy – w < 1% pomiarów. Autorzy badań wnioskowali, że ryzyko związane z narażeniem na beryl o stężeniach < 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ jest małe.

Podsumowując wyniki badań, można stwierdzić, że CBD występowała u 4,1% pracowników zatrudnionych przy produkcji berylu (*Cotes* i in. 1983), u $2,9 \div 3,6\%$ pracowników zatrudnionych przy rafinacji metali szlachetnych (*Cullen* i in. 1987) i u 1,7% pracowników wytwórni ceramiki (*Kreiss* i in. 1993). W trakcie innych badań epidemiologicznych dokonywano oceny ryzyka wystąpienia zarówno uczulenia, jak i cho-

roby CBD. Udział procentowy pracowników, u których stwierdzono uczulenie lub CDB, wynosił: u pracowników zatrudnionych przy produkcji broni atomowej 2 i 1,7% (Kreiss i in. 1993), przy produkcji berylu 6,9 i 4,6% (Kreiss i in. 1997), przy produkcji wyrobów ceramicznych zawierających beryl 5,9 i 4,4% (Kreiss i in. 1996) oraz przy produkcji taśm, prętów i drutu 7 i 4% (Schuler i in. 2005).

Deubner i in. (2001) podjęli próbę oceny ryzyka związanego z narażeniem na poszczególne formy chemiczne berylu. Na podstawie danych literaturowych i wyników własnych obserwacji w zakładzie Delta, w stanie Utah badacze stwierdzili, że narażenie na rudy berylu, takie jak bertrandyt ($4\text{BeO}\cdot\text{SiO}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$) czy beryl ($3\text{BeO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3\cdot 6\text{SiO}_2$) nie powodowało uczuleń. Nie stwierdzano ich także u jubilerów dokonujących obróbki berylu. Wyodrębnianie berylu metalicznego z rud wymaga ekstrakcji gorącym kwasem siarkowym. W związku z tym potencjalnym źródłem uczuleń na tym etapie produkcji są rozpuszczalne sole berylu. W trakcie innych procesów produkcyjnych sole berylu praktycznie nie występują, ma miejsce natomiast narażenie na tlenek berylu i beryl metaliczny. Największy stopień ryzyka zachorowania na CBD występuje w wyniku narażenia na cząstki tlenku berylu. Nie wiadomo jednak czy jest to wynikiem chemicznej postaci berylu, czy występowaniem tego związku w powietrzu w postaci ziaren o małej średnicy ($< 1 \mu\text{m}$). Metaliczny beryl charakteryzuje największy po tlenku potencjał powodowania uczuleń, przy czym nie wiadomo czy przyczyną jest metal, czy powstający na powierzchni ziaren tlenek. Także Paustebach i in. (2001) uważają, że narażenie na BeO stwarza największe ryzyko przy podobnej wielkości narażenia.

US EPA (1998) określiła wartość LOAEL dla berylu na poziomie $0,55 \mu\text{g}/\text{m}^3$, na podstawie wyników badań Kreiss i in. (1996).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Przeprowadzono badania mające na celu określenie wpływu ostrego narażenia inhalacyjnego na beryl na padnięcia zwierząt. Narażenie szczurów na pył metalicznego berylu o stężeniu $0,8 \text{ mg Be}/\text{m}^3$ przez 50 min spowodowało padnięcie 20 z 74 zwierząt w okresie $12 \div 15$ dni po narażeniu (Haley i in. 1990). Szczury narażane na siarczan berylu o stężeniu $2,59 \text{ mg Be}/\text{m}^3$ przez 14 dni (2 h/dzień) padły w ciągu 18 dni po narażeniu (Sendelbach, Witschi 1987). Małpy narażane na wodorofosforan berylu o stężeniu $\geq 13 \text{ mg Be}/\text{m}^3$ w ciągu $8 \div 10$ dni (6 h/dzień) padły po upływie $8 \div 10$ dni eksperymentu. Dwie z czterech małp narażanych na fluorek berylu o stężeniu $0,184 \text{ mg Be}/\text{m}^3$ (6 h/dzień) padły po $7 \div 17$ dniach narażania (Schepers 1964).

Wartości LD_{50} u zwierząt były zależne od postaci chemicznej berylu. Wartość LD_{50} dla siarczanu berylu wyniosła $120 \text{ mg Be}/\text{kg}$ u szczurów i $140 \text{ mg Be}/\text{kg}$ u myszy. Wartość LD_{50} dla chlorku berylu wyniosła $200 \text{ mg Be}/\text{kg}$ u szczurów, dla fluorku berylu $18 \div 20 \text{ mg Be}/\text{kg}$ u myszy, a dla tlenofluorku berylu – $18,3 \text{ mg Be}/\text{kg}$ u szczurów (Toxicological... 2002).

Uczulenia skóry i ziarniniaki skóry wywołane działaniem berylu podobne do stwierdzanych u ludzi wywołano eksperymentalnie u świń i świnek morskich (Aleksieva 1965).

Ostre zapalenie płuc stwierdzano po narażeniu inhalacyjnym na związki berylu u różnych gatunków zwierząt (Stokinger i in. 1950). Stwierdzone zmiany nie były jednak

takie same jak u ludzi. U zwierząt narażanych na siarczan berylu o stężeniu 13 mg/m^3 w ciągu 1 h zmiany rozrostowe wystąpiły po 3 tygodniach i obejmowały głównie komórki nabłonka pęcherzyków typ II u szczurów oraz komórki śródmiąższowe i nabłonka u myszy i szczurów. Hiperplazja komórek nabłonka pęcherzyków typu II była połączona ze zgrubieniami śródmiąższowymi z naciekami makrofagów i neutrofilów. Widocznym objawem była obecność makrofagów w pęcherzykach oraz zniszczonych błon komórkowych. W innym eksperymencie, u szczurów narażanych na siarczan berylu o stężeniu $4,05 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ berylu (MMAD $1,9 \text{ }\mu\text{m}$) przez 1 h wystąpiło śródmiąższowe zapalenie płuc bez ziarninaków (*Sendelbach i in.* 1989).

Fluorek berylu wykazywał silniejsze działanie toksyczne niż siarczan berylu. Narażenie drogą inhalacyjną na BeF_2 ($190 \text{ }\mu\text{g Be/m}^3$) szczurów, królików, kotów i psów powodowało uszkodzenia płuc podobne jak narażenie na $\text{BeSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($420 \text{ }\mu\text{g/m}^3 \text{ Be}$), (*Stokinger i in.* 1950).

Hall i in. (1950) stwierdzili, że związki berylu nierozpuszczalne w wodzie również wywoływały objawy ostrego zapalenia płuc. U większości zwierząt narażonych na BeO o stężeniach do 30 mg/m^3 prażony w wysokiej temperaturze ($1150 \div 1450 \text{ }^\circ\text{C}$) nie wystąpiły uszkodzenia płuc, poza niewielką odpowiedzią ze strony fagocytów typową dla narażenia na różnego rodzaju cząstki. Narażenie na BeO prażony w niskiej temperaturze ($400 \text{ }^\circ\text{C}$) o stężeniach dziesięciokrotnie mniejszych powodowało padnięcia szczurów i uszkodzenia płuc u psów.

Narażenie na metaliczny beryl o większych stężeniach niż w przypadku soli berylu powodowało również uszkodzenia płuc. Narażenie samców szczura szczepu Fischer 344/N na metaliczny beryl o stężeniu $800 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ (MMAD $1,4 \text{ }\mu\text{m}$) przez 50 min spowodowało martwicze krwotoczne zapalenie płuc i zwłóknienia śródmiąższowe w wyniku zmian zapalnych. Nie stwierdzono natomiast ziarninaków. W popłuczynach pęcherzykowych zaobserwowano jedynie niewielką liczbę limfocytów i neutrofilów (*Haley i in.* 1990).

Ostre narażenie małą drogą inhalacyjną na wodorofosforan berylu ($\geq 13 \text{ mg Be/m}^3$), fluorek berylu ($0,184 \text{ mg Be/m}^3$) lub siarczan berylu ($0,198 \text{ mg Be/m}^3$) powodowało powiększenie serca (*Schepers* 1964). U psów narażanych na tlenek berylu (30 mg Be/m^3 przez 15 dni lub $3,6 \text{ mg Be/m}^3$ przez 40 dni) stwierdzono zmniejszenie ciśnienia tlenu we krwi tętniczej (*Hall i in.* 1950). Skutki te były prawdopodobnie zmianami kompensacyjnymi mięśnia sercowego spowodowanymi zwłóknieniem płuc oraz zmniejszoną zdolnością płuc do utleniania krwi. Wniosek ten znajduje poparcie w wynikach eksperymentów, w których beryl podawano drogą pokarmową, wskazujących, że podanie berylu tą drogą nie miało wpływu na serce (*Toxicological...* 2002).

Ostre narażenie zwierząt doświadczalnych na beryl i jego związki wpływało w niewielkim stopniu na wskaźniki hematologiczne. U szczurów i psów stwierdzono niedokrwistość makrocytową oraz zmiany w płucach (*Stroud i in.* 1951). Niedokrwistość ustępowała u psów samoistnie po upływie $3,5 \div 4$ miesięcy pomimo obecności berylu w wątrobie i w kościach (*Stokinger i in.* 1953).

