

dr RENATA SOĆKO
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Akrylan etylu

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 20 mg/m³

NDSCh: 40 mg/m³

NDSP: –

A – substancja o działaniu uczulającym

I – substancja o działaniu drażniącym

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24.06. 2004

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 15.11.2004

Słowa kluczowe: akrylan etylu , wartości normatywów higienicznych, działanie drażniące.

Key words: irritation, exposure limit value, ethyl acrylate.

Akrylan etylu jest bezbarwną lotną cieczą o ostrym, gryzącym zapachu, powszechnie stosowaną w przemyśle chemicznym, włókienniczym, skórzanym, papierniczym, farmaceutycznym i kosmetycznym. Stosowana jest także do produkcji tworzyw sztucznych, włókien syntetycznych, gumy syntetycznej, klejów, farb i lakierów, a także do impregnacji włókien sztywnikowych, tkanin dekoracyjnych, wykładzin podłogowych i papieru.

Akrylan etylu w warunkach przemysłowych wchłania się głównie przez układ oddechowy, ze względu na swą dużą lotność. Ponadto, w postaci ciekłej wchłania się przez nieuszkodzoną skórę w ilościach mogących spowodować zatrucia.

W obowiązującym w Polsce wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych akrylan etylu został zaklasyfikowany jako produkt wysoce łatwo palny, szkodliwy, drażniący i uczulający.

U ludzi przewlekle narażonych na pary akrylanu etylu stwierdzono przede wszystkim objawy podrażnienia skóry twarzy oraz błon śluzowych oczu i górnych dróg oddechowych. Osoby narażone uskarżały się na dolegliwości o charakterze neurovegetatywnym (np. bóle głowy czy zwiększoną pobudliwość).

U zwierząt narażanych przewlekle na akrylan etylu stwierdzono podrażnienie błon śluzowych oczu i górnych dróg oddechowych oraz zaburzenie oddychania, zaburzenia spontanicznej aktywności i koordynacji ruchowej.

* Wartości NDS i NDSCh akrylanu etylu zostały przedłożone ministrowi gospodarki i pracy celem wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metoda oznaczania stężenia akrylanu etylu w powietrzu stanowiska pracy jest zawarta w normie PN-78/Z-04113/02.

W badaniach patomorfologicznych narządów wewnętrznych tych zwierząt stwierdzono, że akrylan etylu powoduje uszkodzenie płuc, żołądka, wątroby, śledziony i nerek.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma doniesień o odległych skutkach narażenia na akrylan etylu u ludzi. Na podstawie wyników badań na zwierzętach przypuszcza się, że związek w dużych dawkach wykazuje działanie embriotoksyczne.

Na podstawie wyników badań metabolizmu związku u zwierząt wykazano, że akrylan etylu w organizmie zwierząt ulega hydrolizie do kwasu akrylowego i alkoholu etylowego bądź zostaje sprzęgnięty z niskocząsteczkowymi związkami zawierającymi grupy sulfhydrylowe.

Na podstawie wyników uzyskanych z badań przeprowadzonych w warunkach in vivo sądzi się, że akrylan etylu nie wykazuje działania mutagennego i genotoksycznego, natomiast na podstawie danych z badań in vitro wykazano jego działanie klastogenne.

W Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) zaklasyfikowano akrylan etylu do grupy 2B, czyli do związków prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi, natomiast Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) zaklasyfikowała go do grupy A4, czyli do związków nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi. W Unii Europejskiej nie klasyfikuje się akrylanu etylu pod względem działania rakotwórczego.

Celem ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) akrylanu etylu uwzględniono wyniki z doświadczenia inhalacyjnego 27- lub 24-miesięcznego, które przeprowadzono na szczurach i myszach obu płci. Wartość NOAEL określona na podstawie działania drażniącego związku wynosiła 20 mg/m³. Proponowana wartość NDS wynosi 20 mg/m³. Wartość proponowanego najwyższego stężenia chwilowego (NDSCh) akrylanu etylu wynosi 40 mg/m³. Ponieważ związek ten działa uczulająco, drażniąco i wchłania się przez skórę, dlatego proponujemy oznaczyć go odpowiednimi literami: „A” – działanie uczulające, „I” – działanie drażniące i „Sk” – wchłania się przez skórę.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH 2003; HSDB 2003):

– wzór sumaryczny	C ₅ H ₈ O ₂
– wzór strukturalny	CH ₂ =CH-COOCH ₂ -CH ₃
– nazwa chemiczna	akrylan etylu
– numer w rejestrze CAS	140-88-5
– numer WE	205-438-8
– numer indeksowy	607-032-00-X.
– synonimy	ester etylowy kwasu akrylowego.

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 199/2003, poz. 1948), w wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych akrylan etylu został zaklasyfikowany jako produkt wysoce łatwo palny (F), szkodliwy (Xn) z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie „działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu” (R20/21/22) oraz jako produkt drażniący (Xi) z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie „działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę” (R36/37/38) i uczulający z przypisanym zwrotem określającym zagrożenie „może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą” (R43).

Właściwości fizykochemiczne (ACGIH 2003; HSDB 2003):

– postać i wygląd	bezbarwna lotna ciecz o ostrym, gryzącym zapachu
– masa cząsteczkowa	100,11
– temperatura topnienia	-71,2 °C
– temperatura wrzenia	99,4 °C
– temperatura zapłonu	15,6 °C (otwarty tygiel); 2 °C (zamknięty tygiel)
– temperatura samozapłonu	382,8 °C
– granice stężeń wybuchowych:	dolna granica: 1,8% obj. powietrza; górną granica: 5% obj. powietrza
– prężność par nasyconych	52,12 hPa w temp. 20 °C
– gęstość pary	3,45 (powietrze = 1)
– gęstość właściwa w temp. 20 °C	0,9405 g/cm ³
– próg zapachowy	0,001 mg/m ³
– rozpuszczalność:	rozpuszcza się w wodzie (2000 mg/100 ml w temp. 20 °C); dobrze rozpuszcza się w alkoholu etylowym i eterze
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 4,09 mg/m ³ (w temp. 25 °C, 760 mmHg); 1 mg/m ³ ≈ 0,245 ppm.

Zastosowanie, produkcja, narażenie (ACGIH 2003; HSDB 2003)

Akrylan etylu powszechnie się stosuje w przemyśle chemicznym, włókienniczym, skórzanym, papierniczym, farmaceutycznym i kosmetycznym, a także do produkcji tworzyw sztucznych, włókien syntetycznych, gumy syntetycznej, klejów, farb i lakierów. Wykorzystywany jest również do impregnacji włókien sztywnikowych, tkanin dekoracyjnych, wykładzin podłogowych i papieru. Otrzymywany jest w procesie utleniania propylenu i w zmodyfikowanym procesie Reppe (IARC 1979). W wyniku utleniania propylenu powstaje akroleina, która jest następnie utleniana do kwasu akrylowego. Akrylan etylu powstaje w reakcji kwasu akrylowego z etanolem. W procesie Reppe akrylan etylu otrzymuje się w reakcji acetyleny z tlenkiem węgla (CO w postaci gazu lub w postaci karbonylowych związków niklu) w obecności etanolu lub w reakcji tlenku węgla i wody w obecności halogenków niklu.

Główną populacją narażonych na akrylan etylu to pracownicy zatrudnieni przy produkcji tego związku.

W 2000 r. w Polsce nie stwierdzono przekroczenia wartości obowiązującego stężenia NDS akrylanu etylu na stanowiskach pracy (Dawydzik i in. 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

W warunkach pracy zawodowej układ oddechowy jest główną drogą narażenia na akrylan etylu. W piśmiennictwie nie ma doniesień o zatruciach śmiertelnych ludzi narażonych na ten związek drogą inhalacyjną.

Na podstawie wyników badań ludzi wykazano, że akrylan etylu wywołuje działanie drażniące na oczy, skórę i błony śluzowe dróg oddechowych (Nemec, Bauer 1978). Próg zapachowy akrylanu etylu ustalono na poziomie 0,001 mg/m³ (ACGIH 2003).

Naniesienie na skórę ochotników 4-procentowego roztworu akrylanu etylu w wazelinie wywołało reakcje uczuleniowe u 10 z 24 badanych (Opdyke 1975). Kontaktowe zapalenie skóry i reakcje krzyżowe opisali również: Fregert (1978); Jordan (1975); Opdyke (1975); Casse i in. (1998); Condé-Salazar i in. (1988); Estlander i in. (1996); Jagtman 1998; Kanerva i in. (1992; 1993; 1996a; 1996b; 1997; 1998); Kieć-Świerczyńska (1996); Koppula i in. (1995); Miranda-Romero i in. (1998); Schnuch i in. (1998) oraz Tucker, Beck (1999).

U osób uczulonych na akrylan 2-etyloheksylu wystąpiła alergія krzyżowa z akrylanem etylu (Jordan 1975).

Najmniejsze szkodliwe dla ludzi stężenie akrylanu etylu podane w dostępnym piśmiennictwie wynosi około 200 mg/m^3 (50 ppm). Akrylan etylu o takim stężeniu spowodował podrażnienie błon śluzowych oczu i górnych dróg oddechowych (Deichmann 1969).

Z powyższych danych wynika, że akrylan etylu wywołuje głównie działanie drażniące i uczulające u ludzi narażanych jednorazowo.

Obserwacje kliniczne. Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie opisano badań dotyczących przewlekłego narażenia ludzi na akrylan etylu. Istniejące dane dotyczą narażenia na mieszaninę akrylanów, metakrylanów, akrylonitrylu lub polimerów akrylowych.

