

mgr inż. MAŁGORZATA  
KUPCZEWSKA-DOBECKA  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# 2-Furaldehyd

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 10 mg/m<sup>3</sup>

NDSch: 25 mg/m<sup>3</sup>

NDSP: –

DSB – 250 mg kwasu 2-furanokarboksylowego/g kreatyniny w moczu zebranych pod koniec zmiany roboczej

Sk – substancja wchłaniająca się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 26.06.2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 14.11.2006

---

**Słowa kluczowe:** furaldehyd, narażenie zawodowe, NDS, DSB.

**Key words:** furaldehyd, occupational exposure, OEL, BEI.

2-Furaldehyd jest bezbarwną, oleistą, palną cieczą o zapachu podobnym do zapachu migdałów, określanym też jako podobnym do zapachu benzaldehydu.

Okolo 40% produkowanego 2-furaldehydu jest zużywane do produkcji żywic fenolowych i wyrobów ogniotrwałych. 2-Furaldehyd jest także używany w przemyśle rafineryjnym jako selektywny rozpuszczalnik smarów olejowych. Jest też prekursorem podczas produkcji furanu, alkoholu furfurylowego, tetrahydrofuranu i ich pochodnych.

W przemyśle petrochemicznym, produkcji żywic i polimerów oznaczono 2-furaldehyd w powietrzu środowiska pracy o stężeniach < 8 mg/m<sup>3</sup> (stężenie średnie ważone dla 8-godzinnej zmiany roboczej). Podczas produkcji materiałów ogniotrwałych 20% oznaczonych stężeń przekraczało 40 mg/m<sup>3</sup>. W Polsce w 2000 r. nie stwierdzono osób narażonych na 2-furaldehyd o stężeniu powyżej wartości NDS wynoszącej 10 mg/m<sup>3</sup>.

Głównymi drogami narażenia na 2-furaldehyd w warunkach pracy zawodowej są układ oddechowy i skóra. Pary 2-furaldehydu działają drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę. Opisano występowanie podrażnienia oczu i górnych dróg oddechowych u ludzi zatrudnionych przy operacjach szlifierskich narażonych na pary 2-furaldehydu o stężeniach 20 ÷ 64 mg/m<sup>3</sup>. Podrażnienie przejawiało się pieczeniem oczu, swędzeniem, łzawieniem, zaczerwienieniem oraz podrażnieniem błony śluzowej nosa: uczuciem zatkania, wysuszeniem, bolesnością, a także krwawieniami z nosa oraz suchością w ustach i gardle.

---

\* Wartości NDS i NDSCh 2-furaldehydu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia 2-furaldehydu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-92/Z-04045.09.

2-Furaldehyd został zaklasyfikowany jako działający szkodliwie w kontakcie ze skórą oraz działający toksycznie przez drogi oddechowe i po połyknięciu. U zwierząt obserwowano skutki miejscowego działania drażniącego 2-furaldehydu, a także działanie toksyczne na wątrobę.

Eksperti IARC zaliczyli 2-furaldehyd do grupy 3., tzn. do grupy substancji nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi. Eksperti Unii Europejskiej zaklasyfikowali 2-furaldehyd do kategorii substancji o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka (Rakotw. Kat. 3) z przypisanym zwrotem rodzaju zagrożenia – ograniczone dowody działania rakotwórczego (R40).

2-Furaldehyd powoduje uszkodzenia DNA w warunkach *in vitro*, głównie w strukturach bogatych w reszty tyminy i adeniny (rejony A+T), prowadząc do destabilizacji dwuniciowej struktury DNA i do jednoniciowych pęknięć DNA. W warunkach *in vitro* 2-furaldehyd działał genotoksycznie na komórki ssaków, a także powodował wzrost liczby aberracji chromosomowych i mutacje genowe oraz zmiany w strukturze chromosomów w teście wymiany chromatyd siostrzanych.

W Polsce wartość NDS 2-furaldehydu wynosi  $10 \text{ mg/m}^3$ , a wartość NDSCh –  $40 \text{ mg/m}^3$ . Nie opracowano dotychczas w Polsce dokumentacji uzasadniającej przyjęcie wartości normatywnych 2-furaldehydu. W światowych wykazach normatywów higienicznych w większości państw stężenia 2-furaldehydu wynoszą  $8 \div 20 \text{ mg/m}^3$ .