Krótkotrwałe narażenie inhalacyjne na beryl wywoływało niedokrwistość u różnych gatunków zwierząt. U psów narażanych na tlenek berylu o stężeniu $30 \text{ mg/m}^3 \text{ Be}$ przez 15 min wystąpiła umiarkowana podwyższona leukocytoza, a u psów narażonych na tlenek berylu o stężeniu $3,6 \text{ mg Be/m}^3$ przez 40 dni wystąpiła niedokrwistość makrocytowa. Ocena rozmazów szpiku wykazała zmniejszenie liczby erytroblastów i zwiększenie normoblastów (*Stokinger i in.* 1950).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Obecnie brak jest zwierzęcego modelu berylozy, który mógłby odpowiadać jej powstawaniu i przebiegowi u ludzi. Na podstawie wyników wielu badań wykonanych na: psach, małpach i szczurach, stwierdzano ziarniniakowate zapalenie płuc, lecz wyniki badań histopatologicznych nie potwierdzały CBD. Objawy były przejściowe i nie wydawało się, aby były wywołane specyficzną odpowiedzią immunologiczną na beryl (EPA 1998; *Finch* i in. 1996). Wyniki niektórych badań (*Huang* i in. 1992; *Nikula* i in. 1997) pozwalały stwierdzić, że myszy mogą stanowić odpowiedni model zwierząt do badań działania toksycznego berylu. U myszy uczulonych siarczanem berylu, którym następnie podano jednorazowo ten związek dotchawiczo, stwierdzono napływ do płuc komórek CD4+ T, uczulonych na Be komórek T, śródmiąższowe zapalenie płuc i tworzenie się ziarniniaków. Zmiany te jednakże ustąpiły po 10 miesiącach. Stwierdzono pewne podobieństwo ludzkiej postaci CBD i skutków 90-minutowego narażenia myszy na beryl metaliczny przez nos (*Nikula* i in. 1997).

Niedokrwistość makrocytowa wystąpiła u szczurów i królików narażanych na siarczan berylu o stężeniu 0,43 mg Be/m³ przez 100 dni i psów narażanych na związek o stężeniu 0,04 mg Be/m³ (*Stokinger* i in. 1950). Nie stwierdzano skutków hematologicznych u szczurów, chomików i małp narażonych na bertranit lub rudę berylu o stężeniach 0,21 lub 0,62 mg/m³ Be przez 6 ÷ 23 miesięcy (*Wagner* i in. 1969).

Nie stwierdzono zmian w szpiku kostnym i śledzionie u szczurów po podawaniu do przewodu pokarmowego w ciągu 2 lat ≤ 31 mg/kg/dzień Be (*Morgareidge* i in. 1976).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Dowody na możliwe działanie mutagenne berylu są słabe i niespójne. Na podstawie wyników większości prac wykazano, że chlorek, azotan, siarczan i tlenek berylu nie powodowały powstania mutacji u bakterii zarówno bezpośrednio, jak i po aktywacji metabolicznej. Po narażeniu na siarczan berylu wyniki prowadzonych badań były negatywne (*Ashby* i in. 1990; *Rosenkranz, Poirer* 1979; *Dunkel* i in. 1984; *Arlauskas* i in. 1985) z wyjątkiem wyników badania mutacji u *Bacillus subtilis* (*Kanematsu* i in. 1980). Wyniki badań z zastosowaniem azotanu berylu były negatywne w przypadku testu Amesa (*Arlauskas* i in. 1985; *Kuroda* i in. 1991), lecz uzyskano pozytywne wyniki mutacji wstecznej u *Bacillus subtilis* (*Kuroda* i in. 1991). Chlorek berylu dawał negatywne wyniki w znacznej liczbie badań (*Ogawa* i in. 1987; *Kuroda* i in. 1991; *Rossman, Molina* 1986). Podobnie jak w przypadku azotanu uzyskano pozytywne wyniki testu mutacji wstecznej u *Bacillus subtilis* (*Kuroda* i in. 1991). Stosując tlenek berylu, uzyskano negatywne wyniki testu Amesa i testu mutacji wstecznej u *Bacillus subtilis* (*Kuroda* i in. 1991).

W przeciwieństwie do generalnie negatywnych wyników badania mutacji wstecznej u prokariota, siarczan berylu lub chlorek berylu indukował mutacje genów w kulturach komórek ssaków (*Hsie* i in. 1979; *Miyaki* i in. 1979).

Wykazano na podstawie wyników jednego badania, że siarczan berylu powodował 10-krotne zwiększenie liczby aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach i

21-krotne zwiększenie liczby aberracji w komórkach chomika syryjskiego (HEC), (Larramedy i in. 1981). Jednakże wyniki innych badań wykazały, że siarczan berylu nie indukował aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego (Brooks i in. 1989) i w komórkach płuc chomika chińskiego (Ashby i in. 1990). Larramedy (1981) stwierdził wzrost częstości wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) w komórkach HEC i w kulturach limfocytów ludzkich po narażeniu na siarczan berylu. Zależny od dawki wzrost SCE stwierdzono w komórkach V79 pod wpływem chlorku berylu i azotanu berylu (Kuroda i in. 1991). Natomiast Anderson (1983) nie stwierdził wzrostu liczby SCE w wyniku działania siarczanu baru na ludzkie limfocyty i na kultury komórek makrofagów.

Rozpuszczalne sole berylu wydają się mieć słabe działanie genotoksyczne (Toxicological... 2002). W środowisku pracy ludzie są narażeni na beryl głównie drogą inhalacyjną, a szkodliwe skutki działania berylu zależą od postaci chemicznej berylu i właściwości powierzchni ziaren pyłu zawierających beryl. Zgodnie z opinią Gordona i Browsera (2003) byłoby celowe powtórne przebadanie działania mutagennego berylu z zastosowaniem form berylu występujących w warunkach przemysłowych.

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE

Działanie rakotwórcze dla ludzi

W Stanach Zjednoczonych przeprowadzono szereg badań retrospektywnych mających na celu dokonanie oceny umieralności w kohortach pracowników narażonych na beryl i jego związki. Jednak badania wykonane przed 1987 r. i mające na celu określenie zależności między narażeniem na beryl i rakiem płuc miały liczne wady – brak było w nich wystarczającej kontroli takich czynników zakłócających, jak palenie tytoniu. Badaniem objęto pracowników przemysłu berylowego, którzy nie byli na beryl narażeni w środowisku pracy, popełniano błędy w szacowaniu przewidywanej liczby zgonów z powodu nowotworów lub wykorzystywano niewłaściwe grupy kontrolne (Toxicological... 2002). W późniejszych badaniach starano się uniknąć podobnych błędów. Ward i in. (1992) przeprowadzili badanie wskaźnika umieralności wśród 9225 mężczyzn zatrudnionych w zakładach przetwarzających beryl i stwierdzili statystycznie istotny wzrost ryzyka wystąpienia raka. Standaryzowany współczynnik umieralności (SMR) wyniósł 1,26 (95% CI = 1,12 ÷ 1,42). Steenland i Ward (1992) rozszerzyli poprzednie badanie kohortowe, badając również kobiety i przedłużając okres obserwacji do 13 lat. Porównanie 689 pacjentów, u których stwierdzono berylozę, z populacją generalną w USA ujawniło statystycznie istotny wzrost ryzyka raka płuca (SMR 2,0; 95% CI = 1,33 ÷ 2,89). Nadwyżki raka płuca stwierdzono u obu płci i były one większe u osób z ostrymi objawami spowodowanymi działaniem berylu niż u osób chorych na CBD. Wyniki tych badań wskazywały na istnienie zależności dawka-odpowiedź. Badanie powtarzane przeprowadzone przez Sandersona i in. (2001) objęło 142 osoby z rakiem płuc oraz 5 osób zgodnych pod względem rasy i wieku tworzących grupę kontrolną dla każdego przypadku. Współczynnik umieralności z powodu raka płuc wyniósł 1,22 (95% CI = 1,03 ÷ 1,43). Nie stwierdzono istotnej zależności między czasem trwania pracy w narażeniu a ryzykiem nowotworu. W dużej liczbie prac krytykowano wnioski z badań Steenlanda i Warda (1992) oraz Warda i in. (1992), głównie ze względu na niski stopień ryzyka nowotworu i niewłaściwą ocenę wpływu palenia tytoniu (Toxicologi-