Badania epidemiologiczne

Badana kohorta liczyła 60 osób tworzących grupę kontrolną i 60 pracowników narażanych na związki chemiczne podczas produkcji kwasu akrylowego i estrów kwasu akrylowego, przebadanych między 1992 a 1999 r. Pracownicy byli narażeni średnio przez 13 lat (± 5 lat). W środowisku pracy osób narażonych stwierdzono: akrylonitryl, n-butanol, akrylan butylu, akrylan etylu, akrylan metylu, metakrylan metylu, toluen i styren. Stężenia badanych związków były małe, a większe stężenia zdarzały się sporadycznie – 80% badanych próbek pochodzących z dozymetrów indywidualnych wskazywało, że stężenia akrylanu etylu były poniżej wartości $0,2 \text{ mg/m}^3$ (0,05 ppm), natomiast 10% próbek wskazywało, że stężenia akrylanu etylu były na poziomie $0,21 \div 1,0 \text{ mg/m}^3$ ($0,05 \div 0,24$ ppm). Maksymalne stężenia osiągały wartość ponad 10 mg/m^3 (2,4 ppm). Wyniki badań klinicznych, hematologicznych i biochemicznych pracowników narażonych, w porównaniu z wynikami pochodzącymi od osób z grupy kontrolnej, nie różniły się istotnie statystycznie (Tuček i in. 2002). Brak różnic między grupami badanych osób wynikał z występowania akrylanu etylu o małych stężeniach w środowisku pracy (stężenia akrylanu etylu nie przekraczały 10 mg/m^3).

Śmiertelność z powodu nowotworów złośliwych okrężnicy i odbytnicy badano w trzech kohortach osób zatrudnionych w latach 1933-1982 w dwóch zakładach produkujących polimery akrylowe. Badaniem objęto 13 863 osoby z dwóch zakładów Płn. Ameryki. Zakłady Bristolu były reprezentowane przez 2 kohorty: Early Bristol grupę liczącą 3934 białych mężczyzn zatrudnionych między dniem 1 stycznia 1933 r. a 31 grudnia 1945 r. (w tym 2904 osób między 1941 r. a 1945 r.) i Later Bristol kohortę liczącą 6548 białych mężczyzn (3916 zatrudnionych na godziny i 2632 pracowników zatrudnionych na stałe) pracujących między dniem 1 stycznia 1946 r. a 31 grudnia 1986 r. Zakłady Knoxville były reprezentowane przez 1 kohortę liczącą 3381 białych mężczyzn, zatrudnionych między dniem 1 stycznia 1943 r. a 31 grudnia 1982 r. W środowisku pracy oznaczano stężenia akrylanu etylu i metakrylanu metylu oraz stężenia innych lotnych substancji powstających w procesie polimeryzacji akrylanów. W kohorcie Early Bristol występowały przypadki nowotworu okrężnicy. Wzrost przypadków

śmiertelnych z powodu nowotworu okrężnicy stwierdzono po upływie 20 lat od momentu zakończenia 3-letniej pracy na stanowiskach o największym stężeniu akrylanu etylu i/lub metakrylanu metylu oraz innych lotnych produktów procesu polimeryzacji. W kohorcie Early Bristol było również więcej przypadków nowotworów odbytnicy (10 przypadków na 523 badanych, stosunek O/E równy 1,9). W pozostałych dwóch kohortach: Later Bristol i Knoxville nie stwierdzono przypadków nowotworów okrężnicy i odbytnicy.

Autorzy pracy uważają, że przyczyną powstania nowotworów złośliwych okrężnicy było narażenie przewlekłe na bardzo duże stężenia akrylanu etylu i/lub metakrylanu metylu oraz innych lotnych produktów procesu polimeryzacji. Nowotworów okrężnicy i odbytnicy, stwierdzonych w kohorcie Early Bristol, nie potwierdziły wyniki uzyskane z badań przeprowadzonych w dwóch pozostałych kohortach ani nie potwierdziły wyniki uzyskane z badań na zwierzętach narażanych na akrylan etylu czy metakrylan metylu (ECETOC 1994). Autorzy badań przypuszczają zatem, że nie istnieje związek między narażeniem na akrylan etylu i /lub metakrylan metylu a występowaniem nowotworów okrężnicy i odbytnicy (*Walker i in.* 1991).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych akrylanu etylu dla zwierząt laboratoryjnych oraz wyniki badań toksyczności ostrej inhalacyjnej przedstawiono w tabeli 1 i 2. Dla szczurów wartość DL_{50} akrylanu etylu po podaniu drogą dożołądkową wynosi od 800 do 1020 mg/kg m.c., dla myszy 1799 mg/kg m.c., a dla królika 370 mg/kg m.c. (RTECS 2003; ACGIH 2003). W wyniku narażenia drogą dermalną wartość DL_{50} jest równa 2997 mg/kg m.c. (mysz) lub 94 mg/kg m.c. (królik), (RTECS 2003). W wyniku 4-godzinnego inhalacyjnego narażenia ustalono wartość CL_{50} akrylanu etylu dla myszy na poziomie 16 200 mg/m³, a dla szczurów na poziomie 5783 mg/m³ (1414 ppm), (RTECS 2003).

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych akrylanu etylu dla kilku gatunków zwierząt (RTECS 2003; ACGIH 2003)

Gatunek zwierząt	Sposób podania		
	dożołądkowo	inhalacyjnie	dermalnie
Szczur	800 ÷ 1020 mg/kg m.c.	5783 mg/m ³ /4h	–
Mysz	1799 mg/kg m.c.	16 200 mg/m ³	2997 mg/kg m.c.
Królik	370 mg/kg m.c.	–	94 mg/kg m.c.

Podanie jednorazowe do żołądka królikom akrylanu etylu w dawce 300 mg/kg m.c. w postaci 15-procentowego roztworu olejowego wywołało u zwierząt przyspieszenie oddechu, drżenie głowy i zaburzenie koordynacji ruchowej zwierząt, któremu towarzyszył niedowład kończyn. U zwierząt wystąpiły ponadto zmiany w zapisie EEG mogące świadczyć o długotrwałym depresyjnym działaniu akrylanu etylu na ośrodkowy układ nerwowy. Zmiany w zapisie EEG polegały na okresowym zwolnieniu i przyspieszeniu rytmu podstawowego oraz pojawianiu się licznych fal wolnych (*Barański, Lebrecht* 1980).

Tabela 2.

Skutki toksyczne ostrego narażenia na pary akrylanu etylu u zwierząt doświadczalnych

Gatunek/ liczba zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Świnki morskie (105 samic), szczury (66 samic)	250 ÷ 8400	inhalacyjna	stopień nasilenia takich objawów działania drażniącego akrylanu etylu, jak: podrażnienie spojówek oczu (łzawienie) i błon śluzowych nosa (wydzielina z nosa), zależał od wielkości zastosowanego stężenia związku. Akrylan etylu o stężeniu 250 mg/m ³ , oprócz działania drażniącego, powodował zwolnienie i zaburzenia rytmu oddychania świnek morskich. Akrylan etylu o stężeniach 500 ÷ 1000 mg/m ³ powodował pobudzenie ruchowe świnek i szczurów w początkowym okresie narażenia, po czym następowało uspokojenie zwierząt trwające do końca okresu narażenia. Akrylan etylu o dużych stężeniach (5400 ÷ 8400 mg/m ³) powodował zaczerwienienie nieowłosionych części ciała, przyśpieszony i płytki oddech. Ponadto wykazywał działanie neurotoksyczne prowadzące do zmniejszenia spontanicznej aktywności ruchowej i zaburzeń koordynacji ruchowej szczurów. Po 3 h narażenia obserwowano ponowne pobudzenie zwierząt, zaburzenia rytmu oddychania i drgawki poprzedzające padnięcie niektórych zwierząt. Depresyjny wpływ akrylanu etylu na układ nerwowy zwierząt przejawiał się znacznym zwolnieniem akcji serca u świnek morskich narażanych na pary tego związku o stężeniach 4100 ÷ 8400 mg/m ³	<i>Knobloch</i> i in. 1980
Króliki (4), świnki morskie (2), szczury (2), małpa (1)	4830	inhalacyjna 7 h (króliki, świnki morskie), 2 dni po 7 h (szczury), 2,2 dnia po 7 h (małpa)	podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa i dróg oddechowych (kaszel). Utrudnione oddychanie, wyczerpanie, drgawki, rzęzenie, ataksja, biegunka i padnięcie wszystkich zwierząt. Badanie patomorfologiczne: przekrwienie górnych dróg oddechowych i płuc; przekrwienie wątroby, nerek, mięśnia sercowego, śledziony i opon mózgowych; obrzęk i zapalenie odoskrzelowe płuc; obrzmienie i zwyrodnienie ziarniste mięśnia sercowego; obrzmienie wątroby i zmiany stłuszczeniowe oraz zwyrodnienie ziarniste hepatocytów w strefie centralnej; obrzęk piankowaty nerek; obrzęk mózgu i opon mózgowych	<i>Treon</i> i in. 1949
Króliki (4), świnki morskie (2), szczury (2)	2010	inhalacyjna 13 dni po 7 h (szczury, świnki morskie) 4 dni po 7 h (króliki)	padnięcie wszystkich królików i świnek morskich oraz szczura. Objawy zatrucia i wyniki badań patomorfologicznych podobne jak po narażeniu na związek o stężeniu 4830 mg/m ³	<i>Treon</i> i in. 1949
Króliki, świnki morskie, szczury	100,2; 106; 306,7	inhalacyjna 50 razy w ciągu 7 h	nie obserwowano padnięcia narażanych zwierząt ani żadnych objawów zatrucia	<i>Treon</i> i in. 1949

U szczurów, samców szczepu F344 narażanych jednorazowo dożołądkowo na akrylan etylu w dawkach: 100; 200 lub 400 mg/kg m.c. w postaci 2-, 4- lub 8-procentowego roztworu olejowego – obserwowano zależny od dawki obrzęk błony śluzowej, wakuolizację otoczki mięśni w przedżołądku oraz obrzęk błony śluzowej w części gruczołowej żołądka. U zwierząt narażonych wystąpił również wzrost względnej masy żołądka. Powyższe zmiany stwierdzano po 2 godzinach od narażenia a utrzymywały się one od 8 do 24 h (*Ghanayem i in.* 1985).

W badaniach histologicznych narządów wewnętrznych szczurów zabitych po 48 h po podaniu do żołądka akrylanu etylu w dawkach zbliżonych do wartości DL_{50} (970 mg/kg m.c. samicom i 800 mg/kg m.c. samcom) stwierdzono zmiany morfologiczne o podobnym charakterze. We wszystkich narządach wewnętrznych występowało przekrwienie. W żołądku stwierdzono martwicę błony śluzowej w części wysłanej nabłonkiem wielowarstwowym płaskim (*Knobloch i in.* 1980).