Za podstawę wyliczenia wartości NDS 2-furaldehydu przyjęto wyniki badań na chomikach narażanych drogą oddechową na 2-furaldehyd w warunkach narażenia podprzewlekłego. Za efekt krytyczny przyjęto podrażnienie błon śluzowych dróg oddechowych, a za narząd krytyczny – błonę śluzową nosa. Wartość NOAEL dla działania drażniącego przyjęto na poziomie  $80 \text{ mg/m}^3$ . Przyjmując odpowiednie wartości współczynników niepewności, obliczono wartość NDS 2-furaldehydu równą  $10 \text{ mg/m}^3$ . Ze względu na działanie drażniące związku ustalono, że wartość NDSCh 2-furaldehydu wynosi  $25 \text{ mg/m}^3$ .

Zaproponowano oznakowanie normatywu w wykazie literami „Sk” informującymi, że substancja wchłania się przez skórę. Absorpcja dermalna par 2-furaldehydu stanowi  $20 \div 30\%$  dawki zatrzymywanej po inhalacji. Absorpcja ciekłego 2-furaldehydu przez skórę wynosi  $0,2 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ . Fakt, że skóra stanowi istotną drogę narażenia został potwierdzony wynikami badań nad metabolizmem 2-furaldehydu i w badaniach z udziałem ochotników.

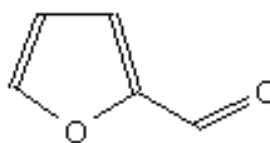
Ustalono wartość dopuszczalnego stężenia 2-furaldehydu w materiale biologicznym (DSB). Pomiar całkowitego stężenia kwasu 2-furanokarboksyłowego w moczu pod koniec zmiany roboczej zaleca się do monitorowania biologicznego narażenia na furfural. Obliczono, że narażeniu na 2-furaldehyd o stężeniu  $10 \text{ mg/m}^3$  odpowiada wydalanie z moczem kwasu 2-furanokarboksyłowego o stężeniu  $250 \text{ mg/g}$  kreatyniny.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-furaldehydu (NTP 1990; HSDB 2005; RTECS 2005; IPCS 2000; IARC 1995):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna
- numer CAS

2-furaldehyd  
98-01-1

– nazwa CAS	2-furaldehyde
– numer WE	202-627-7
– numer indeksowy	605-010-00-4
– synonimy:	2-furaldehyd; furfural; aldehyd 2-furylowy; fural; furfuraldehyd; aldehyd 2-furanokarboksylowy; 2-formylofuran; $\alpha$ -furol i pyromucic aldehyd.

### Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 2-furaldehydu (NTP 1990; ACGIH 2005; IPCS 2000; IARC 1995):

– postać	ciecz bezbarwna, oleista, ciemniejąca w kontakcie z powietrzem, palna
– zapach	podobny do zapachu migdałów, określany też jako podobny do zapachu benzaldehydu
– masa cząsteczkowa	96,09
– temperatura topnienia	-36,5 °C
– temperatura wrzenia	162 °C (w temp. 1013 hPa)
– prężność pary	0,144 kPa (w temp. 20 °C)
– stała Henry’ego	0,37 Pa m <sup>3</sup> /mol (w temp. 25 °C)
– współczynnik podziału woda/powietrze	1,5 · 10 <sup>-4</sup>
– współczynnik podziału oktanol/woda	0,41 (log)
– gęstość względna	1,16 (w temp. 20 °C, woda = 1)
– gęstość par względna	3,31 (powietrze = 1)
– temperatura zapłonu	60 °C (metoda tygła zamkniętego); 68 °C (metoda tygła otwartego)
– temperatura samozapłonu	315 °C
– granice wybuchowości	dolna – 2,1% obj. i górna – 19,3% obj.
– próg wyczuwalności zapachu	0,312 mg/m <sup>3</sup> (0,078 ppm)
– stabilność	polimeryzuje pod wpływem kwasów lub zasad (ryzyko zapalenia się lub wybuchu); reaguje gwałtownie z utleniaczami; reaguje z niektórymi tworzywami
– rozpuszczalność	w wodzie rozpuszczalny (83 g/l (w temp. 20 °C)); rozpuszczalny w większości rozpuszczalników organicznych, z wyjątkiem nasyconych węglowodorów alifatycznych
– reaktywność	furaldehyd jest aromatycznym aldehydem; aromatyczne właściwości pierścienia furanowego różnią się od właściwości pierścienia benzenowego; mniejsza energia stabilizacji furanu, tj. 23+/- 1 kcal/mol w porównaniu z energią stabilizacji benzenu, tj. 37+/- kcal/mol wskazuje, że pierścień fura-

nowy ma słabiej aromatyczny charakter niż pierścień benzenowy, stąd pochodne furanu są bardziej reaktywne w reakcjach addycji niż odpowiednie analogi benzenu (NTP 1990)