cal... 2002). Na podstawie wyników tych badań Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC 1993) zaliczyła beryl do grupy 1., do substancji o udowodnionym działaniu rakotwórczym u ludzi. W opinii IARC z 2001 r. stwierdzono, że: wyniki badań epidemiologicznych wykazały generalnie wzrost wystąpienia zachorowania na raka płuca w większości zakładów przetwarzających beryl, wzrost ten był na ogół wynikiem narażenia na beryl o dużym stężeniu przed 1950 r., a najwyższy stopień ryzyka wystąpienia raka płuc dotyczył osób, u których stwierdzono ostre zatrucie berylem. W tym samym dokumencie IARC (2001) zwrócono również uwagę na szereg ograniczeń w istniejącym rejestrze nowotworów (niedostateczna ocena narażenia i stosunkowo niewielkie nadwyżki nowotworów). American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) i Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) uznały beryl i jego związki nieorganiczne za substancje rakotwórcze dla ludzi (odpowiednio grupy ACGIH – A1 i MAK 1), (ACGIH 2005). US EPA (2005) zakwalifikowała beryl i jego związki do grupy EPA-B1 (prawdopodobnie rakotwórczy dla człowieka, ograniczone dowody działania rakotwórczego pochodzące z badań epidemiologicznych) i EPA-L (prawdopodobnie wywołuje raka u ludzi). Według US EPA, chociaż wyniki badań *Warda* i in. (1992) sugerują, że narażenie zawodowe na beryl może powodować zwiększenie umieralności z powodu raka płuca, to ich interpretacja jest ograniczona przez dużą liczbę dodatkowych czynników. Obejmują one: brak danych o zatrudnieniu, ograniczone informacje na temat palenia tytoniu i możliwość narażenia na inne substancje potencjalnie rakotwórcze. Niezależnie jednak od tych wątpliwości wyniki badania powtarzanego przeprowadzone w tej samej kohorcie pozwalają zaobserwować istnienie związku przyczynowego między narażeniem na beryl i wzrostem ryzyka zachorowania na raka płuca. Ryzyko jednostkowe wynosi $2,4 \cdot 10^{-3}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ (US EPA 2005), co oznacza, że przy obecnej wartości TLV-TWA wynoszącej $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, ryzyko wystąpienia dodatkowego przypadku raka płuca spowodowanego narażeniem zawodowym na beryl wynosi $6,43 \cdot 10^{-4}$.

Levy i in. (2002) dokonali powtórnej oceny danych i wniosków z badań opublikowanych przez *Warda* i in. (1992), które stanowiły dla wielu organizacji podstawę klasyfikacji berylu jako czynnika rakotwórczego dla ludzi. Powtórna analiza potwierdziła braki badań *Warda* i in. (1992) i wzbudziła istotne wątpliwości co do stwierdzenia, że narażenie na beryl stanowi “najbardziej przekonujące wyjaśnienie stwierdzanego zwiększonego ryzyka wystąpienia raka płuca”. Stwierdzono brak istotnego statystycznie związku między narażeniem na beryl i częstością występowania raka płuca, gdy zastosowano dane o częstości występowania raka płuca w populacji generalnej, właściwe jako punkt odniesienia dla grupy badanej (lokalne a nie generalne dla USA). Wnioski z tego opracowania wskazują na niższe i na ogół nieistotne statystycznie standaryzowane wskaźniki umieralności, które nie potwierdzają w sposób zdecydowany zależności przyczynowo-skutkowej. Zgodnie z opinią autorów, gdy uwzględnimy wpływ palenia papierosów, można mówić jedynie o istnieniu bardzo słabego związku między narażeniem na beryl i wzrostem ryzyka raka płuca.

Wydaje się, że wzrost ryzyka wystąpienia raka płuca można wiązać z narażeniem na beryl o bardzo dużym stężeniu w przeszłości z jednoczesnym występowaniem ostrego zapalenia górnych dróg oddechowych. Czynniki te występowały w przeszłości przed 1950 r., gdy narażenie zawodowe na beryl było znacznie większe niż w okresie późniejszym (IARC 2001; *Gordon, Bowser* 2003).

Działanie rakotwórcze u zwierząt

Gardner i Heslington (1946) wykryli kostniakomięsaki kości długich u 7 królików, które przeżyły siedem lub więcej miesięcy po dożylnym podaniu krzemianu berylowo-cynkowego ($ZnBeSiO_3$) stosowanego do produkcji lamp fluoryzujących. Zarówno tlenek cynku, jak i krzemian cynku podane oddzielnie nie powodowały takich skutków. Dożylnie podanie krzemianu berylowo-cynkowego i tlenku berylu nie powodowało tworzenia nowotworów u świnek morskich i szczurów. W wielu kolejnych badaniach potwierdzono powstawanie mięsaków u królików po podaniu metalicznego berylu i jego związków. Częstość występowania nowotworów była duża w badaniach prowadzonych na królikach i wynosiła $13 \div 100\%$. Okres utajenia wynosił $5,5 \div 24$ miesięcy po ostatnim podaniu berylu. Kostniakomięsaki tworzyły się w takich różnych kościach, jak: kość ramienna, kość udowa, kość biodrowa, guz kulszowy, kręgi lędźwiowy, łopatka i żebra (WHO-IPCS 1990).

Beryl i niektóre związki berylu wykazywały działanie rakotwórcze u zwierząt w następstwie narażenia inhalacyjnego. Stwierdzono zwiększenie częstości występowania nowotworów w porównaniu z grupą kontrolną u szczurów narażonych na siarczan berylu o stężeniu $0,035 \text{ mg Be/m}^3$ w ciągu 180 dni (*Schepers i in.* 1957). Rakotwórcze działanie berylu na płuca stwierdzono także w odniesieniu do takich związków berylu, jak: fluorek, fosforan, krzemian oraz pył rudy berylu (*Wagner i in.* 1969), jak również: proszek metalu, metal, wodorotlenek berylu i stop berylu z glinem (*Groth* 1980).

Gruczolaki płuc wystąpiły także u małych Rezus narażonych na aerozol $BeSO_4$ o stężeniu $0,038 \text{ mg Be/m}^3$ średnio 15 h tygodniowo przez trzy lata. Stwierdzono także przerzuty do gruczołów limfatycznych i innych narządów (*Vorwald* 1968).

Na podstawie otrzymanych wyników z badań stwierdzono, że beryl wykazywał działanie rakotwórcze u zwierząt. Jednakże wiele z tych badań budziło zastrzeżenia ze względu na niewłaściwą dokumentację, stosowanie jednej dawki/stężenia lub brak grupy kontrolnej (EPA 1987).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Savitz i in. (1989) nie stwierdzili zależności między narażeniem rodziców na beryl i zwiększeniem ryzyka urodzeń martwych płodów (wyniki badania 3170 ojców i 2096 matek), porodów przed terminem (218 matek i 552 ojców) i zmniejszonej masy urodzeniowej (218 matek i 371 ojców).

Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących narażenia zwierząt na beryl drogą pokarmową. W przewlekłym eksperymencie prowadzonym przez *Morgareidge i in.* (1976) psom obu płci podawano siarczan berylu w diecie. Nie stwierdzono istotnych zmian w liczbie ciąży, liczbie szczeniaków i żywych urodzeń po dawkach $< 1 \text{ mg Be/kg/dzień}$.

U szczurów, którym podawano siarczan berylu w diecie przez 2 lata, stwierdzono istotne zmniejszenie stosunku masy jąder do masy ciała, gdy stężenia berylu w diecie wynosiły $0,3 \div 2,8 \text{ mg/kg/dzień}$ (*Morgareidge i in.* 1975). Nie stwierdzono zmiany masy jajników, jak również zmian histopatologicznych u samic narażanych w tych samych warunkach.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat wchłaniania berylu przez płuca u ludzi. Można jednak założyć, że tak jak to ma miejsce w przypadku innych aerozoli, wymiar ziaren i rozpuszczalność związków berylu w wodzie będą miały decydujące znaczenie dla szybkości wchłaniania.

U zwierząt doświadczalnych wchłanianie berylu z płuc po narażeniu inhalacyjnym lub podaniu dotchawiczym było zależne od właściwości związku.

Van Cleave i Kaylor (1955) badali wchłanianie berylu po dotchawiczym podaniu szczurom cytrynianu berylu lub siarczanu znakowanych izotopem ^7Be . W ciągu 24 h w moczu uległo wydaleni 55% znacznika po podaniu dobrze rozpuszczalnego cytrynianu i 15% po podaniu siarczanu. Po upływie 16 dni po podaniu siarczanu 62% znacznika uległo wydaleni w moczu lub kale, natomiast 70% pozostałej ilości znacznika znajdowało się w płucach. W przypadku cytrynianu po upływie 16 dni jedynie 1% dawki pozostał w płucach. Zależność szybkości wchłaniania związków berylu z płuc od ich właściwości fizykochemicznych potwierdzono także w innych pracach. *Reeves i in. (1967)* oraz *Reeves i Vorwald (1967)* stwierdzili długi okres pozostawania berylu w płucach w następstwie narażenia szczurów na aerosol BeSO_4 o stężeniu $34 \mu\text{g Be/m}^3$ przez 72 tygodnie. Stan równowagi między stężeniami berylu w płucach i w tchawiczoskrzelowych węzłach chłonnych został osiągnięty po upływie około 36 tygodni. Po zakończeniu narażenia półokres eliminacji berylu z płuc wyniósł w pierwszej fazie dwa tygodnie. Niewielka ilość berylu ($0,2 \div 0,7 \mu\text{g/kg}$) pozostała w płucach w formie otorbionej przez ponad rok. W wyniku narażenia świnek morskich i szczurów na lepiej rozpuszczalny azotan berylu o stężeniu $2 \div 40 \text{mg/m}^3$ przez 16 h stan równowagi między wchłanianiem, rozmieszczeniem i wydalaniem został osiągnięty po upływie $8 \div 12$ h narażenia (*Steifel i in. 1980*). Po podaniu dotchawiczym myszom $25 \mu\text{g}$ lub $100 \mu\text{g}$ stopu BeCu półokres eliminacji berylu z płuc wyniósł 0,5 i 0,4 dnia w pierwszej fazie i 20 oraz 13 dni w drugiej fazie. Po podaniu dotchawiczo szczurom $2 \mu\text{g}$ metalicznego berylu półokres eliminacji z płuc wyniósł $14 \div 346$ dni (*Benson i in. 2000*). *Sanders i in. (1975)* oraz *Rhoads i Sanders (1985)* po narażeniu inhalacyjnym szczurów na prażony w wysokiej temperaturze BeO (1000°C) określili półokres pozostawania berylu w pęcherzykach płuc odpowiednio na 6 i 13 miesięcy.