Wpływ akrylanu metylu na układ oddechowy i układ nerwowy badano na szczurach (66 samic) i świnkach morskich (105 samic), które narażano jednorazowo drogą inhalacyjną na związek o zakresie stężeń od 250 do 8400 mg/m³. Stopień nasilenia takich objawów działania drażniącego akrylanu etylu, jak podrażnienie spojówek oczu (łzawienie) i błon śluzowych nosa (wydzielina z nosa), zależał od stężenia związku. Akrylan etylu o mniejszych stężeniach (250 mg/m³) powodował, oprócz działania drażniącego, zwolnienie i zaburzenia rytmu oddychania świnek morskich. Akrylan etylu o stężeniach 500 ÷ 1000 mg/m³ powodował pobudzenie ruchowe świnek i szczurów w początkowym okresie narażenia, po czym następowało uspokojenie zwierząt trwające do końca okresu narażenia. Akrylan etylu o dużych stężeniach (5400 ÷ 8400 mg/m³) powodował zaczerwienienie nieowłosionych części ciała oraz przyspieszony i płytki oddech. Ponadto wykazywał działanie neurotoksyczne prowadzące do zmniejszenia spontanicznej aktywności ruchowej i zaburzeń koordynacji ruchowej szczurów. Po 3 h narażenia obserwowano ponowne pobudzenie zwierząt, zaburzenia rytmu oddychania i drgawki poprzedzające padnięcie niektórych zwierząt. Depresyjny wpływ akrylanu etylu na układ nerwowy zwierząt przejawiał się znacznym zwolnieniem akcji serca u świnek morskich narażanych na pary tego związku o stężeniach od 4100 do 8400 mg/m³ (*Knobloch i in.* 1980).

Na podstawie wyników badań doświadczalnych na szczurach i królikach wykazano umiarkowane działanie drażniące ciekłego monomeru akrylanu etylu i jego par na skórę i oczy zwierząt. Po jednorazowym naniesieniu nierozcieńczonego akrylanu etylu na skórę królików w dawce 1200 mg/kg m.c., a na skórę szczurów w dawce 1800 mg/kg m.c. stwierdzono niewielkiego stopnia przekrwienie i obrzęk skóry w miejscu naniesienia związku. Obserwowano ponadto pęknięcie i łuszczenie się naskórka. Po upływie 6 dni od zakończenia narażenia wszystkie zmiany patologiczne skóry ustąpiły (*Knobloch i in.* 1980).

Naniesienie 30 ÷ 38 razy w ciągu dnia 5 ml akrylanu etylu (w dawkach 49 800 lub 69 100 mg/kg m.c.) na nieuszkodzoną skórę królika spowodowało obrzęk, przekrwienie i krwawe wylewy w miejscu naniesienia, a następnie padnięcie zwierząt (*Treon i in.* 1949).

Wkroplenie 0,1 ml nierozcieńczonego akrylanu etylu do worka spojówkowego oka królika wywołało umiarkowane przekrwienie spojówek i umiarkowany obrzęk powiek. W drugiej dobie obserwacji stwierdzono nieznaczne zmętnienie rogówki. Zmiany te ustąpiły całkowicie po 3 ÷ 4 dniach (*Knobloch i in.* 1980).

Działanie drażniące akrylanu etylu badano u świnek morskich. U 9 z 11 zwierząt wystąpiło zaczerwienienie skóry w miejscach nałożenia akrylanu etylu. Zaczerwienienie skóry oraz złuszczenie się naskórka utrzymywało się przez 3 dni (*Knobloch i in.* 1980).

Narażenie inhalacyjne na akrylan etylu (50 inhalacji w ciągu 7 h) o stężeniach: 100,2; 106 lub 306,7 mg/m³ (24,5; 26 i 75 ppm) nie spowodowało ani padnięcia narażanych zwierząt (królików, świnek morskich i szczurów), ani nie wywołało żadnych objawów zatrucia (*Treon* i in. 1949).

W doświadczeniach inhalacyjnych przeprowadzonych na królikach, świnkach morskich, małpach i szczurach badano wpływ akrylanu etylu na padnięcia zwierząt, masę ciała i objawy działania toksycznego. Akrylan etylu o stężeniu 4830 mg/m³ (7 h – króliki i świnki morskie; 2 dni po 7 h – szczury i małpy) spowodował padnięcie wszystkich narażanych zwierząt. Padnięcia zwierząt były spowodowane niewydolnością oddechową. U zwierząt akrylan etylu powodował działanie drażniące na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. Obserwowano ponadto ślinotok, utrudniony i nieregularny oddech, kaszel, krańcowe wyczerpanie ciała, drgawki, nieborność ruchową, biegunkę i rzęzenie.

Na podstawie wyników badania patomorfologicznego stwierdzono przekrwienie górnych dróg oddechowych i płuc, przekrwienie wątroby, nerek, mięśnia sercowego, śledziony i opon mózgowych. Ponadto sekcja zwierząt wykazała obrzęk i zapalenie odoskrzelowe płuc, obrzmienie oraz zwyrodnienie ziarniste mięśnia sercowego, obrzmienie wątroby i zmiany stłuszczeniowe, a także zwyrodnienie ziarniste hepatocytów w strefie centralnej i obrzęk piankowy nerek. W mózgu wystąpił obrzęk mózgu i opon mózgowych (*Treon* i in. 1949).

W wyniku narażenia inhalacyjnego królików, świnek morskich, małp i szczurów na akrylan etylu o stężeniu 2010 mg/m³ (4 dni po 7 h – króliki; 13 dni po 7 h – świnki morskie i szczury) obserwowano intensywne działanie drażniące związku na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. U zwierząt narażonych wystąpił utrudniony i nieregularny oddech, ogólne osłabienie ciała, drgawki, sinica i padnięcie wszystkich zwierząt. W badaniu patomorfologicznym stwierdzono przekrwienie górnych dróg oddechowych i płuc, przekrwienie wątroby, nerek, mięśnia sercowego, śledziony oraz opon mózgowych. Ponadto sekcja zwierząt wykazała obrzęk i zapalenie odoskrzelowe płuc, obrzmienie i zwyrodnienie ziarniste mięśnia sercowego, obrzmienie wątroby i zmiany stłuszczeniowe oraz zwyrodnienie ziarniste hepatocytów w strefie centralnej i obrzęk piankowy nerek. W mózgu wystąpił obrzęk mózgu i opon mózgowych (*Treon* i in. 1949).

Na podstawie wyników badania doświadczalnego przeprowadzonego na zwierzętach wykazano umiarkowane działanie drażniące akrylanu etylu na skórę i spojówki oczu zwierząt, błony śluzowe układu żołądkowo-jelitowego oraz błony śluzowe dróg oddechowych. Skutki działania drażniącego pojawiły się tylko w miejscu pierwszego kontaktu, nawet wówczas, jeżeli miało miejsce narażenie na związek o dużym stężeniu (dawce). Związek ten może wywołać alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Akrylan etylu po podaniu dożołądkowym lub na skórę w dawkach toksycznych wywiera uszkodzające działanie na miąższ wątroby i nerek, a podany do żołądka powoduje martwicę jego błony śluzowej.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej u zwierząt narażanych zamieszczono w tabeli 3.

Tabela 3.

Skutki toksyczne podprzewlekłego i przewlekłego narażenia na pary akrylanu etylu u zwierząt doświadczalnych

Gatunek/ liczba zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury	286 1227 2208,6	inhalacyjna, 30 dni	szczury narażane na akrylan etylu o stężeniu 286 mg/m ³ przeżyły do końca okresu doświadczalnego, a badaniem sekcyjnym nie stwierdzono zmian w ich narządach; wśród zwierząt narażanych na akrylan etylu o stężeniu 1227 mg/m ³ było 18 przypadków padnięcia na 30 badanych zwierząt. Badaniem patomorfologicznym padłych zwierząt stwierdzono przekrwienie górnych dróg oddechowych i płuc, przekrwienie i obrzęk wątroby, nerek oraz śledziony; najwięcej przypadków padnięcia zwierząt wystąpiło po 19 dniach od rozpoczęcia narażenia na akrylan etylu o stężeniu 2208,6 mg/m ³ . Badaniem patomorfologicznym padłych zwierząt stwierdzono przekrwienie górnych dróg oddechowych i płuc, przekrwienie i obrzęk wątroby, nerek oraz śledziony, a przyczyną padnięcia zwierząt była niewydolność oddechowa i zaburzenia pracy mięśnia sercowego	<i>Treon i in.</i> 1949
Króliki (4), świnki morskie (2), szczury (2), małpa (1)	1090	inhalacyjna 8 ÷ 17 dni po 7h (króliki) 28 dni po 7 h (świnki morskie, szczury, małpa)	podrażnienie średniego stopnia oczu, nosa i dróg oddechowych; utrudnione oddychanie – oddech Kussmaula, senność, padnięcie wszystkich królików i świnki morskiej. Ponadto u szczurów wystąpiła biegunka	<i>Treon i in.</i> 1949
Szczury (2), króliki (4), świnki morskie (2)	300	inhalacyjna 50 dni po 7h	u zwierząt narażanych nie stwierdzono żadnych objawów działania toksycznego związku. Wszystkie zwierzęta przeżyły okres doświadczalny. Nie obserwowano zmian masy ciała i narządów wewnętrznych. Badanie patomorfologiczne nie wykazało zmian patologicznych narządów wewnętrznych	<i>Treon i in.</i> 1949
Szczury (2), małpa (1), świnki morskie (2)	105	inhalacyjna 8 ÷ 17 dni po 7h (króliki) 130 dni po 7 h (świnki morskie, małpa), 62 ÷ 130 dni po 7 h (szczury)	nie stwierdzono przypadków padnięcia zwierząt. U zwierząt narażanych nie stwierdzono żadnych objawów działania toksycznego związku. Nie obserwowano zmian masy ciała i narządów wewnętrznych. Badanie patomorfologiczne nie wykazało zmian patologicznych narządów wewnętrznych	<i>Treon i in.</i> 1949
Króliki (4), świnki morskie (2), szczury (2), małpy (1)	99	inhalacyjna 130 dni po 7 h (świnki morskie i małpa), 108 ÷ 130 dni po 7 h (królik), 87 ÷ 130 dni po 7 h (szczur)	nie stwierdzono przypadków padnięcia zwierząt. U zwierząt narażanych nie stwierdzono żadnych objawów działania toksycznego związku. Nie obserwowano zmian masy ciała i narządów wewnętrznych; badanie patomorfologiczne nie wykazało zmian patologicznych narządów wewnętrznych	<i>Treon i in.</i> 1949