– współczynniki przeliczeniowe  
(w temp. 25 °C; 760 tor)

1 ppm  $\approx$  4 mg/m<sup>3</sup> i 1 mg/m<sup>3</sup>  $\approx$  0,25 ppm.

Klasyfikacja 2-furaldehydu (w rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674): Rakotw. Kat. 3 – substancje o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka; R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego; T – toksyczny; R23/25 – działa toksycznie przez drogi oddechowe i po połknięciu; Xn – szkodliwy; R21 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą; Xi – drażniący; R36/37 – działa drażniąco na oczy i drogi oddechowe.

### **Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe (NTP 1990)**

2-Furaldehyd otrzymuje się na skalę przemysłową w reakcji hydrolizy pentozanów wchodzących w skład takich pozostałości rolnych, jak: kolby kukurydzy, owies, łuski ryżu, wytloki trzciny cukrowej, a następnie przez cyklodehydratację pentozy do 2-furaldehydu.

Około 40% produkowanego 2-furaldehydu zużywa się do produkcji żywic fenolowych i wyrobów ogniotrwałych. 2-Furaldehyd jest także stosowany w przemyśle rafinerijnym jako selektywny rozpuszczalnik smarów olejowych. Jest też prekursorem do produkcji: furanu, alkoholu furfurylowego, tetrahydrofuranu i ich pochodnych.

Produkcja 2-furaldehydu w USA w 1983 r. wynosiła 52 000 t, w 1986 r. – 14 000 ÷ 60 000 t, w 1990 r. – 2000 ÷ 7000 t i w 1994 r. – 11 000 ÷ 45 000 t. W państwach Wspólnoty Europejskiej 2-furaldehyd jest produkowany w Hiszpanii – 3000 t/rok i Austrii – 4000 t/rok (HEDSET 1997). 2-Furaldehyd jest importowany z USA, Dominikany, Chin i Pd. Afryki. W krajach Wspólnoty zużycie 2-furaldehydu wynosi około 10 550 t rocznie. Rafinerie wykorzystują około 6150 t rocznie, a pozostały 2-furaldehyd jest stosowany głównie do produkcji materiałów ogniotrwałych.

W przemyśle petrochemicznym, produkcji żywic i polimerów oznaczano 2-furaldehyd w powietrzu środowiska pracy o stężeniach  $< 8$  mg/m<sup>3</sup> jako stężenie średnie ważone dla 8-godzinnego czasu zmiany roboczej. Podczas produkcji materiałów ogniotrwałych 20% oznaczonych stężeń przekraczało 40 mg/m<sup>3</sup>. 2-Furaldehyd z powodu tworzenia się w procesach termicznego rozkładu węglowodanów znajduje się w takich niektórych produktach żywnościowych, jak: kakao, kawa czy piwo (4 mg/l – bezalkoholowe; 10 mg/l – alkoholowe), herbata, wino, produkty mleczne, lody (13 mg/kg) i chleb (17 mg/kg). Substancję tę zidentyfikowano również w owocach, warzywach i olejach, np. w oleju kamforowym i lawendowym. Używa się go także jako substancji zapachowej. 2-Furaldehyd tworzy się też podczas obróbki ścieru drzewnego w zakładach przemysłu papierniczego.

W Polsce w 2000 r. nie stwierdzono osób narażonych na 2-furaldehyd o stężeniu powyżej wartości NDS wynoszącej 10 mg/m<sup>3</sup> (Dawydzik i in. 2001).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono opisu klinicznego zatrucia ostrego 2-furaldehydem.

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Głównymi drogami narażenia na 2-furaldehyd w warunkach pracy zawodowej są układ oddechowy i skóra. Pary 2-furaldehydu działają drażniąco na drogi oddechowe i skórę. *Gardner* (1925) porównuje działanie par 2-furaldehydu do działania butanolu.