Beryl dostaje się do płuc głównie w postaci pyłów. Usuwanie ziaren pyłu z płuc odbywa się w ciągu pierwszego dnia głównie z udziałem nabłonka rzęskowego, a następnie z udziałem makrofagów. Ziarna pyłu zawierające beryl działały toksycznie na makrofagi i w związku z tym narażenie na beryl o dużym stężeniu może działać hamująco na proces jego wchłaniania z płuc (WHO 1990).

Wydajność wchłaniania berylu i jego związków z przewodu pokarmowego zwierząt jest niewielka. Po podaniu śladowych ilości ^7Be w postaci chlorku (bez nośnika) różnym gatunkom zwierząt do przewodu pokarmowego wydajność wchłaniania berylu była bardzo mała i wynosiła na ogół $< 1\%$ (WHO 1990; *Deubner i in. 2001*). Po podaniu dożołądkowym szczurom chlorku berylu znakowanego ^7Be wydalilo się w moczu łącznie 0,11%, a w kale 104% podanej dawki. Także u myszy, psów i małp w moczu wydalila się niewielka ilość znacznika odpowiadająca: 0,24; 0,38, i 3,71% dawki (*Furchner i in. 1973*).

Wchłanianie berylu przez nieuszkodzoną skórę nie ma istotnego znaczenia. Jedynie śladowe ilości znacznika uległy wchłonięciu przez ogon szczura zanurzony w roztworze ${}^7\text{BeCl}_2$. Związki berylu są słabo rozpuszczalne w wodzie przy pH płynów ustrojowych. Beryl naniesiony w postaci roztworu na skórę świnki morskiej w warunkach *in vitro* ulegał wiązaniu w naskórku z fosfatazą alkaliczną i kwasami nukleinowymi (Toxicological... 2002; Reeves 1986). Jakkolwiek wchłanianie berylu przez nieuszkodzoną skórę nie ma znaczenia, to kontakt z uszkodzoną skórą może prowadzić do wchłaniania większych ilości berylu (Ivannikov i in. 1982).

Rozmieszczenie, metabolizm i wydalanie

Wchłanianie związków berylu drogą inhalacyjną prowadzi do deponowania znacznych ilości berylu w płucach, szczególnie w węzłach chłonnych, a także w kościach stanowiących miejsce kumulacji berylu w organizmie (WHO 1990). Bezpośrednio po zakończeniu 3 h narażenia inhalacyjnego na siarczan berylu lub chlorek berylu znakowany ${}^7\text{Be}$ 60% aktywności znajdowało się w płucach, 0,9% w wątrobie, 1,5% w nerkach, 0,1% w śledzionie, 1,4% w mózgu, 9,5% w mięśniach, 13,5% w kościach, 5% we krwi i 10% w wydalinach (Zorn i in. 1977). Po upływie 408 h w wątrobie, śledzionie, sercu i w mięśniach znajdowało się $< 0,0005\%$ dawki, a w nerkach, kościach i we krwi stwierdzono obecność odpowiednio: 0,0005; 6,8 i 0,05% dawki. Ogółem wydaliło się około 92% dawki. Zawartość berylu w kościach zwiększała się do 96 h po zakończeniu narażenia, a następnie ulegała zmniejszeniu.

Transport berylu w organizmie odbywa się za pośrednictwem krwi. Beryl we krwi znajduje się głównie w postaci koloidalnego fosforanu, a jedynie niewielka ilość w postaci cytrynianu i wodorotlenku (Reeves 1986). Stiefel i in. (1980) stwierdzili, że beryl jest wiązany we krwi z prealbuminą i γ -globuliną. Wydajność wiązania z tymi białkami zależy od wielkości stężenia berylu we krwi. Przy stężeniu $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 8% jest związane z prealbuminą i około 60% z γ -globuliną, natomiast przy stężeniu $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ wydajność wiązania ulega odwróceniu. W wyniku narażenia szczurów i świnek morskich na azotan berylu o stężeniu $2 \div 40 \text{ mg Be}/\text{m}^3$, 70% Be ($10 \div 100 \mu\text{g}/\text{kg}$ surowicy) było związane z prealbuminą, a tylko około 1% z γ -globuliną (Stiefel i in. 1980).

Beryl początkowo gromadzi się w wątrobie, prawdopodobnie w wyniku wchłaniania przez komórki Kupffera (Cheng 1956). Proces ten może być skutkiem przemiany rozpuszczalnego siarczuanu berylu w agregaty fosforanu berylu, które ulegają fagocytozie w układzie siateczkowo-śródbłonkowym w wątrobie (Vacher, Stoner 1968). Lindenschmidt i in. (1986) podali dożylnie szczurom BeSO_4 w dawce $6 \text{ mg}/\text{kg}$ łącznie z $20 \mu\text{Ci}/200 \text{ g}$ masy ciała ${}^7\text{Be}$ w postaci wolnego od nośnika ${}^7\text{BeCl}_2$. Dwa dni po podaniu stwierdzono beryl o największym stężeniu ($337 \text{ nmol}/\text{gram}$ mokrej tkanki) w wątrobie, a kolejno w śledzionie ($249 \text{ nmol}/\text{g}$), kościach (105 nmol Be w kości udowej), nerkach ($48 \text{ nmol}/\text{g}$) i płucach ($24 \text{ nmol}/\text{g}$). Dwa tygodnie po podaniu dawki $3,1 \text{ mg}/\text{kg}$ największe stężenie berylu stwierdzono w śledzionie ($133 \text{ nmol}/\text{g}$), kościach (46 nmol w kości udowej), wątrobie ($45 \text{ nmol}/\text{g}$), nerkach ($12,7 \text{ nmol}/\text{g}$) i jelicie cienkim ($8,5 \text{ nmol}/\text{kg}$). Wyniki tego badania potwierdziły wyniki wcześniejszych prac (Piotrowski, Szymańska 1976; Price, Joshi 1983), że beryl ani nie indukuje syntezy metalotioneiny, ani nie ulega wiązaniu z tym białkiem, natomiast ulega w wątrobie wiązaniu *in vivo* z ferrytyną. Podawanie przez trzy dni szczurom żelaza zwiększało istotnie poziom ferrytyny w wątrobie i zmniejszało liczbę padnięć zwierząt w wyniku dożylnego podania związków berylu (Lindenschmidt i in. 1986).

Bencko i in. (1979) stwierdzili, że po podaniu dożylnym $^7\text{BeCl}_2$ w dawce 0,1 mg/kg m.c. znacznik przenikał przez łożysko jedynie w niewielkim stopniu. Stężenie berylu w łożysku i innych narządach samic było rząd wielkości większe niż u płodów. Wydzielanie berylu do mleka po podaniu do przewodu pokarmowego $^7\text{BeCl}$ krowom było niewielkie i wynosiło poniżej 0,002% podanej dawki (*Mullen i in.* 1972).

Wchłonięty beryl wydala się głównie w moczu i w niewielkim stopniu w kale. Większość berylu pobranego drogą pokarmową nie ulega wchłanianiu i jest wydalana z kałem (WHO 1990).

Po podaniu domięśniowym szczurom ^7Be (57 ng bez nośnika na szczura) w moczu wydzieliło się odpowiednio: 15; 14,6; 24,4 i 44% dawki po 1 dniu oraz po: 4, 16 i 64 dniach od podania. W kale wydzieliło się odpowiednio: 4,25; 4,17; 9,25 i 13,1% dawki (*Crowley i in.* 1949). *Furchner i in.* (1973) stwierdzili, że stosunek ilości berylu wydalonego w moczu do wydalonego w kale wynosił 3,21 u myszy i 10,2 u szczurów w ciągu pierwszych 24 h po podaniu dootrzewnowym oraz 3,5 u myszy, 21,34 u szczurów i 48,61 u psów po podaniu dożylnym. W okresie późniejszym wydalanie w moczu ulegało zmniejszeniu i ilość wydalana w kale była taka sama jak w moczu. Po dożylnym podaniu bardzo małych dawek wolnego od nośnika ^7Be szczurom (0,09 ng/kg) i królikom (0,04 ng/kg) najwięcej znacznika uległo wydaleniu w ciągu pierwszego dnia (38,8% dawki u szczurów i 28,8% u królików), (*Scott in.* 1950). Po podaniu większych dawek wynoszących 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u szczurów lub 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u królików wydalanie w moczu wynosiło odpowiednio 24,2 i 14%. Zmniejszanie odsetka dawki berylu wydalonego z moczem w miarę zwiększania dawki berylu wydaje się być związane z wiązaniem go przez białka. Mechanizm wydalania berylu z moczem polega prawdopodobnie na aktywnej sekrecji w kanalikach, gdyż większość berylu związanego koloidalnie obecnego w surowicy nie ulega filtracji w kłębuszkach nerkowych (*Reeves* 1986).