cd. tab. 3

Gatunek/ liczba zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury (10), myszy (10)	306,75	6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 30 dni	autorzy badań stężenie 306,75 mg/m ³ przyjęli za wartość NOEL; narażenie na związek o tym stężeniu nie powodowało u myszy i szczurów, w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi, zmniejszenia masy ciała oraz innych badanych skutków działania toksycznego związku	<i>Miller i in. 1979</i>
Szczury (10), myszy (10)	613,5	6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 30 dni	zmniejszenie masy ciała u obu gatunków zwierząt. Zmianie uległa również względna masa nerek i wątroby. Stężenie 613,5 mg/m ³ przyjęto za wartość LOEL	<i>Miller i in. 1979</i>
Szczury (10), myszy (10)	1227	6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 30 dni	po 2 tygodniach od rozpoczęcia narażania wystąpiła u zwierząt śpiączka. Ponadto obserwowano zmniejszenie masy ciała u obu gatunków zwierząt. Zmianie uległa również względna masa nerek i wątroby. W małżowinie nosa samców szczurów i myszy wystąpił stan zapalny, uszkodzenie, ogniska martwicy i metaplazja łuskowata. W błonie śluzowej myszy zmiany te były mniej nasilone. Zmiany dotyczyły szczególnie części grzbietowej nabłonka węchowego i nabłonka oddechowego	<i>Miller i in. 1979</i>
Szczury, myszy	20,45	6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 24 miesiące	nie stwierdzono zmian w błonie śluzowej nosa. Autorzy badań stężenie 20,45 mg/m ³ przyjęli za wartość NOEL	<i>Miller i in. 1979</i>
Szczury (75), myszy (75)	102,25	6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 27 miesięcy	niewielkie zmniejszenie masy ciała w porównaniu do zwierząt kontrolnych wystąpiło u myszy i szczurów obu płci. Zmiany te u myszy były widoczne pod koniec okresu doświadczalnego, natomiast w przypadku szczurów na początku. Masa takich narządów, jak: mózgu, wątroby i nerek zwierząt narażanych zabijanych po 6, 12, 18 i 27 miesiącach nie różniła się istotnie statystycznie od masy tych narządów u zwierząt kontrolnych. Zwierzęta narażane nie różniły się od zwierząt kontrolnych pod względem badanych parametrów krwi i moczu oraz pod względem wyników biochemicznych. U wszystkich zwierząt narażanych stwierdzono zależne od stężenia istotne uszkodzenie nabłonka węchowego w małżowinie nosa. Regiony wyścielone przez nabłonek oddechowy były w stanie niezmiennym	<i>Miller i in. 1979</i>
Szczury (75), myszy (75)	306,75	6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 27 miesięcy	masa ciała zwierząt narażanych była istotnie mniejsza niż w grupach kontrolnych. Zwierzęta narażane nie różniły się od kontrolnych pod względem badanych parametrów krwi i moczu oraz pod względem wyników biochemicznych. Obserwowane u zwierząt narażanych obu gatunków zmiany histologiczne nie miały charakteru nowotworowego. Zmiany te były jakościowo i ilościowo podobne u myszy i szczurów. Nie zwiększyła się liczba padnięć wśród zwierząt narażanych. U wszystkich zwierząt narażanych stwierdzono zależne od stężenia istotne uszkodzenie nabłonka węchowego w małżowinie nosa. Regiony wyścielone przez nabłonek oddechowy były w stanie niezmiennym	<i>Miller i in. 1979</i>

cd. tab.3.

Gatunek/ liczba zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Droga i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury (75), myszy (75)	920,25	6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 6 miesięcy	masa ciała zwierząt narażanych była istotnie mniejsza niż w grupach kontrolnych. Masa takich narządów, jak: mózgu, wątroby i nerek zwierząt narażanych zabijanych po 6, 12, 18 i 27 miesiącach różniła się istotnie statystycznie od masy tych narządów zwierząt kontrolnych. Zwierzęta narażane nie różniły się od zwierząt kontrolnych pod względem badanych parametrów krwi i moczu oraz pod względem wyników biochemicznych. Obserwowane u zwierząt narażanych obu gatunków zmiany histologiczne nie miały charakteru nowotworowego. Zmiany te były jakościowo i ilościowo podobne u myszy i szczurów. Nie zwiększyła się liczba padnięć wśród zwierząt narażanych. Na początku każdej 6. h narażenia na akrylan etylu zwierzęta były bardziej drażliwe i agresywne, a pod koniec tego okresu stawały się ospałe lub zapadały w śpiączkę. U wszystkich zwierząt narażanych stwierdzono zależne od stężenia istotne uszkodzenie nabłonka węchowego w małżowinie nosa. Regiony wyścielone przez nabłonek oddechowy były w stanie niezmiennym.	Miller i in. 1979

Szczury, króliki, świnki morskie i małpy narażano drogą inhalacyjną na akrylan etylu o różnych stężeniach. Akrylan etylu o stężeniu 1090 mg/m³ podawano 7 h dziennie, od 8 do 17 dni (króliki), a w przypadku pozostałych zwierząt do 28 dni. U zwierząt obserwowano podrażnienie średniego stopnia oczu, nosa i dróg oddechowych oraz utrudnione oddychanie – oddech Kussmaula. U szczurów wystąpiła biegunka. W grupie zwierząt narażanych padły wszystkie króliki i świnka morska. Padnięcia zwierząt poprzedzała śpiączka (Treon i in. 1949).

Akrylan etylu podawany szczurom przez 30 dni drogą inhalacyjną o stężeniach: 286; 1227 lub 2208,6 mg/m³ (70; 300 lub 540 ppm) spowodował padnięcie narażanych zwierząt w wyniku niewydolności oddechowej i zaburzeń pracy mięśnia sercowego. Najwięcej przypadków padnięcia zwierząt wystąpiło po 19 dniach od rozpoczęcia narażenia na akrylan etylu o stężeniu 2208,6 mg/m³. Wśród zwierząt narażanych na akrylan etylu o stężeniu 1227 mg/m³ było 18 przypadków padnięć na 30 badanych zwierząt. W badaniu patomorfologicznym padłych zwierząt stwierdzono przekrwienie górnych dróg oddechowych i płuc, przekrwienie i obrzęk wątroby, nerek oraz śledziony. Szczury narażane na akrylan etylu o stężeniu najmniejszym – 286 mg/m³ przeżyły do końca okresu doświadczalnego, a na podstawie badania sekcyjnego nie stwierdzono zmian w ich narządach (Treon i in. 1949).

Szczury szczepu F344 i myszy szczepu B6C3F1 obu płci (po 10 sztuk w grupie) narażano inhalacyjnie na akrylan etylu o stężeniach: 0; 306,75; 613,5 lub 1227 mg/m³ (0; 75; 150 i 300 ppm) 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 30 dni. Po 2 tygodniach od rozpoczęcia narażenia na akrylan etylu o stężeniu 1227 mg/m³ wystąpiła u zwierząt śpiączka. Ponadto akrylan etylu o stężeniach 613,5 i 1227 mg/m³ powodował zmniejszenie masy ciała u obu gatunków zwierząt. Akrylan etylu o największym stężeniu spowodował w małżowinie nosa samców szczurów i myszy stan zapalny, uszkodzenie, ogniska martwicy i metaplastję łuskowatą. W błonie śluzowej myszy zmiany te były mniej nasilone. Zmiany dotyczyły szczególnie części grzbietowej nabłonka węchowego i nabłonka oddechowego.

Autorzy badań stężenie 306,75 mg/m³ akrylanu etylu przyjęli za wartość NOEL. Akrylan etylu o tym stężeniu nie powodował u myszy i szczurów narażanych w porównaniu ze

zwierzętami kontrolnymi zmniejszenia masy ciała ani zmian względnej masy nerek i wątroby. Stężenie 613,5 mg/m³ akrylanu etylu przyjęto za wartość LOEL (Miller i in. 1979).

Szczury, króliki i świnki morskie narażano na akrylanu etylu o stężeniu 300 mg/m³ 7 h dziennie przez 50 dni. U zwierząt narażanych nie stwierdzono żadnych objawów działania toksycznego związku. Wszystkie zwierzęta przeżyły okres doświadczalny. Nie obserwowano zmian masy ciała i narządów wewnętrznych, a także zmian patologicznych narządów wewnętrznych. Zmian takich nie stwierdzono również u zwierząt narażanych na akrylan etylu o stężeniach: 99 lub 105 mg/m³ nawet wówczas, kiedy zwierzęta narażano przez okres 130 dni (Treon i in. 1949).

Szczurom szczepu Wistar (samice 30 sztuk) podawano sondą do żołądka przez 3 miesiące, 6 razy w tygodniu 5-procentowy wodny roztwór akrylanu etylu w dawce 160 lub 80 mg/kg m.c. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że poziom hemoglobiny, hematokryt, liczba erytrocytów i odsetek retikulocytów były podobne we krwi szczurów z grup kontrolnych, jak i zwierząt narażanych. We krwi szczurów narażanych na dawkę 160 mg/kg m.c. akrylanu etylu w porównaniu do zwierząt kontrolnych wystąpiło jedynie istotne zmniejszenie liczby leukocytów. Stosunek masy nerek, wątroby i nadnerczy do masy ciała był podobny u szczurów narażanych i szczurów nienarażanych, z wyjątkiem masy śledziony, która była istotnie większa u zwierząt narażanych. W żołądku szczurów narażanych stwierdzono cechy nasilonej odnowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego w postaci pogrubienia wszystkich warstw oraz zwiększenia liczby dzielących się komórek w warstwie podstawnej nabłonka. W wątrobie stwierdzono zwyrodnienie wodniczkowe hepatocytów oraz zwiększenie liczby komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego, a w nerkach skupienie kanalików o dość znacznie poszerzonym światłem i płaskim nabłonku, wypełnionych złogami białkowymi. W śledzionie charakter zmian zależał od dawki akrylanu etylu. U szczurów narażanych na dawkę 80 mg/kg m.c. akrylanu etylu stwierdzono wzrost liczby komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego śledziony, a u zwierząt narażanych na dawkę 160 mg/kg m.c. akrylanu etylu wyraźne zmniejszenie ich liczby. W pozostałych narządach szczurów narażanych nie stwierdzono uchwytnych zmian patomorfologicznych (Knobloch i in. 1980).