Ludzie narażeni podczas produkcji furfuralu na działanie związku o nieznanach stężeniach i przy braku odpowiedniej wentylacji uskarżali się na: drętwienie języka, ust, brak smaku i trudności w oddychaniu (*Bugyi, Lepold* 1952).

Pracownicy narażeni na pary 2-furaldehydu o stężeniach  $7,6 \div 53 \text{ mg/m}^3$  ( $1,9 \div 14 \text{ ppm}$ ) zgłaszali: bóle głowy i drapanie w gardle oraz zaczerwienienie i łzawienie oczu (*Korenman, Resnik* 1930).

W badaniach NIOSH (*Apol, Lucas* 1975) opisano występowanie przypadków podrażnienia oczu i górnych dróg oddechowych u ludzi zatrudnionych przy operacjach szlifierskich narażonych na pary 2-furaldehydu o stężeniach  $20 \div 64 \text{ mg/m}^3$  ( $5 \div 16 \text{ ppm}$ ). U 11 z 15 badanych wystąpiło pieczenie oczu, swędzenie, łzawienie i zaczerwienienie, a 10 badanych skarżyło się na częste występowanie podrażnienia błony śluzowej nosa: uczucie zatkania, wysuszenie, bolesność, a także okazjonalne krwawienia z nosa, natomiast 7 badanych uskarżało się na suchość w ustach i w gardle.

Na podstawie wyników badań pracowników odlewni narażonych przez 5 lat na pary 2-furaldehydu o średnim stężeniu  $36,2 \div 41,7 \text{ mg/m}^3$  nie potwierdzono powyższych danych. Badani nie uskarżali się na żadne dolegliwości związane z narażeniem. Nie stwierdzono zaburzeń fizjologicznych i klinicznych podczas badania lekarskiego, a także zmian w RTG płuc, badaniu EKG i wynikach badań laboratoryjnych. Nie stwierdzono zaburzeń w badaniach spirometrycznych funkcji płuc, a także zmian w aktywności enzymów wątrobowych. Badani nie zgłaszali także podrażnienia oczu i skóry (*Pantucek i in.* 1981).

### Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych z zakresu oceny epidemiologicznej działania 2-furaldehydu.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i przedłużona

2-Furaldehyd został zaklasyfikowany jako działający szkodliwie w kontakcie ze skórą oraz działający toksycznie przez drogi oddechowe i po połyknięciu. Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 2-furaldehydu podano w tabeli 1.

**Tabela 1.****Wartości LC<sub>50</sub> i DL<sub>50</sub> 2-furaldehydu na podstawie badań na zwierzętach doświadczalnych**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LC <sub>50</sub> lub wartość DL <sub>50</sub>	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjna 1 h	4148 mg/m <sup>3</sup>	IPCS 2000
Szczur	inhalacyjna 4 h	940 mg/m <sup>3</sup>	IPCS 2000
Szczur	inhalacyjna 6 h	700 mg/m <sup>3</sup>	IPCS 2000
Szczur	inhalacyjna	1040 mg/m <sup>3</sup> (LC <sub>100</sub> )	ACGIH 2005
Szczur	pokarmowa	122 ÷ 158 mg/kg	IPCS 2000
Szczur	pokarmowa	65 mg/kg	ChemIDplus 2005
Szczur	podskórna	148 mg/kg	ChemIDplus 2005
Szczur	dootrzewnowa	20 mg/kg	ChemIDplus 2005
Pies	inhalacja	1480 mg/m <sup>3</sup> /6 h	ChemIDplus 2005
Pies	dożylna	250 mg/kg	ChemIDplus 2005
Pies	pokarmowa	950 mg/kg	ChemIDplus 2005
Pies	podskórna	214 mg/kg	ChemIDplus 2005
Świnka morska	pokarmowa	541 mg/kg	ChemIDplus 2005
Mysz	dootrzewnowa	102 mg/kg	ChemIDplus 2005
Mysz	dożylna	152 mg/kg	ChemIDplus 2005
Mysz	podskórna	119 mg/kg	ChemIDplus 2005
Królik	domięśniowa	78 mg/kg	ChemIDplus 2005

Głównym skutkiem działania 2-furaldehydu u zwierząt w warunkach narażenia ostrego inhalacyjnego jest działanie drażniące na błony śluzowe dróg oddechowych oraz działanie hepatotoksyczne. U zwierząt, którym podawano 2-furaldehyd dożołądkowo, obserwowano zmiany w wątrobie charakteryzujące się wzrostem masy tego narządu, martwicą hepatocytów oraz zmniejszeniem aktywności enzymów wątrobowych.