Wydalanie berylu z żółcią wydaje się odgrywać znikomą rolę w całkowitym wydalaniu związku (*Cikrt, Bencko* 1975).

Takie niezdysoncjowane, rozpuszczalne związki berylu, jak cytrynian są usuwane z płuc szybko w ciągu około 4 dni. Zdysoncjowane, rozpuszczalne w wodzie związki berylu ulegają precypitacji w płucach i zachowują się jak cząsteczki. Usuwanie z płuc obejmuje dwie fazy: szybką i wolną. Okres półtrwania szybkiej fazy jest rzędu $1 \div 60$ dni, a wolnej fazy $0,6 \div 2,3$ lat (WHO 1990). *Furchner i in.* (1973) określili, po podaniu dożylnym $^7\text{BeCl}_2$ bez nośnika, biologiczny okres półtrwania berylu u myszy, szczurów, małp i psów odpowiednio: 1210, 890, 1770 i 1270 dni.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm patogenetyczny berylozy (CBD) jest odpowiedzią o charakterze nadwrażliwości typu późnego (IV typ według Coombsa). W związku z tym choroba pojawia się tylko u pewnego odsetka osób narażonych na beryl (według różnych źródeł $3 \div 5\%$), podczas gdy większość pracowników narażonych nawet w większym stopniu w długim okresie nie choruje. Beryl jest haptenem i po połączeniu z białkiem nośnikowym jest prezentowany na jednostce HLA-DP będącej częścią MHC klasy II (główny układ zgodności tkankowej). W badaniach określających występowanie poszczególnych wariantów genów kodujących część zmienną łańcucha DP β 1 stwierdzono znamienne różnice w częstości występowania poszczególnych alleli a występowaniem CBD. W grupie 33 pacjentów z rozpoznąną berylozą stwierdzono zmniejszoną częstość występowania

allelu DPB1D*0401, natomiast zwiększoną allelu DBP1*0201. Gen HLA-DPβ1 zawiera 6 regionów zmiennych, oznaczonych kolejno: A, B, C, D, E i F. Allele DBP1*0201 oraz DBP1*0401 różnią się trzema spośród tych regionów: występowanie Val zamiast Ala w pozycji 36(B), Asp-Glu zamiast Ala-Ala w pozycji 55 i 56(C) oraz Glu zamiast Lys w pozycji 69(D), (*Dudek* i in. 2001). W badaniach nad polimorfizmem regionu D stwierdzono, że wśród pacjentów z CBD obecność Glu w pozycji 69 zamiast Lys występowała w 96% przypadków, a u narażonych na beryl grup kontrolnych tylko w 30% (*Richeldi* i in. 1993). W związku z tym DPB1Glu69 jest pierwszym genem podejrzanym o predysponowanie do wystąpienia CBD. Ocenia się, że obecność Glu69 u pracowników narażonych na beryl zwiększa ośmiokrotnie ryzyko zachorowania na berylozę (*Richeldi* i in. 1997).

Prezentacja berylu związanego z białkiem nośnikowym na czasteczce MHC klasy II powoduje lokalną proliferację uczulonych limfocytów Th1, w której wyniku na powierzchni tych komórek zwiększa się ekspresja receptora dla IL-2 (interleukina 2). Dochodzi do aktywacji kaskady zapalnej zależnej od limfocytów T i produkcji prozapalnych cytokin: interferonu gamma (IFN-γ), interleukiny-2 (IL-2), interleukiny 6 (IL-6) oraz interleukiny 10 (IL-10), których wzrost stężenia można obserwować w komórkach płynu pęcherzykowo-oskrzelowego i we krwi. Zdecydowana większość klonów limfocytów wydziela IFN-γ i cytokiny specyficzne dla subpopulacji Th1, a tylko niewiele komórek interleukinę 4 i cytokiny charakterystyczne dla subpopulacji limfocytów Th2. Rezultatem tego procesu jest tworzenie nieserowaciejących ziarniników w tkance płucnej struktur, w których skład wchodzi: limfocyty, plazmocyty i komórki olbrzymie (*Sieradzki* i in. 2002).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

U szczurów, którym przed narażeniem na siarczan berylu o stężeniu 2,59 mgBe/m³ podawano codziennie przez 4 dni cytrynian amonowo-żelazowy, liczba padnięć zwierząt była mała (*Sendelbach, Witschi* 1987). Może to być spowodowane zdolnością berylu do tworzenia kompleksów z cytrynianem. Ponadto możliwa była także indukcja pod wpływem żelaza syntezy ferrytyny wiążącej beryl w wątrobie.

Rozpuszczalne związki berylu podawane do przewodu pokarmowego mogą ulegać wiązaniu z fosforanami, tworząc nierozpuszczalny fosforan berylu wchłaniany przez komórki Kupffera w wątrobie (*Tepper* 1972). Dyfuzja berylu z depozytów może powodować uszkodzenie tych komórek i martwicę wątroby (*Toxicological...* 2002).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W przeszłości ostra postać choroby berylowej występowała w wyniku narażenia na beryl o dużych stężeniach > 100 µg/m³. Obecnie, ze względu na znaczną poprawę warunków pracy, narażenie na beryl o tak dużym stężeniu nie występuje.

Przewlekła beryloza (CBD) była stwierdzana w przeszłości, a także obecnie, gdy beryl w środowisku pracy występuje o stężeniach poniżej 2 µg/m³. Ze względu na to, że przy obecnym poziomie narażenia występowanie berylozy jest uwarunkowane indywidualnymi predyspozycjami genetycznymi nie można mówić o zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia (tab. 1).

Działanie rakotwórcze berylu u ludzi było raczej związane z ostrymi objawami choroby berylowej stwierdzanej w przeszłości, gdy stężenia związku były znacznie większe niż obecnie.

Tabela 1.

Częstość występowania przewlekłej berylozy w różnych warunkach narażenia ludzi na beryl (Wambach, Tuggle 2000)

Miejsce i czas narażenia	Liczba narażonych	Przypadki berylozy	Przypadki na 100 narażonych	Wielkość narażenia, $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Lata 40. – mieszkańcy okolic zakładu wyodrębniania berylu	500	5	1,0	0,1
Produkcja lamp fluorescencyjnych	15 000	175	1,16	10
Massachusetts, Ohio	8 000	32	0,4	10
Maszynownia	225	11	4,9	50
huta, stopy berylu z miedzią	1000	13	1,3	50
Wyodrębnianie berylu				
Lorain, Ohio	1700	22	1,3	100
Painesville, Ohio	200	0	0,0	100
Reading, Pennsylvania				
Lata 70. i 80. – zakłady ceramiki	505	9	1,8	–
Rocky Flats Plant	895	15	1,7	1,0
Zakłady ceramiki	709	8	1,1	0,5

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Ze względu na dużą liczbę ciężkich przypadków chorób płuc u pracowników narażonych na beryl w latach czterdziestych ubiegłego wieku US Atomic Energy Commission ustanowiła w 1949 r. wartość dopuszczalnego stężenia (TWA) w środowisku pracy na poziomie $0,002 \text{ mg}/\text{m}^3$. Ta nadal obowiązująca w wielu państwach wartość nie była oparta na żadnych danych uzyskanych eksperymentalnie lub w wyniku badań epidemiologicznych, lecz na analogii do innych toksycznych metali ciężkich po uwzględnieniu ciężaru cząsteczkowego (ACGIH 2002; Wambach, Tuggle 2000). Obecnie istnieje znacznie więcej informacji na temat toksycznego działania berylu i mechanizmów jego działania. Zgodnie z OSHA (ACGIH 2005) zalecana wartość pułapowa berylu

0,005 mg/m³ i dopuszczalny pik narażenia 0,025 mg/m³ przez okres 30 min w ciągu 8 h pracy powinny zabezpieczać przed wystąpieniem ostrych objawów berylozy. ACGIH TLV-TWA wynosi 0,002 mg/m³. Ze względu na sugestie, że CBD i rak płuc mogą być związane z krótkotrwałymi okresami narażenia na beryl o dużym stężeniu przyjęto także wartość TLV-STEL równą 0,01 mg/m³ w ciągu 15 min narażenia.

W 2005 r. ACGIH zaproponowała przyjęcie stężenia 0,00002 mg/m³ za wartość TLV-TWA bez ustalania wartości STEL (ACGIH 2005). W wykazie z 2007 r. nadal dla berylu i jego związków wartość TWA wynosi 0,002 mg/m³, a wartość STEL – 0,01 mg/m³. Zmianie ulega propozycja wartości: TWA – 0,00005 mg/m³ i STEL – 0,0002 mg/m³ (ACGIH 2007).

Obecnie toczy się dyskusja dotycząca dopuszczalnych stężeń berylu w powietrzu środowiska pracy. *Wambach i Tuggle* (2000) stwierdzili, że wartość TLV-TWA 0,0001 mg/m³ mogłaby zapewnić lepszą kontrolę narażenia niż obecnie zalecane wartości. Wniosek ten jest zgodny z wynikami badań przeprowadzonych w zakładzie produkującym stopy berylu z miedzią oraz taśmy i druty z tych stopów (*Schuler i in.* 2005). Autorzy ci postulowali, że występowanie uczulenia na beryl i CBD było związane z wydziałami, w których stężenia berylu w powietrzu przekraczały 0,0002 µg/m³. Skutków takich nie obserwowano tam, gdzie stężenia berylu nie były przekraczane.