Miller i in. (1985) badali wpływ działania toksycznego akrylanu etylu na szczurach szczepu F344 i myszach szczepu B6C3F₁ obu płci (po 75 zwierząt w każdej grupie narażanej i po 60 zwierząt w każdej grupie kontrolnej). Zwierzęta narażano inhalacyjnie na pary akrylanu etylu o stężeniach: 0; 102,25 (25 ppm) albo 306,75 mg/m³ (75 ppm), 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, przez 27 miesięcy. Oprócz tego szczury i myszy narażano na pary akrylanu etylu o stężeniu 920,25 mg/m³ (225 ppm) przez 6 miesięcy, a następnie narażane zwierzęta obserwowano jeszcze przez 21 miesięcy po zakończeniu narażenia.

Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że masa ciała zwierząt narażanych na akrylan etylu o stężeniu 306,75 lub 920,25 mg/m³ była istotnie mniejsza niż w grupach kontrolnych; zaobserwowano zależność dawka-efekt. Niewielkie zmniejszenie masy ciała narażanych zwierząt w porównaniu do masy ciała zwierząt z grup kontrolnych wystąpiło u samic i samców myszy oraz u szczurów obu płci po zastosowaniu akrylanu etylu o stężeniu 102,25 mg/m³. Zmiany te u myszy były widoczne pod koniec okresu doświadczalnego, natomiast w przypadku szczurów – na początku narażenia. Masa takich narządów, jak: mózgu, wątroby i nerek zwierząt narażanych i następnie zabijanych po 6, 12, 18 i 27 miesiącach nie różniła się istotnie statystycznie od masy tych narządów zwierząt w grupach kontrolnych, z wyjątkiem zwierząt narażanych na akrylanu etylu o stężeniu 920,25 mg/m³. Zwierzęta narażane nie różniły się od zwierząt kontrolnych pod względem badanych parametrów krwi i moczu oraz pod względem wyników biochemicznych. Obserwowane u zwierząt narażanych obu gatunków zmiany histologiczne nie miały charakteru nowotworowego. Zmiany te były jakościowo i ilościowo podobne u myszy i szczurów, a występowały po dwóch narażeniach na akrylan etylu o najwięksijszych stężeniach.

Nie obserwowano zwiększenia liczby padnięć zwierząt nawet wśród narażanych na akrylan etylu o większych stężeniach (920,25 albo 306,75 mg/m³). Na początku każdej szóstej godziny narażenia na akrylan etylu o stężeniu 920,25 mg/m³ zwierzęta były bardziej drażliwe i agresywne, a pod koniec tego okresu stawały się ospałe lub zapadały w śpiączkę.

U wszystkich zwierząt narażanych stwierdzono zależne od stężenia istotne uszkodzenie nabłonka węchowego w małżowinie nosa. Regiony wyścielone przez nabłonek oddechowy były w stanie niezmienionym (Miller i in. 1985).

Wyniki dalszych badań przeprowadzonych przez Millera i in. (1985) na myszach i szczurach narażanych drogą inhalacyjną przez 24 miesiące na akrylan etylu (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) o stężeniu 20,45 mg/m³ (5 ppm) nie wykazały żadnych zmian w błonie śluzowej nosa. Wartość tę autorzy przyjęli za wartość NOEL (Miller i in. 1985).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Badania in vitro

W badaniach in vitro akrylan etylu nie indukował wzrostu częstości mutacji genowych u kilku testowanych szczepów (TA98, TA100, TA1535, TA1537 i TA1538) *Salmonella typhimurium*, zarówno w modelu z zastosowaniem układu metabolizującego, jak i wówczas, gdy go nie używano (ECETOC 1994).

W testach cytogenetycznych z użyciem komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) akrylan etylu nie indukował istotnego statystycznie wzrostu częstości mutacji w warunkach użycia układu metabolizującego, jak i wówczas, gdy tego układu nie stosowano (Moore i in. 1989; 1991; Parker i in. 1988).

W przeciwieństwie do omówionych wyników akrylan etylu spowodował mutacje w limfocytach myszy, z użyciem lub bez układu metabolizującego (Moore i in. 1989; Millis i in. 1988; Doerr i in. 1988; Amtower i in. 1986). Zdaniem autorów wymienionych prac mutacje te wynikają z klastogennej aktywności akrylanu etylu.

W testach cytogenetycznych z użyciem komórek płuc chomika chińskiego (CHL) akrylan etylu indukował, zależny od dawki, istotny statystycznie wzrost częstości aberracji chromosomowych w warunkach użycia układu metabolizującego lub niestosowania go (Ishidate i in. 1980; 1981).

W testach cytogenetycznych z użyciem komórek płuc chomika chińskiego (CHL) akrylan etylu indukował wymianę chromatyd siostrzanych.

Badania in vivo

W badaniach na izolowanych komórkach limfocytów śledziony myszy narażanych drogą dootrzewnową na akrylan etylu w dawkach: 125; 250; 500 lub 1000 mg/kg m.c. nie stwierdzono wzrostu częstości wymiany chromatyd siostrzanych i wzrostu częstości aberracji chromosomowych po żadnym z zastosowanych stężeń akrylanu etylu (Kligerman i in. 1991).

W badaniach na myszach szczepu Balb/C, samcach narażanych na akrylan etylu jednorazowo (2 iniekcje w ciągu 24 h) drogą dootrzewnową w dawkach: 225; 450; 900 lub 1800 mg/kg m.c., stwierdzono istotny wzrost częstości występowania polichromatycznych erytrocytów z mikrojądrami w komórkach szpiku kostnego. Obserwowano zależności dawka-

-odpowiedź. Wskaźnikiem działania cytotoksycznego akrylanu etylu na komórki szpiku kostnego było istotne zmniejszenie stosunku erytrocytów polichromatycznych do monochromatycznych, co obserwowano po wszystkich dawkach związku (Przybojewska i in. 1984).

W badaniach Ghanayem i in. (1987) nie stwierdzono wiązania się akrylanu etylu z kwasami nukleinowymi w przedłożądku. Addukty DNA nie tworzyły się również w przedłożądku szczurów narażanych na akrylan etylu dożołądkowo dawką wywołującą działanie rakotwórcze (400 mg/kg m.c.). Morimoto i in. (1990) nie stwierdzili uszkodzenia DNA u szczurów narażonych drogą dożołądkową na akrylan etylu.

W próbach SLRL u *Drosophila melanogaster* akrylan etylu nie wykazał działania mutagennego (Valencia i in. 1985).

Na podstawie wyników uzyskanych z badań przeprowadzonych w warunkach in vitro wykazano, że akrylan etylu nie powoduje mutacji genowych u kilku testowanych szczepów *Salmonella typhimurium*. Związek ten nie wywołał również mutacji genowych w komórkach CHO. Pozytywny wynik uzyskano natomiast na limfocytach myszy (L5178Y). Działanie klastogenne akrylanu metylu wykazano w komórkach CHL. Ponadto wykazano, że akrylan etylu indukował istotny statystycznie wzrost częstości aberracji chromosomowych i wzrost częstości wymiany chromatyd siostrzanych.

Na podstawie wyników uzyskanych z badań przeprowadzonych w warunkach in vivo przypuszcza się, że akrylan etylu nie wykazuje działania mutagennego i genotoksycznego. Jest tylko jedno badanie, w którym stwierdzono istotny wzrost częstości występowania polichromatycznych erytrocytów z mikrojądrami w komórkach szpiku kostnego. Na podstawie wyników uzyskanych z omawianych badań można stwierdzić, że akrylan etylu wykazuje działanie klastogenne w badaniach in vitro, natomiast skutku tego nie wywołuje w badaniach in vivo.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze akrylanu etylu badano na szczurach szczepu F344 i myszach szczepu B6C3F₁ obu płci (po 50 zwierząt w każdej grupie). Zwierzęta narażano drogą pokarmową na roztwór akrylanu etylu podawany w oleju kukurydzianym (szczury otrzymały roztwór 2- i 4-procentowy, a myszy roztwór 1- i 2-procentowy) w dawkach: 0; 100 lub 200 mg/kg m.c., 5 razy w tygodniu, przez 103 tygodnie. U narażanych zwierząt w porównaniu do zwierząt z grup kontrolnych nie obserwowano objawów układowych podczas 2-letniego narażenia. Akrylan etylu wywoływał działanie drażniące na błonę śluzową przedłożądka szczurów i myszy. Zarówno u szczurów, jak i u myszy obserwowano zależny od dawek wzrost przypadków rogowacenia (*hiperkeratosis*), stanów zapalnych i rozrostu przedłożądka. Ponadto u zwierząt narażanych wykazano obecność nowotworów łagodnych i złośliwych przedłożądka. Więcej przypadków nowotworowych obserwowano u samców niż u samic szczurów i myszy (NTP 1986).

Miller i in. (1985) badali działanie rakotwórcze akrylanu etylu również na szczurach szczepu F344 i myszach szczepu B6C3F₁ obu płci (75 zwierząt w każdej grupie narażanej i po 60 zwierząt w każdej grupie kontrolnej). Zwierzęta narażano drogą inhalacyjną na pary akrylanu etylu o stężeniach: 0; 102,25 albo 306,75 mg/m³, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, przez 27 miesięcy. Oprócz tego szczury i myszy narażano na pary akrylanu etylu o stężeniu 920,25 mg/m³ przez 6 miesięcy, a następnie narażane zwierzęta obserwowano jeszcze przez 21 miesięcy po zakończeniu narażenia. U wszystkich zwierząt narażanych stwierdzono zależne od stężenia zmiany histologiczne w tkankach nosowych. Obszary błony śluzowej nosa wyścielone przez nabłonek węchowy były zmienione, natomiast regiony wyścielone przez nabłonek oddechowy były w stanie niezmiennym. Ani u myszy, ani u szczurów nie stwierdzono zmian nowotworowych w badanych tkankach i narządach.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaklasyfikowała akrylanu etylu do grupy 2B, czyli do związków prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi. Unia Europejska nie klasyfikowała akrylanu etylu pod względem działania rakotwórczego.