Narażenie inhalacyjne szczurów na pary 2-furaldehydu o stężeniu 1040 mg/m<sup>3</sup> (260 ppm) spowodowało padnięcia zwierząt, natomiast nie obserwowano padnięć myszy narażonych na 2-furaldehyd o tym samym stężeniu (ACGIH 2005). Narażenie kotów na 2-furaldehyd o stężeniu 11 200 mg/m<sup>3</sup> (2800 ppm) przez 30 min spowodowało obrzęk płuc i padnięcie zwierząt (ACGIH 2005). U 6 szczurów-samców szczepu Albino narażanych inhalacyjnie na 2-furaldehyd o stężeniu 380 mg/m<sup>3</sup> (95 ppm) przez 1 h lub na 2-furaldehyd o stężeniu 150 mg/m<sup>3</sup> (38 ppm) 1 h dziennie przez 5 dni w tygodniu w ciągu 7, 15 lub 30 dni obserwowano: podrażnienie błon śluzowych układu oddechowego, rozrost i zwyrodnienie nabłonka węchowego, przekrwienie, zapalenie, obrzęk

i uszkodzenie płuc. Zmiany te były silniej zaznaczone w przypadku narażenia wielokrotnego (Mishra i in. 1991). W homogenatach tkanki płucnej stwierdzono wzrost aktywności kwaśnych i zasadowych fosfataz oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT), zmniejszenie aktywności dehydrogenazy argininowej i bursztynianowej, a także wzrost stężenia kwasu mlekowego (Gupta i in. 1991).

U psów narażanych na 2-furaldehyd o stężeniu  $520 \text{ mg/m}^3$  (130 ppm) 6 h dziennie przez 4 tygodnie stwierdzono uszkodzenie wątroby, natomiast po narażeniu na związek o stężeniu  $252 \text{ mg/m}^3$  (63 ppm) nie wystąpiły objawy działania hepatotoksycznego (ACGIH 2005).

Nie obserwowano miejscowego działania drażniącego na skórę 2-furaldehydu u królika po jednorazowym naniesieniu ciekłego, nierozcieńczonego związku ( $45 \div 1000 \text{ mg/kg}$ ) na 12 h (w warunkach testu okluzyjnego). Po dawce  $1000 \text{ mg/kg}$  2-furaldehydu wszystkie króliki padły. Słabe podrażnienie wystąpiło po 48 h od aplikacji w grupie narażanej na dawki  $45 \div 500 \text{ mg/kg}$  (Woods, SeEVERS 1955). 2-Furaldehyd indukował podrażnienie skóry u królika po podaniu dawki  $500 \text{ mg/24 h}$  (DECOS 1996).

Opisano wystąpienie intensywnego, ale odwracalnego podrażnienia skóry u świnek morskich po 4 h aplikacji ciekłego 5-procentowego roztworu 2-furaldehydu na skórę w ciągu 3 dni. Naniesienie 1-procentowego 2-furaldehydu nie powodowało działania drażniącego (DECOS 1996).

Zakropienie 10-procentowego 2-furaldehydu do oka powodowało obrzmienie rogówki u królika (Woods, LeEVERS 1955). Po aplikacji nierozcieńczonego roztworu 2-furaldehydu w ilości  $0,001 \div 0,002 \text{ ml}$  do oka królika obserwowano obrzmienie spojówki. Podrażnienie oka przejawiające się skurczem powiek wystąpiło w ciągu 5 dni od podania  $0,004 \text{ ml}$  związku. Po 7 dniach nie obserwowano skutków aplikacji. Natomiast po podaniu  $0,09 \div 1 \text{ ml}$  furfuralu skutki działania drażniącego utrzymywały się przez  $7 \div 9$  dni.