W koncernie Brush Wellman (2004) przyjęto, biorąc pod uwagę dane *Kreiss i in.* (1997), wartość 0,0002 mg/m³ (średnia ważona dla 8 h pracy) za wartość standardową berylu.

Według *Paustenbacha i in.* (2001) obecnie jest trudno zaproponować jedną wartość OEL dla berylu. Być może w perspektywie kilku lat zostanie ustalone kilka wartości normatywnych berylu. Biorąc pod uwagę wpływ wymiaru ziaren na działanie toksyczne berylu, być może ustalona wartość będzie wynosiła 0,002 mg/m³ przy wymaganii mniejszej liczby niż 50 000 ziaren/m³. Rozsądna wartość OEL mogłaby wynosić 0,01 mg/m³ dla pyłu całkowitego rud berylu i 0,001 mg/m³ dla frakcji respirabilnej. Wartość OEL dla stopów berylu z miedzią mogłaby wynosić 0,002 mg/m³ dla pyłu całkowitego i 0,0002 mg/m³ dla frakcji respirabilnej.

Zgodnie z publikowanymi ostatnio opiniami, jednym z najważniejszych obszarów badań nad działaniem berylu jest dostarczenie wiarygodnych danych, które mogłyby stanowić podstawę ustalenia wartości dopuszczalnych stężeń zapobiegających wystąpieniu CBD (*Wambach, Tuggle 2000; Kolanż 2001; Infante, Newman 2004; Paustenbach i in.* 2001).

Nie ustalono wartości dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym (DSB) berylu.

Wartości normatywów higienicznych ustalone dla berylu w różnych państwach zamieszczono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wartości normatywów higienicznych ustalone dla berylu (RTECS 2005; ACGIH 2005; 2006; MAK 2006; Rozporządzenie... 2002 r.)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Austria		–	rakotwórczy
Australia	0,002	–	rakotwórczy
Belgia	0,002	–	rakotwórczy
Dania	0,001	–	–
Finlandia	0,002	0,006	rakotwórczy
Francja	0,002	–	rakotwórczy
Japonia	0,002	–	rakotwórczy
Niemcy	–	–	rakotwórczy
Norwegia	0,001	–	–
Polska	0,001	0,003	–
Rosja	0,001	–	rakotwórczy
Szwecja	0,002	–	rakotwórczy
Wielka Brytania	0,002	–	rakotwórczy
USA:			
– NIOSH	–	0,0005 (pułapowe)	–
– ACGIH (1997)	0,002	0,01	rakotwórczy, A1
propozycja (2005)	0,00002	–	Skin, Sen, A1
propozycja (2007)	0,00005	0,0002	Skin, Sen, A1
– OSHA	0,002	0,005 (pułapowe)	0,025 (30 min szczyt w ciągu 8 h pracy)

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Proponuje się przyjęcie wartości NDS berylu za wartość średnią ważoną na poziomie 0,0002 mg/m³. Jest to wartość pięciokrotnie mniejsza od obowiązującej obecnie. Wartości 0,001 czy 0,002 mg/m³ nie mają żadnych podstaw naukowych. Podstawą obecnie proponowanej wartości mogą być wyniki dwóch badań epidemiologicznych. Pierwsze z nich (*Kreiss i in.* 1996) dotyczyło występowania uczulenia na beryl u 139 pracowników zakładu produkującego wyroby ceramiczne z tlenku berylu. Badania uczulenia wykonano z zastosowaniem testu BeLPT w dwóch laboratoriach, uwzględniając możliwe wątpliwości związane z czułością i specyficznością testu. Wartość LOAEL obliczona na podstawie tych wyników wyniosła 0,00055 mg/m³ (US EPA 1998). Ze względu na to, że były to badania epidemiologiczne oraz fakt, że występowanie objawów dotyczyło najbardziej wrażliwej części populacji narażonej, celowe jest jedynie zastosowanie jednego współczynnika niepewności związanego z przejściem od wartości LOAEL do wartości NOAEL.

Wartość NDS berylu obliczamy na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = 0,00055 \text{ mg/m}^3 / A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E,$$

w którym:

- $A = 1$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka
- $B = 1$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi
- $C = 1$, współczynnik związany z przejściem z badań podprzewlekłych do przewlekłych
- $D = 2$, współczynnik stosowany w przypadku zastosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych efektów odległych).

Podstawiając wartości współczynników niepewności do wzoru, otrzymujemy:

$$\text{NDS} = 0,00055 \text{ mg/m}^3 / 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1 = 0,00027 \text{ mg/m}^3.$$

Proponowana wartość NDS znajduje także uzasadnienie w wynikach badań przeprowadzonym w zakładzie produkującym stopy berylu z miedzią oraz taśmy i druty z tych stopów (Schuler i in. 2005). Autorzy stwierdzili, że uczulenia na beryl i CBD nie występowały na wydziałach, w których stężenia berylu w powietrzu nie przekraczały $0,0002 \text{ mg/m}^3$.

Biorąc pod uwagę dane Kreiss i in. (1997) w koncernie Brush Wellman wprowadzono wartość $0,0002 \text{ mg/m}^3$ (średnia ważona dla 8 h pracy) jako wartość normatywną berylu.

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i skórę.
Badania pomocnicze: zdjęcie rtg. klatki piersiowej, spirometria.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i skórę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: zdjęcie rtg. klatki piersiowej, spirometria, w zależności od wskazań gazometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 ÷ 4 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i skórę.

Badania pomocnicze: zdjęcie rtg. klatki piersiowej, spirometria, w zależności od wskazań gazometria.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła choroba obturacyjna płuc, astma oskrzelowa, sarkoidoza, nawrotowe stany zapalne skóry o charakterze atopowego zapalenia i wyprysku kontaktowego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy .

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2002) Beryllium and compounds. Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. CD-ROM-2002. ACGIH Worldwide.

ACGIH (2005) Guide to occupational exposure values. Compiled by ACGIH. Cincinnati, OH.

ACGIH (2005) TLVs and BEIs Based on the Documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH.

Alekseeva O.G. (1965) Study of the ability of beryllium compounds to produce delayed type allergy. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 11, 20-25.

Anderson O. (1983) Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophagelike cell line. *Environ. Heath. Persp.* 47,239-253.

Arlauskas A. i in. (1985) Mutagenicity of metal ions in bacteria. *Environ Res.* 36, 379-388.

- Ashby J. i in. (1990) Studies on the genotoxicity of beryllium sulphate in vitro and in vivo. *Mutat Res.* 240, 217-225.
- Bencko V. i in. (1979) Penetration of beryllium through the placenta and its distribution in the mouse. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 23, 361-367.
- Benson J.M. i in. (2000) Particle clearance and histopathology in lungs of C3H/HeJ mice administered beryllium/copper alloy by intratracheal instillation. *Inhal. Toxicol.* 12, 733-749.
- Brooks A.L., Griffith W.C., Johnson N.F. (1989) The induction of chromosome damage in CHO cells by beryllium and radiation given alone and in combination. *Radiat. Res.* 120, 494-507.
- Brush Wellman Inc. Statement of Current Knowledge, June 2004.
- Cheng K.K. (1956) Experimental studies on the mechanism of the zonal distribution of beryllium liver necrosis. *J. Pathol. Bacteriol.* 71, 265-276.
- Cikrt M., Bencko V. (1975) Biliary excretion of ⁷Be and its distribution after intravenous administration of ⁷BeCl₂ in rats. *Arch. Toxicol.* 34, 53-60.
- Cotes J.E. i in. (1983) A long-term follow-up of workers exposed to beryllium. *Br. J. Ind. Med.* 40, 13-21.
- Crowley J.F., Hamilton J.G., Scott K.G. (1949) The metabolism of carrier-free radioberyllium in the rat. *J. Biol. Chem.* 177, 975-9987.
- Cullen M.R. i in. (1987) Chronic beryllium disease in a precious metal refinery. Clinical epidemiologic and immunologic evidence for continuing risk from exposure to low level beryllium fume. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135, 201-208.
- Curtis G.H. (1951) Cutaneous hypersensitivity due to beryllium; a study of thirteen cases. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 64, 470-482.
- Deubner D.C., Goodman M., Iannuzzi J. (2001) Variability, predictive value, and uses of the beryllium blood lymphocyte proliferation test (BLPT): preliminary analysis of the ongoing workforce survey. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 16, 521-526.
- Dudek W., Walusiak J., Wittczak T. (2001) Beryl – niedocenione zagrożenie zdrowia pracujących w Polsce. *Med. Pracy* 52, 471-478.
- Dunkel V.C. i in. (1984) Reproducibility of microbial mutagenicity assays: I. Tests with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* using a standardized protocol. *Environ. Mutagen.* 6 (suppl. 2), 1-251.
- Eisenbud M., Brghout C.F., Steadman L.T. (1948) Environmental studies in plants and laboratories using beryllium: the acute disease. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 30, 281-285.
- EPA(1987) Health assessment document for beryllium. EPA/600/8-84/026F.
- EPA (1998) Toxicological review of beryllium and compounds. US.EPA, Washington, DC.
- Finch G.L. i in. (1996) Animal models of beryllium-induced lung disease. *Environ Health Perspect.* 104 (Suppl. 5), 973-979.
- Furchner J.E., Richmond C.R., London J.E. (1973) Comparative metabolism of radionuclides in mammals. 8. Retention of beryllium in the mouse, rat, monkey and dog. *Health Phys.* 24, 293-300.
- Gawęda E., Madej M. (2000) Ocena narażenia zawodowego na beryl i jego związki. *Med. Pracy* 51, 221-228.
- Gardner L.U., Heslington H.F. (1946) Oseosarcoma from intravenous beryllium compounds in Rabbits. *Fed. Proc.* 5, 222-227.