W Stanach Zjednoczonych akrylan etylu został zaklasyfikowany przez Amerykańską Konferencję Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) do grupy A4, czyli do związków nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi.

Na podstawie wyników badań wykazano, że działanie rakotwórcze akrylanu etylu nie wynika z uszkodzenia materiału genetycznego.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Teratogenne skutki działania akrylanu etylu badano u szczurów szczepu Wistar narażanych drogą pokarmową. Ciężarnym szczurom podawano akrylan etylu w dawkach: 0; 25; 50; 100; 200 lub 400 mg/kg m.c. między 7. a 16. dniem ciąży. U narażonych samic wystąpiło zmniejszenie masy ciała i masy łożyska. U płodów zatrutowanych samic obserwowano zwiększoną liczbę anomalii (opóźnione kostnienie, krótsze żebra, anomalie czaszki) w porównaniu z płodami samic z grup kontrolnych (*Pietrowicz i in.* 1980).

Teratogenne skutki działania akrylanu etylu badano również u szczurów szczepu Sprague-Dawley (33 samice w grupie) narażanych drogą inhalacyjną 6 h dziennie. Ciężarnym szczurom podawano akrylan etylu o stężeniach: 0; 204,5 lub 613,5 mg/m³ między 6. a 15. dniem ciąży. U samic narażonych na związek o największym stężeniu akrylanu etylu zmniejszyła się masa ciała zwierząt i zmniejszyła się ilość spożywanego pokarmu. U potomstwa (3 z 308) tych samic obserwowano deformacje płodów (niewykształcony ogon, mały otwór odbytowy) oraz opóźnione kostnienie, ubytki żeber i kości, a także zrośnięte żebra. Obserwowane zmiany nie były istotne statystycznie i występowały również u zwierząt z grup kontrolnych. Akrylan etylu o najmniejszym stężeniu nie powodował objawów działania toksycznego u samic oraz nie wywoływał skutków teratogennych u ich potomstwa (*Murray i in.* 1981).

Na podstawie wyników badań doświadczalnych stwierdzono, że akrylan etylu nie wykazuje działania embriotoksycznego i teratogennego u potomstwa samic narażanych na związek o stężeniach, które nie wywołują objawów toksycznych u samic.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Akrylan etylu w warunkach przemysłowych wchłania się do organizmu głównie przez drogi oddechowe w postaci par oraz w niewielkim stopniu w postaci ciekłej przez nieuszkodzoną skórę (*Stott, McKenna* 1984; *Seutter, Rijntjes* 1981; *Delbressine i in.* 1980). Wskazują na to skutki śmiertelne (tab. 1) po narażeniu różnymi drogami. Nie ma danych, co do wielkości retencji w płucach lub szybkości przenikania akrylanu etylu przez nieuszkodzoną skórę.

Wchłanianie akrylanu etylu przez skórę jest mniej istotne w porównaniu z wchłanianiem przez drogi układu pokarmowego i układu oddechowego.

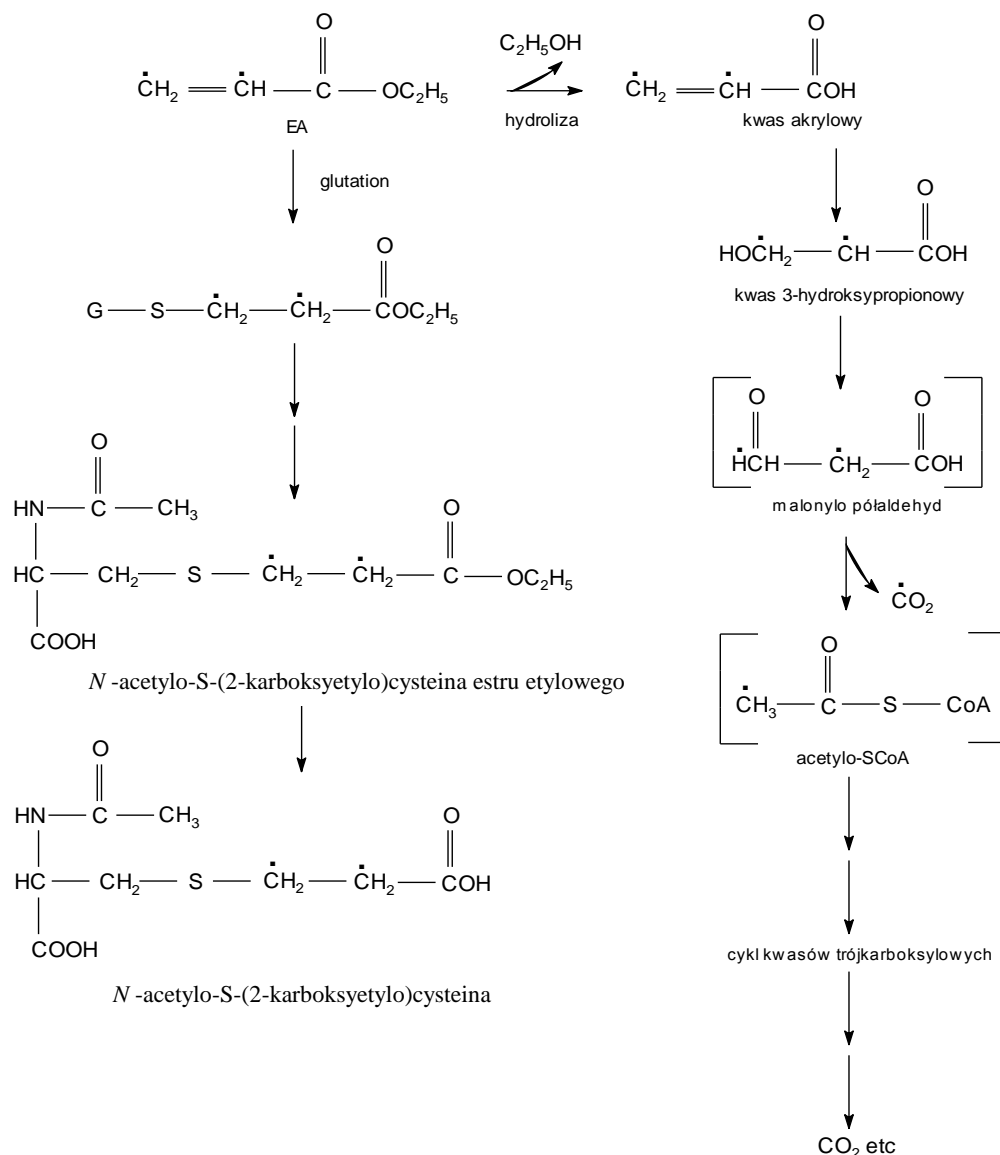
Seutter i Rijntjes (1981) oraz *Delbressine i in.* (1980) przypuszczają, że część akrylanu etylu może być metabolizowana już w skórze, zanim zdąży się rozprzestrzenić. *Tomlinson i in.* (1989) uważają natomiast, że mała wchłanialność akrylanu etylu jest spowodowana procesem parowania tego związku z powierzchni skóry – 95% substancji ulega parowaniu w temp. 37 °C.

Po dożołądkowym podaniu szczurom szczepu F344 akrylanu etylu znakowanego węglem ^{14}C w dawkach: 100; 200 lub 400 mg/kg m.c. stwierdzono, że ponad 90% znacznika wchłania się w ciągu 4 h. Po 24 h od narażenia stwierdzano niewielkie ilości znacznika w żołądku. Po 4 dobach od narażenia najwyższy poziom znacznika wykazano w przedżołądku, w części gruczołowej żołądka, jelicie, w wątrobie i nerkach. W wątrobie największy odsetek znacznika był związany z lipidami, podczas gdy w przedżołądku z białkami. Po 24 h od narażenia znacznik w żołądku był nadal związany z białkami (Ghanayem 1987).

Metabolizm i wydalanie

Przytoczone dane wskazują na dwa mechanizmy przemian akrylanu etylu o charakterze detoksykacyjnym (rys. 1):

- hydrolizę enzymatyczną do kwasu akrylowego i odpowiedniego alkoholu przy udziale niespecyficznych karboksylesteraz
- sprzężanie z niskocząsteczkowymi związkami zawierającymi grupy sulfhydrylowe.



Rys. 1. Schemat metabolizmu akrylanu etylu u szczurów (wg ECETOC 1994)

Dodany in vitro do homogenatów wątroby, nerek i płuc szczura akrylan etylu ulega hydrolizie do kwasu akrylowego (*Silver, Murphy* 1981a; 1981b). Wydajność hydrolizy była około 20-krotnie większa w homogenacie wątroby niż w innych tkankach. Akrylan etylu po podaniu do krwi w warunkach in vitro był wiązany, w przeciwieństwie do kwasu akrylowego, głównie przez obecne w krwi niskocząsteczkowe związki zawierające grupy sulfhydrylowe. W badaniach doświadczalnych w warunkach in vitro wykazano, że wiązanie akrylanu etylu z glutationem ma charakter enzymatyczny i jest katalizowane głównie przez frakcję mikrosomalną wątroby. Kwas akrylowy w tych samych warunkach nie reaguje z glutationem (*Boylard, Chasseaud* 1967; 1968; 1970; *Miller* i in. 1981; 1981).

Hydroliza akrylanu etylu in vitro w tkankach i w osoczu była katalizowana enzymatycznie z udziałem niespecyficznych karboksyoesteraz (*Silver, Murphy* 1981a; 1981b). Dodanie fosforanu trójortokrezyłu, inhibitora tych enzymów, hamowało hydrolizę akrylanu etylu; hamowanie było zależne od dawki inhibitora. W badaniach in vivo podanie inhibitora szczurom narażonym przez 3 dni po 4 h dziennie na akrylan etylu o stężeniach: 3067,5; 4090 i 6135 mg/m³ (750; 1000 i 1500 ppm) zwiększyło liczbę padłych zwierząt odpowiednio z: 0; 0 i 17% do: 83; 83 i 100%. Stwierdzono także znaczne zmniejszenie stężenia niskocząsteczkowych związków -SH w płucach, wątrobie, nerkach i we krwi (*Silver, Murphy* 1981a; 1981b).