Przeprowadzono przedłużone badanie inhalacyjne i dożołądkowe na szczurach Fischer 344. Grupy szczurów narażano:

- dożołądkowo przez 28 dni na 2-furaldehyd w dawkach  $6 \div 192 \text{ mg/kg}$  m.c./dzień w oleju kukurydzianym
- inhalacyjnie na pary 2-furaldehydu o stężeniach  $20 \div 1280 \text{ mg/m}^3$  (20; 40; 80; 160; 320; 640 i  $1280 \text{ mg/m}^3$ ) przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 28 dni
- inhalacyjnie na pary 2-furaldehydu o stężeniach  $160 \div 1280 \text{ mg/m}^3$  (160; 320; 640 i  $1280 \text{ mg/m}^3$ ) przez 3 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 28 dni.

Największą dawkę dożołądkową zredukowano ze 192 do  $144 \text{ mg/kg}$  m.c., a następnie do  $120 \text{ mg/kg}$  z powodu padnięć zwierząt (1/6 i 4/6 odpowiednio u samców i samic) oraz wzrostu względnej masy wątroby i nerek. W badaniu sekcyjnym stwierdzono przekrwienie płuc oraz pewną zawartość gazów w żołądku. Nie opisano zmian w badaniach hematologicznych oraz biochemicznych.

U szczurów narażanych inhalacyjnie (5 dni w tygodniu, 6 h/dzień, przez 28 dni) na 2-furaldehyd o stężeniu  $640 \text{ mg/m}^3$  obserwowano wzrost liczby padłych zwierząt w ciągu 1  $\div$  8 dni narażenia (2/5 i 3/5 odpowiednio u samców i samic). Związek o stężeniu  $640 \text{ mg/m}^3$  (3 h/dzień) lub  $320 \text{ mg/m}^3$  (6 h/dzień) był tolerowany i nie obserwowano poważnych skutków narażenia. Po narażeniu na związek o stężeniach powyżej  $80 \text{ mg/m}^3$  obserwowano zaburzenia oddychania u niektórych zwierząt. Średnia masa ciała zwierząt podczas eksperymentu nie zmieniała się istotnie. Na podstawie wyników badań histopatologicznych wykazano zmiany w nabłonku nosa pod postacią płaskonabłonkowej metaplastazji i nietypowego rozrostu już po narażeniu na związek o stężeniu  $20 \text{ mg/m}^3$  (6 h). Ze wzrostem stężenia 2-furaldehydu zwiększała się intensywność obserwowanych zmian w nabłonku nosa.

Wartość NOAEL 2-furaldehydu po podaniu do żołądka wyznaczono na poziomie 96 mg/kg m.c./dzień. Wartość NOAEL dla działania układowego po narażeniu inhalacyjnym wyznaczono na poziomie 640 mg/m<sup>3</sup> (3 h/dzień) i 320 mg/m<sup>3</sup> (6 h/dzień), co odpowiada dawce 92 mg/kg/dzień. Wartość NOAEL dla miejscowego działania drażniącego przyjęto na poziomie < 20 mg/m<sup>3</sup>, tj. 16 razy mniejszym niż wartość NOAEL dla działania układowego związku (Arts i in. 2004).

W 28-dniowym badaniu toksyczności (metoda zgodna z wytycznymi OECD TG 407) 2-furaldehyd podawano szczurom Sprague-Dawley w dawkach: 0; 30; 55 lub 100 mg/kg m.c. Wyznaczono wartość NOAEL dla działania układowego na poziomie 100 mg/kg (Chengelis 1997).

W innym 28-dniowym badaniu toksyczności (metoda zgodna z wytycznymi OECD TG 407) 2-furaldehyd podawano do żołądka szczurom Fisher 344 w dawkach: 6; 12; 24, 48, 96 lub 192 mg/kg m.c. (6 zwierząt/płeć/grupa). Największa dawka została zmniejszona podczas trwania eksperymentu zarówno u samców, jak i u samic (odpowiednio do 144 i 120 mg/kg m.c.) z powodu padnięć zwierząt. Nie obserwowano skutków związanych z narażeniem na 2-furaldehyd podczas trwania doświadczenia. U samic narażanych na największą dawkę stwierdzono wzrost masy wątroby. Wyznaczono wartość NOAEL dla tych skutków na poziomie 96 mg/kg (Appel 2001).