- Gordon T., Bowser D.* (2003) Beryllium: enotoxicity and carcinogenicity. *Mutat. Res.* 533, 99-105.
- Groth D.H., Kommineni C., McKay G.R.* (1980) Carcinogenicity of beryllium hydroxide and alloys. *Environ. Res.* 21, 63-84.
- Haberman A. L., Pratt M., Storrs F.J.* (1993) Contact dermatitis from beryllium in dental alloys. *Contact Dermatitis* 28, 157-162.
- Haley P.J.* i in. (1990) The acute toxicity of inhaled beryllium metal in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 15, 767-778.
- Hall R.H.* i in. (1950) Acute toxicity of inhaled beryllium: observations correlating toxicity with the physicochemical properties of beryllium oxide dust. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 2, 25-48.
- Hanifin J.M., Epstein W.M., Cline M.J.* (1970) In vitro studies on granulomatous hypersensitivity to beryllium. *J. Invest. Dermatol.* 55, 284-288.
- Hardy H.L., Tabershaw I.R.* (1946) Delayed chemical pneumonitis occurring in workers exposed to beryllium compounds. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28, 197-211.
- Henneberger P.K.* i in. (2001) Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant. *Int. Arch. Occup. Health.* 74, 167-176.
- Hsie A.W.* i in. (1979) Quantitative mammalian cell genetic mutagenicity of seventy individual environmental agents related to energy technology and three subfractions of crude synthetic oil in CHO/HGPRT system. *Environ. Sci. Res.* 15, 291-315.
- Huang H.* i in. (1992) An immune model of beryllium-induced pulmonary granulomata in mice. Histopathology, immune reactivity, and flow-cytometric analysis of bronchoalveolar lavage-derived cells. *Lab. Invest.* 67, 138-146.
- IARC (1993) IARC monographs of the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. World Health Organization, Lyon, France.
- IARC (2001) Overall evaluations of carcinogenicity in humans. International Agency for the Research on Cancer. <http://193.51.164.11/monoeval/crthgr01.html>. December 18, 2001.
- Infante P.F., Newman L.S.* (2004) Beryllium exposure and chronic beryllium disease. *The Lancet* 363, 415-416.
- Ivannikov A.T., Popov B.A., Parfenova I.M.* (1982) Resorption of soluble beryllium compounds through the injured skin. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 9, 50-52.
- Johnson J.S.* i in. (2001) Beryllium exposure control Program at the Cardiff Atomic Weapons Establishment in the United Kingdom. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 16, 619-630.
- Kanematsu N., Hara M., Kada T.* (1980) Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.* 77, 109-116.
- Kolanz M.E.* (2001) Introduction to beryllium: uses, regulatory history, and disease. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 16, 559-567.
- Kreiss K.* i in. (1997) Risks of beryllium disease related to work processes at a metal, alloy, and oxide production plant. *Occup. Environ. Med.* 54, 605-612.
- Kreiss K.* i in. (1996) Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2 micrograms/m³. *Am. J. Ind. Med.* 30, 16-25.
- Kreiss K.* i in. (1993) Epidemiology of beryllium sensitization and disease in nuclear workers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148, 985-991.

- Kriebel D.* i in. (1988) Beryllium exposure and pulmonary function: a cross sectional study of beryllium workers. *Br. J. Ind. Med.* 45, 167-173.
- Kuroda K.* i in. (1991) Genotoxicity of beryllium, gallium and antimony in short-term assays. *Mutat Res.* 264, 163-170.
- Larramedy M.L., Popescu N.C., Di Paolo J.A.* (1981) Induction by inorganic metal salts of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in human and Syrian hamster cell strains. *Environ. Mutagen.* 3, 597-606.
- Levy P.S.* i in. (2002) Beryllium and lung cancer: a reanalysis of a NIOSH cohort mortality study. *Inhalation. Toxicol.* 14, 1003-1015.
- Lindenschmidt R.C.* i in. (1986) Ferritin and in vivo beryllium toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 82, 344-350.
- Maier L., Newman L.S.* (1998) Beryllium disease [W:] *Environmental and occupational medicine.* 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1017-1031.
- Martyny J.M.* i in. (2000) Aerosols generated during beryllium machining. *J. Occup. Environ. Med.* 42, 8-18.
- McCawley M.A., Kent M.S., Berakis M.T.* (2001) Ultrafine beryllium number concentration as a possible metric for chronic beryllium disease risk. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 16, 631-638.
- Miyaki M.* i in. (1979) Mutagenicity of metal cations in cultured cells from Chinese hamster. *Mutat. Res.* 68, 259-263.
- Morgareidge K., Cox G.E., Gallo M.A.* (1976) Chronic feeding studies with beryllium sulfate in rats: Evaluation of carcinogenic potential. Pittsburgh, PA, Food and Drug Research Laboratories, Inc. Final Report to Aluminium Company of America (cyt. za Toxicological Profile 2002).
- Morgarege K., Cox G.E., Gallo M.A.* (1976) Chronic feeding studies with beryllium in dogs. Food and Drug Research Laboratories, Inc. Submitted to the Aluminium Company of America. Alcan Research and Development, Ltd., Kawecki-Berylco Industries, Inc., and Brush-Wellman, Inc. (cyt. za Toxicological Profile 2002).
- Mroz M.M., Balkisson R., Newman L.S.* (2001) Beryllium [W:] *Patty's Toxicology.* 5th ed., New York, John Wiley & Sons, Inc. 177-220.
- Mullen A.L.* i in. (1972) Radioberyllium metabolism by the dairy cow. *Health Phys.* 22, 17-22.
- Newman L.S., Mroz M.M., Schumacher B.* (1992) *Am. Rev. Respir. Dis. Suppl.* 145, A324.
- Newman L.S.* i in. (1989) Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease. Re-examination of disease definition and natural history. *Am Rev Respir Dis.* 139, 1479-1486.
- Nickell-Brady C.* i in. (1994) Analysis of K-ras, p53 and c-raf-1 mutations in beryllium-induced rat lung tumors. *Carcinogenesis* 15, 257-262.
- Nikula K.J.* i in. (1997) Chronic granulomatous pneumonia and lymphocytic responses induced by inhaled beryllium metal in A/J and C3H/HeJ mice. *Toxicol. Pathol.* 25, 2-12.
- Ogawa H.I., Tsuruta S., Niyitani Y.* (1987) Mutagenicity of metal salts In combination with 9-aminoacridine in *Salmonella typhimurium.* *Jpn J. Genet* 62,159-162.
- Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez Państwową Inspekcję Sanitarną zakładach pracy w 2000 r. (2001) Łódź, IMP.
- Pappas G.P., Newman L.S.* (1993) Early pulmonary physiologic abnormalities in beryllium disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148, 661-666.

- Paustenbach D.J., Madl A.K., Greene J.F.* (2001) Identifying an appropriate occupational exposure limit (OEL) for beryllium: data gaps and current research initiatives. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 16, 527-538.
- Piotrowski J.K., Szymańska J.A.* (1976) Influence of certain metals on the level of metallothionein-like proteins in the liver and kidneys of rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1, 991-1002.
- Price D.J., Joshi J.G.J.* (1983) Ferritin. Binding of beryllium and other divalent metal ions. *Biol. Chem.* 10873-10880.
- Reeves A.L., Deith D., Vorwald A.J.* (1967) Beryllium carcinogenesis. I. Inhalation exposure of rats to beryllium sulfate aerosol. *Cancer Res.* 27, 439-445.
- Reeves A.L., Vorwald A.J.* (1967) Beryllium carcinogenesis. II. Pulmonary deposition and clearance of inhaled beryllium sulfate in the rat. *Cancer Res.* 27, 446-451.
- Reeves A.L.* (1986) Beryllium [W:] Handbook on the toxicology of metals. 2nd ed. Vol. II. New York, Elsevier Science Publishers.
- Rhoads K., Sanders C.L.* (1985) Lung clearance, translocation, and acute toxicity of arsenic, beryllium, cadmium, cobalt, lead, selenium, vanadium, and ytterbium oxides following deposition in rat lung. *Environ. Res.* 36, 359-378.
- Richeldi L.* i in. (1997) Interaction of genetic and exposure factors in the prevalence of berylliosis. *Am. J. Ind. Med.* 32, 337-340.
- Richeldi L., Sorrentino R., Saltini C.* (1993) HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science* 262, 242-244.
- Rom W.N.* i in. (1983) Reversible beryllium sensitization in a prospective study of beryllium workers. *Arch. Environ. Health.* 38, 302-307.
- Rosenkranz H.S., Poirer L.A.* (1979) Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl. Cancer. Inst.* 62, 873-892.
- Rossman T.G., Molina M., Mmeyer L.W.* (1968) The genetic toxicology of metal compounds: II. Enhancement by ultraviolet light – induced mutagenesis in *Escherichia coli* WP2. *Environ. Mutagen.* 6, 59-69.
- Rossman M.D.* i in. (1988) Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium. A test for chronic beryllium disease. *Ann. Intern. Med.* 108, 687-693.
- Saltini C.* i in. (1989) Maintenance of alveolitis in patients with chronic beryllium disease by beryllium-specific helper T cells. *N. Engl. J. Med.* 320, 1103-1109.
- Sanders C.L.* i in. (1975) Toxicology of high-fired beryllium oxide inhaled by rodents. II. Metabolism and early effects. *Arch. Environ. Health.* 30, 546-551.
- Sanderson W.T.* i in. (2001) Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am. J. Ind. Med.* 39, 133-144.
- Savitz D.A., Whelan E.A., Kleckner R.V.* (1989) Effects of parents occupational exposures on risk of stillbirths, preterm delivery, and small-for-gestational age infants. *Arch. Ind. Health.* 129, 1202-1218.
- Schepers G.W.H.* (1964) Biological action of beryllium reaction of the monkey to inhaled aerosols. *Ind. Med. Surg.* 33, 1-16.
- Schepers G.W.H., Durkan T.M., Delehant A.B.* (1957) The biological action of inhaled beryllium sulfate; a preliminary chronic toxicity study on rats. *Arch. Ind. Health.* 15, 32-58.
- Schuler C.R.* i in. (2005) Process-related risk of beryllium sensitization and disease in a copper-beryllium alloy facility. *Am. J. Ind. Med.* 47, 195-205.