W badaniach in vitro przeprowadzonych na komórkach nabłonka węchowego nosa myszy, psów i królików stwierdzono, że około 50% akrylanu etylu ulega hydrolizie przy udziale enzymów z grupy karboksyoesteraz już w górnych drogach oddechowych. Doświadczalnie wykazano, że aktywność karboksyoesteraz nabłonka węchowego nosa i wątroby jest podobna. Powstałe w wyniku hydrolizy akrylanu etylu metabolity kwasowe są odpowiedzialne za uszkodzenia nabłonka węchowego nosa (*Stott, McKenna* 1985).

Frederick i in. (1991) wykazali, że akrylan etylu jest intensywnie hydrolizowany już w górnych drogach oddechowych. Badacze ci określili czas połowicznego rozpadu akrylanu etylu w górnych drogach układu oddechowego. W nabłonku węchowym czas ten wynosił 0,06 s, a w nabłonku oddechowym 0,23 s.

W literaturze są nieliczne dane na temat wydalania akrylanu etylu z organizmu. W moczu szczurów narażanych na akrylan etylu stwierdzono pochodne kwasu merkapturowego (*Delbressine* i in. 1982).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego akrylanu etylu nie został w dostępnym piśmiennictwie opisany.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac na temat działania łącznego akrylanu etylu z innymi substancjami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W tabelach 2. i 3. przedstawiono wyniki badań doświadczalnych toksycznego działania akrylanu etylu w różnych warunkach narażenia.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych akrylanu etylu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 4. W Polsce obowiązuje wartość NDS akrylanu etylu wynosząca 20 mg/m³, a wartość NDSCh 80 mg/m³. Eksperti Amerykańskiej Konferencji Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) zalecili wartość TLV-TWA akrylanu etylu wynoszącą 21 mg/m³ (5 ppm). Wartość ta zdaniem higienistów przemysłowych nie zabezpieczy ludzi całkowicie przed działaniem drażniącym i uczulającym. Higieniści amerykańscy zaklasyfikowali akrylan metylu do grupy A4, czyli do związków nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi.

Tabela 4.

Wartości normatywów higienicznych akrylanu etylu w poszczególnych państwach
(RTECS 2003; Guide to... 2003; List of MAC... 2003)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
Australia	20	–
Austria	20	–
Belgia	20	100
Finlandia	20 Sk	40
Niemcy	21	I(2)
Francja	20 Sk	50
Holandia	20 Sk	–
Polska	20	80
Norwegia	20	–
UE (propozycja SCOEL)	21	42
Wielka Brytania	21	62
USA:		
– ACGIH (1996)	21 A4, Sk, SEN	61
– NIOSH	Ca	–
– OSHA	100 Sk	–

A4 – substancja nie jest klasyfikowana jako rakotwórcza dla ludzi; Sk – substancja wchłania się przez skórę; Ca – związek rakotwórczy; SEN – związek działający uczulająco; I(2) – substancja o działaniu miejscowo drażniącym i uczulającym na układ oddechowy, dopuszczalna 2-krotna wartość MAK przez 15 min 4 razy w ciągu dnia z 1 godzinnymi przerwami czasowymi.

Eksperti Komitetu Naukowego Unii Europejskiej, opierając się na wynikach badań *Millera* i in. (1985), wyprowadzili wartość NDS na podstawie wyników doświadczeń inhalacyjnych 27- lub 24- miesięcznych przeprowadzonych na szczurach i myszach obu płci. Wartość NOAEL dla szczurów i myszy narażanych inhalacyjnie na akrylan etylu 6 h dziennie oraz 5 dni w tygodniu wynosi 20 mg/m^3 .

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Bez względu na sposób podania akrylanu etylu w dużych dawkach (stężeniach) powoduje on podobne objawy zatrucia – może uszkadzać takie narządy wewnętrzne, jak: płuca, wątrobę, serce i nerki. Związek ten wykazuje przede wszystkim działanie drażniące na oczy i błony śluzowe dróg oddechowych. Ponadto może działać uczulająco na skórę.

W celu ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia akrylanu etylu uwzględniono wyniki z doświadczenia inhalacyjnego 27- lub 24-miesięcznego, przeprowadzonego na szczurach i myszach obu płci. Wartość NOAEL dla szczurów i myszy narażanych inhalacyjnie na akrylan etylu 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu wynosi 20 mg/m^3 , a wartość LOAEL 100 mg/m^3 (*Miller* i in. 1985). U zwierząt narażonych na akrylan etylu o stężeniu 100 mg/m^3 obserwowano niewielkiego stopnia działanie drażniące na błonę śluzową nosa szczurów i myszy.

Przyjmując wartość NOAEL do wyliczenia wartości NDS, a także przyjmując współczynniki niepewności, otrzymujemy:

$$\text{NDS} = \text{NOAEL} : U_F = 20 \text{ mg/m}^3 \cdot 0,2 = 4 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

– U_F – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników: $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi; $B = 0,5$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania, ponieważ szczur jest gatunkiem bardziej wrażliwym na działanie związków drażniących niż człowiek. Wiąże się to ze sposobem oddychania (szczur oddycha wyłącznie przez nos) oraz z inną budową błon śluzowych nosa; $C = 1$, współczynnik w razie stosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL; $D = 1$, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Zaproponowano przyjęcie wartości NDS akrylanu etylu wynoszącej 20 mg/m^3 .

Do wyprowadzenia wartości NDSCh, niezbędnej do ustalenia ze względu na działanie drażniące akrylanu etylu, przyjęto równanie:

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

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

gdzie:

– $u(P) = 1,86$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
 – Sg – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach od 1,5 do 2,0)
 – $\log Sg$ – w granicach od 0,18 do 0,30
 – uFs – współczynnik niepewności.

Podstawiając do równania, otrzymujemy:

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} \\ \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot 20 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 20 \text{ mg/m}^3 \\ \text{NDSCh} &= 39,04 \div 60,65 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Na podstawie przedstawionych obliczeń, proponujemy przyjąć wartość NDSCh akrylanu etylu wynoszącą 40 mg/m³. Ponieważ akrylan etylu wykazuje działanie drażniące, uczulające i wchłania się przez skórę, proponujemy oznaczyć ten związek literami: „I”, „A” i „Sk”. Przestrzeganie zaproponowanych wartości normatywów higienicznych powinno zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym i innymi skutkami działania akrylanu etylu, aczkolwiek praca w takich warunkach może okazać się uciążliwa, ponieważ zapach akrylanu etylu jest przez większość ludzi odczuwany jako już intensywny, gdy jego stężenie wynosi 32 mg/m³.

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, aparat ochronny oczu, wątrobę i układ nerwowy. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne. Badania pomocnicze: spirometria oraz badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT i AspAT). W zależności od wskazań diagnostyka w kierunku atopii.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, aparat ochronny oczu, wątrobę i układ nerwowy. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne. Badania pomocnicze: spirometria oraz badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT i AspAT). W zależności od wskazań testy alergologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę, aparat ochronny oczu, wątrobę i układ nerwowy. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne. Badania pomocnicze: spirometria oraz badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT i AspAT). W zależności od wskazań testy alergologiczne.

U w a g a

Lekarz, który przeprowadza badanie profilaktyczne, może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania dodatkowe, a także wyznaczyć krótszy termin

następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, błony śluzowe oczu, skóra, wątroba i ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Astma oskrzelowa, przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu, nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego, czynna łuszczyca oraz choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2003) Documentation of the TLVs and BEIs. Cincinnati.

Amtower A.L. i in. (1986) Genotoxicity of three acrylate compounds in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Mutagen.* 6 (Suppl. 6), 4, 1986.

Barański B., Lebrecht G. (1980) Zaburzenia bioelektrycznej czynności kory mózgowej królików w ostrym zatruciu akrylamidem i akrylanem etylu. *Łódź, Roczniki Naukowe Instytutu Medycyny Pracy* 1, 150-156.

Boyland E., Chasseaud L.F. (1967) Enzyme-catalysed conjugations of glutathione with unsaturated compounds. *Bioch. J.* 104, 95-102, 1967.

Boyland E., Chasseaud L.F. (1968) Enzymes catalysing conjugations of glutathione with alpha-beta-unsaturated carbonyl compounds. *Bioch. J.* 109, 651-661.

Boyland E., Chasseaud L.F. (1970) *Bioch. Pharmacol.* 19, 1526-15280.

Casse V. i in. (1998). Dépigmentation durable secondaire à des tests positifs aux dérivés des méthacrylates. *Ann. Dermatol. Venereol.* 125, 56-57.

Cohen S. R., Maier A. A., Flesch J. P. (1974) *Occup. Med.* 1974,16(3).

Condé-Salazar L., Guimaraens, D., Romero L.V. (1988). Occupational allergic contact dermatitis from anaerobic acrylic sealants. *Contact Dermatitis* 18, 129-132.

Deichmann W.B., Gerarde H.W. (1969). *Toxicology of drugs and chemicals.* New York, Academic Press.

Dawydzik L. i in. (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym nadzorowanym przez Inspektora Sanitarnego w zakładach pracy. Ekspertyza wykonana na zlecenie Głównego Inspektora Sanitarnego. Łódź, Instytut Medycyny Pracy (materiały niepublikowane).

- Delbressine L.P.C., Seutter E., Seutter-Berlage F.* (1980) Metabolism and toxicity of acrylates and methacrylates. *Brit. J. Pharmacol.* 68, 165P (poster).
- Delbressine L.P.C.* (1982) Van Balen HCJG and Seutter-Berlage, F. Isolation and identification of mercapturic acid metabolites of phenyl substituted acrylate esters from urine of female rats. *Arch. Toxicol.* 49, 321-330.
- Doerr C.L.* i in. (1988) Induction of Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary and Mouse Lymphoma Cells. *Environ. Mutagen.* 11 (Suppl. 11), 30.
- ECETOC (1994) Joint assessment of commodity chemicals. 28. Ethyl acrylate. Brussels.
- Estlander T.* i in. (1996) Occupational conjunctivitis associated with type IV allergy to methacrylates. *Allergy* 51, 56-59.
- Frederick C.B., Udinsky J.R., Finch L.* (1991) Regional differences in the enzymatic hydrolysis of ethyl acrylate in the rat upper respiratory tract. *Toxicologist.* 11, 183 (abstract), (cyt. za ECETOC 1994).
- Fregert S.* (1978) Allergic contact dermatitis from ethylacrylate in a window sealant. *Contact Dermatitis* 4, 56.
- Ghanayem B.I., Moronpot R.R., Matthews H.B.* (1985) Ethyl acrylate-induced gastric toxicity. I. Effect of single and repetitive dosing. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 80, 323-335.
- Ghanayem B.I., Burka L.T., Matthews H.B.* (1987) Ethyl acrylate distribution, macromolecular binding, excretion, and metabolism in male Fisher 344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 9, 389-397.
- Guide to occupational exposure values (2003).
- HSDB (listopad 2003), (Komputerowa baza danych).
- Ishidate, M., Sofuni, T., Yoshikawa* (1981) Chromosomal aberration tests in vitro as a primary screening tool for environmental mutagens or carcinogens. *Gann* 27, 95-108.
- Jagtman B.A.* (1998) Contact dermatitis from acrylates in an electrosurgical earthing plate. *Contact Dermatitis* 38, 280-281.
- Jordan W.P. jr.* (1975) Cross-sensitisation patterns in acrylate allergics. *Contact Dermatitis* 1, 13-15.
- Kanerva L.* i in. (1992) Occupational pharyngitis associated with allergic patch test reactions from acrylics. *Allergy* 47, 571-573.
- Kanerva L., Jolanki R., Estlander T.* (1993) Accidental occupational sensitization caused by methyl acrylate. *Eur. J. Dermatol.* 3, 195-198.
- Kanerva L., Estlander T., Jolanki R.* (1996a) False negative patch test reaction caused by testing with dental composite acrylic resin. *Int. J. Dermatol.* 35, 189-192.
- Kanerva L.* i in. (1996b) Occupational allergic contact dermatitis caused by photobonded sculptured nails and a review of (meth)acrylates in nail cosmetics. *Am. J. Contact Dermatitis* 7, 109-115.
- Kanerva L., Estlander T., Jolanki R.* (1997) 10 Years of patch testing with the (meth)acrylate series. *Contact Dermatitis* 37, 255-258.
- Kanerva L.* i in. (1998) Fingertip paresthesia and occupational allergic contact dermatitis caused by acrylics in a dental nurse. *Contact Dermatitis* 38, 114-116.
- Kieć-Świerczyńska M.* (1996) Occupational allergic contact dermatitis due to acrylates in Lodz. *Contact Dermatitis* 34, 419-422.
- Kligerman A.D.* i in. (1991) Cytogenetic studies of ethyl acrylate using C57BL/6 mice. *Mutagenesis* 6, 137-141.
- Knobloch K.* i in. (1980) Badania właściwości kumulacyjnych akrylanu etylu i akrylanu 2-etyloheksylu. *Łódź, Roczniki Naukowe Instytutu Medycyny Pracy* 1, 131-138.

Knobloch K. i in. (1980) Uszkodzenie układu oddechowego i zaburzenia czynnościowe układu nerwowego u zwierząt pod wpływem akrylanu etylu i akrylanu 2-etyloheksylu. *Łódź, Roczniki Naukowe Instytutu Medycyny Pracy* 1, 140-149.

Knobloch K. i in. (1976-1978) Badania doświadczalne nad toksycznością akrylanu etylu i akrylanu 2-etyloheksylu w celu zaproponowania wartości NDS. Sprawozdanie z pracy planowej CI 01.U.02.01. i CI 01.02.01. *Łódź, Instytut Medycyny Pracy*.

Knobloch K. i in. (1980) Doświadczalna ocena ostrej toksyczności akrylanu etylu i akrylanu 2-etyloheksylu. *Łódź, Roczniki Naukowe Instytutu Medycyny Pracy* 1, 249-255.

Koppula S.V., Fellman J.H., Storrs F.J.(1995) Screening allergens for acrylate dermatitis associated with artificial nails. *Am. J. Contact Dermatitis* 6, 78-85.

Kuželová M. i in. (1981) Akrylové sloučeniny a zdravotní stav exponovaných osob. (Acrylic compounds and general health of the exposed persons) *Pracov. Lék.* 33, 95-99 (Czech ; Doc. Occup. Health 8, 1612 ; Chem Abstr. 96, 24169v).

List of MAC and BAT Values (2003).

Loveday K.S. i in. (1990) *Environ. Mol. Mutagen*, vol. 16, 4, I, 272-303.

Lowrence W.H. i in. (1972) *Dent. Res.* 1972, 51, 526.

Miller R.R. i in. (1979) 30-Day ethyl acrylate vapor inhalation study with rats and mice, final report. Dow Chemical USA, Midland, MI. (cyt. zag ECETOC 1994).

Miller R.R. i in. (1981a) Inhalation toxicity of acrylic acid. *Fund. Appl. Toxicol.* 1, 271-277.

Miller R.R. i in. (1981b) Metabolism of acrylate esters in rat tissue homogenates. *Fund. Appl. Toxicol.* 1, 410-414.

Miller R.R. i in. (1985) Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled ethyl acrylate in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Drug Chem. Toxicol.* 8, 1-42.

Millis S. i in. (1988) Mutagenicity of six acrylate compounds in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Mutagen.* 11 (Suppl. 11), 70.

Miranda-Romero A. i in. (1998) Allergic contact dermatitis from the acrylic adhesive of a surgical earthing plate. *Contact Dermatitis* 38, 279-280.

Moore M.M. i in. (1989) Differential mutant quantitation at the mouse lymphoma tk and CHO hprt loci. *Mutagenesis* 4, 393-403.

Morimoto K. i in. (1990) DNA damage test in forestomach squamous epithelium of F344 rat following oral administration of ethyl acrylate. *Eisei Shikenjo Hokoku* 108, 125-128.

Murray J.S. i in. (1981) Teratological evaluation of inhaled ethyl acrylate in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60, 106-111.

Nemec J.W. i in. (1978) Acrylic acid and deviations. W: *Encyclopedia of chemical toxicology*. 3rd ed., Vol. 1, 330-354. New York, John Wiley & Sons (cyt. za ACGIH 2003).

NTP National Toxicology Program (1986) Carcinogenesis studies of ethyl acrylate in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). NTP TR 259, NIH Publication No. 87-2515, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institute of Health, Research Triangle Park, NC.

Opdyke D.L.J. (1975) Monographs on fragrance raw materials. Ethyl acrylate. *Food Cosmet. Toxicol.* 13 (Suppl), 801-802.

Parker L. i in. (1988) Mutagenicity of six acrylate compounds in Chinese hamster ovary cells grown in suspension. *EMS abstracts* 11, 82 (cyt. za ECETOC 1994).

Pietrowicz D., Owecka A., Borański B. *Zv/. Lab.* 1980 P17(2), 67.

Przybojewska B., Dziubaltowska E., Kowalski Z. (1984) Genotoxicity effects of ethyl acrylate and methyl acrylate in the mouse evaluated by the micronucleus Test. *Mutat. Res.* 135, 189-191.

RTECS (2003), (Komputerowa baza danych).

Schnuch A. i in. (1998) Contact allergies in healthcare workers. Results from the IVDK. *Acta Derm. Venereol.* (Stockh) 78, 358-363.

Seutter E., Rijntjes N.W. (1981) Whole body autoradiography after systemic and topical administration of Mmethyl acrylate in the guinea pig. *Arch. Dermatol. Res.* 270, 273-284 (cyt. za ACGIH 2003).

Silver E.H., Murphy S.D. (1981) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 312-313.

Silver E.H., Murphy S.D. (1981) Potentiation of acrylate ester toxicity by prior treatment with the carboxylesterase inhibitor triorthotolyl phosphate (TOTP). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57, 208-219.

Stott W.T., McKenna M.J. (1984) The comparative absorption and excretion of chemical vapors by the upper, lower, and intact respiratory tract of rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4(4), 594-602.

Stott W.T., McKenna M.J. (1985) Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase *in vitro*. *Fund. Appl. Toxicol.* 5, 399-404.

Tomlinson H.L., Donaldson R.H., Frederick C.B. (1989) Absorption and evaporation of ethyl acrylate following dermal exposure. *Toxicologist* 9, 162 (abstract and presentation), (cyt. za ECETOC 1994).

Treon J.F. i in. (1949) The toxicity of methyl and ethyl acrylate. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31, 317-326.

Tuček M. (2002) Effect of acrylate chemistry on human health. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 75, Suppl 1, 67-72.

Tucker S.C., Beck M.H. (1999) A 15-year study of patch testing to (meth)acrylates. *Contact Dermatitis* 40, 278-279.

Walker A.M. i in. (1991) Mortality from cancer of the colon or rectum among workers exposed to ethyl acrylate and methyl methacrylate. *Scand. J. Work Environ. Health* 17, 7-19.

Valencia R. i in. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila* III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen.* 7, 325-348 (cyt. za ECETOC 1994).

RENATA SOĆKO, SŁAWOMIR CZERCZAK

Ethyl acrylate

A b s t r a c t

Ethyl acrylate is a colorless liquid with an acrid odor.

Ethyl acrylate is used to make acrylic resins and as emulsion and solution polymers for surface coating textiles, paper, and leather. It is also used in the production of acrylic fibers, adhesives, and binders. Ethyl acrylate has limited use as a fragrance and flavoring agent.

The acute toxicity of ethyl acrylate for laboratory animals is moderate by all routes of administration. The subcutaneous LD₅₀ for rabbit is 1790 mg/kg, and the oral LD₅₀ for the rat is 1020 mg/kg.

The liquid and vapor phases of ethyl acrylate are irritating to the eyes, the skin and mucous membranes. Prolonged worker inhalation exposure to ethyl acrylate produced drowsiness, headache, and nausea. Limited data indicate the potential for ethyl acrylate to produce skin sensitization.

Based on animal exposure data of a chronic irritation study we established 20 mg/m³ as the maximum exposure limit value for ethyl acrylate. This value should minimize adverse lacrimation and irritation of the skin and respiratory tract. STEAL value of 40 mg/m³. Because ethyl acrylate has been shown to penetrate the skin in amounts sufficient to induce systemic toxicity, the skin notation is considered appropriate. According to the irritant and sensitized effect of ethyl acrylate we suggest an additional determination with letters "I" and "A".