- Scott J.K., Neumann W.F., Allen R. (1950) The effect of added carrier on the distribution and excretion of soluble beryllium. *J. Biol. Chem.* 182, 291-298.
- Sendelbach L.E., Witschi H.P. (1987) Protection by parenteral iron administration against the inhalation toxicity of beryllium sulfate. *Toxicol. Lett.* 35, 321-325.
- Sendelbach L.E., Tryka A.F., Witschi H. (1989) Progressive lung injury over a one-year period after a single inhalation exposure to beryllium sulfate. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139, 1003-1009.
- Sieradzki A., Andrzejak R., Sieradzka U. (2002) Beryloza w środowisku pracy. Etiologia i postępowanie lekarskie. *Med. Pracy* 53, 151-160.
- Stange A.W., Furman F.J., Hilmas D.E. (1996) Rocky Flats Beryllium Health Surveillance. *Environ Health Perspect.* 104 (suppl. 5), 981-986.
- Steenland K., Ward E. (1992) Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J. Natl. Cancer. Inst.* 83, 1380-1385.
- Stern J.H., Eisenbud M. (1951) Epidemiology of beryllium intoxication. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4, 123-151.
- Stiefel Th., Schulze K., Zorn H. (1980) Toxicokinetic and toxicodynamic studies of beryllium. *Arch. Toxicol.* 45, 81-92.
- Stoeckle J.D., Hardy H.L., Weber A.L. (1969) Chronic beryllium disease. Long-term follow-up of sixty cases and selective review of the literature. *Am. J. Med.* 46, 545-561.
- Stokinger H.E. i in. (1950) Acute inhalation toxicity of beryllium; four definitive studies of beryllium sulfate at exposure concentrations of 100, 50, 10, and 1 mg. per cubic meter. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 1, 379-397.
- Stokinger H.E. i in. (1950) Acute inhalation toxicity of beryllium; the enhancing effect of the inhalation of hydrogen fluoride vapor on beryllium sulfate poisoning in animals. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 1, 398-410.
- Stokinger H.E., Altman K.I., Solomon K. (1953) The effect of various pathological-conditions on in vivo hemoglobin synthesis. I. Hemoglobin synthesis in beryllium-induced anemia as studied with alpha-14C-acetate. *Biochim. Biophys. Acta.* 12, 439-444.
- Stroud C.A., Root R.E. (1951) *J. Lab. Clin. Med.* 38, 173-185.
- Taylor T.P. i in. (2003) Beryllium in the environment. A review. *J. Environ. Sci. Health.* A38, 439-469.
- Tepper L.B. (1972). *CRC Crit Rev Toxicol.* 235-259.
- Thorat D.D., Mahadevan T.N., Ghosh D.K. (2003) Particle size distribution and respiratory deposition estimates of beryllium aerosols in an extraction and processing plant. *AIHA Journal* 64, 522-572.
- Toxicological profile for beryllium (2002) U.S. Department of Health & Human Services. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. September.
- US EPA (2005) Beryllium and compounds. IRIS (through 2005/03).
- Vacher J., Stoner H.P. (1968) The removal of injected beryllium from the blood of the rat: the role of the reticulo-endothelial system. *Brit. J. Exp. Pathol.* 49, 315-323.
- Van Cleave C.D., Kaylor C.T. (1955) Distribution, retention and elimination of Be in the rat after intratracheal injection. *Arch. Ind. Health.* 11, 375-392.

Vorwald A.J. (1968) Biological manifestations of toxic inhalants in monkeys. [W:] Use of non-human primates in drug evaluation. A symposium. Southwest Foundation for Research and Education. Austin, Texas. University of Texas Press.

Wagner W.D. i in. (1969) Comparative chronic inhalation toxicity of beryllium ores, bertrandite, and beryl, with production of pulmonary tumors by beryl. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 15, 1029.

Wambach P.E., Tuggle R.M. (2000) Development of an eight-hour occupational exposure limit for beryllium. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 15, 581-587.

Wang Z., White P.S., Petrovic M. (1999) Differential susceptibilities to chronic beryllium disease contributed by different Glu69 HLA-DBP1 and –DPA1 alleles. *J. Immunol.* 163, 1647-1653.

Ward E., Aachen A., Ruder A. (1992) A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am. J. Ind. Med.* 22, 885-904.

WHO-IPCS (1990) International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria. 106. Beryllium, World Health Organization, Geneva.

Willis H.H., Florig H.K. (2002) Potential exposures and risks from beryllium-containing products. *Risk Analysis* 22, 1019-1033.

Zorn H., Stiefel T., Diem H. (1977) The significance of beryllium, and its compounds in industrial medicine. *Zol. Arbeitsmed.* 27, 83-88.

MAREK JAKUBOWSKI

Beryllium

Abstract

Beryllium is a strategic and critical material for many industries. It is widely used because for certain critical applications it performs better than alternatives. The beryllium industry produces three primary forms of beryllium. Copper beryllium alloy is the largest, followed by pure beryllium metal and beryllium oxide ceramics.

As result of the increasing industrial use of beryllium, occupational exposure to the metal is an important issue. The estimated daily weighted average beryllium exposure levels in plant that extracted and produced beryllium metal were $> 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ during the mid-1960s, In mid-1970s, the exposure levels were $> 30 \mu\text{g}/\text{m}^3$. At present, beryllium concentrations during different industrial processes tend to be below $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Exposures to beryllium are much more hazardous by the inhalation route than by the ingestion route. Beryllium and its compounds are poorly absorbed from the gastrointestinal tract. In general, inhalation exposure to beryllium results in long-term storage of beryllium in lung tissue and in the skeleton, which is the ultimate site of beryllium storage. Urinary beryllium concentrations are below the detection limits of $0,03 \div 0,06 \mu\text{g}/\text{l}$.

Exposure to beryllium compounds has caused dermatitis, acute pulmonary inflammation, and chronic beryllium disease (CBD). Exposure to soluble beryllium salts may cause skin reactions such as edematous, erythematous, and papulovesicular dermatitis. Those changes usually disappear after cessation of exposure. Granulomatous necrotic changes and ulcerations caused by skin penetration by insoluble beryllium salts were also observed. These changes are based on delayed allergic hypersensitivity. Acute toxicity of beryllium at concentrations usually $> 25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ is manifested by skin, eye, nose, and throat irritation, followed by upper and lower airway inflammation, pulmonary edema, and ($> 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) chemical pneumonitis.

Chronic beryllium disease is the most common health problem caused by exposure to beryllium. CBD is a T-cell-mediated disorder. Beryllium, acting as a hapten, interacts with the antigen-presenting cells in the lungs. The beryllium blood lymphocyte proliferation test (BLPT) is used as a medical surveillance tool for assess persons at risk for developing clinical and subclinical CBS. The LOAEL for beryllium sensitization and CBD progression was suggested as $0.55 \mu\text{gBe}/\text{m}^3$. However, recent reports suggest that sensitization and CBD were associated with beryllium time weighted average air levels exceeding $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. These results suggest that to avoid sensitization and CBD, occupational exposure limits should be $< 0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

An excess in lung cancer was found in persons occupationally exposed to beryllium and was higher for individuals after recovery from acute beryllium pneumonitis than those with CBD. IARC classified beryllium in 1993 as a group 1 carcinogen. The US EPA unit risk is $2.4 \cdot 10^{-3}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$. In general it seems that the lung cancer observations related to occupational exposure to beryllium are linked to higher exposure levels that were associated with acute beryllium pneumonitis and predominated before the 1950s.