W ramach badań NTP przeprowadzono 16-dniowe eksperymenty na szczurach w celu ustalenia dawek narażenia w eksperymencie przewlekłym. Szczurom podawano dożołądkowo 2-furaldehyd w dawkach: 15; 30; 60; 120 lub 240 mg/kg m.c. (5 szczurów/płeć/grupa), 5 dni w tygodniu przez 16 dni. Obserwowano wzrost liczby padłych zwierząt po największej dawce (8/10). Nie stwierdzono zmniejszenia masy ciała pod koniec eksperymentu. Po podaniu dawki 240 mg/kg m.c. 2-furaldehydu wystąpiły zaburzenia oddychania u zwierząt, natomiast po podaniu dawki 120 mg/kg szczury wykazywały mniejszą aktywność (NTP 1990).

Myszom B6C3F1 podawano dożołądkowo furfural w dawkach: 25; 50; 100; 200 lub 400 mg/kg m.c. Po podaniu największej dawki liczba padłych zwierząt wyniosła 1/10. Nie obserwowano skutków narażenia w pozostałych grupach. Średnia masa ciała pod koniec eksperymentu była porównywalna z masą ciała myszy w grupie kontrolnej (NTP 1990). W obu eksperymentach nie opisano innych skutków narażenia, w badaniach sekcyjnych i histologicznych nie stwierdzono zmian związanych z narażeniem.

W 14-dniowym badaniu szczurom szczepu Fischer 344, po 10 zwierząt w grupie, podawano w diecie furfural zamknięty w kapsułkach w dawkach: 30; 60; 90; 120 i 180 mg/kg/m.c. dziennie (Jonker 2000a). Zwierzęta badano codziennie pod kątem występowania szkodliwych skutków narażenia i oceniano spożycie paszy oraz masę ciała. Przeprowadzono badania biochemiczne. Po 14 dniach wykonano badanie sekcyjne, a po 14 dniach badanie histopatologiczne. Nie obserwowano szkodliwych objawów narażenia oraz wpływu narażenia na spożycie paszy i masę ciała we wszystkich badanych grupach. Stwierdzono wzrost stężenia cholesterolu i fosfolipidów we krwi u samców po dwóch największych dawkach 2-furaldehydu, zmiany te nie były jednak zależne od wielkości dawki. Podobnie u samic, obserwując zmniejszenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi, nie stwierdzono zależności dawka-skutek. U samic po największej dawce obserwowano statystycznie znamienne wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby: 115 i 111%. Dawkę 120 mg/kg m.c. 2-furaldehydu przyjęto za wartość NOAEL dla tego skutku.

Wyznaczona wartość RD<sub>50</sub> dla 2-furaldehydu wynosi (Steinhagen, Barrow 1984):



- 917,9 mg/m<sup>3</sup> (234 ppm) dla myszy samców B6C3F1
- 1126 mg/m<sup>3</sup> (287 ppm) dla myszy samców szczepu SW.

W tabeli 2. przedstawiono skutki działania 2-furaldehydu na zwierzęta po ostrym lub przedłużonym narażeniu inhalacyjnym.

**Tabela 2.**

**Skutki działania 2-furaldehydu na zwierzęta po ostrym lub przedłużonym narażeniu inhalacyjnym**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Kot	inhalacyjna	11 200 (2800)	30 min	obrzęk płuc	ACGIH 2005
Mysz	inhalacyjna	1126 (287)	10 min	RD <sub>50</sub>	<i>Steinhagen, Barrow</i> 1984
Mysz	inhalacyjna	917,9 (234)	10 min	RD <sub>50</sub>	<i>Steinhagen, Barrow</i> 1984
Szczur	inhalacyjna	640	3 h/dzień, 5 dni/tydz./ 28 dni	stężenie tolerowane; nie obserwowano poważnych skutków narażenia; wartość NOAEL dla działania układowego po narażeniu inhalacyjnym	<i>Arts i in.</i> 2004
Pies	inhalacyjna	520 (130)	6 h/dzień/ 4 tygodnie	uszkodzenie wątroby	ACGIH 2005
Szczur	inhalacyjna	380 (95)	1 h	podrażnienie błon śluzowych układu oddechowego, rozrost i zwyrodnienie nabłonka węchowego, przekrwienie, zapalenie, obrzęk i uszkodzenie płuc	<i>Mishra i in.</i> 1991
Szczur	inhalacyjna	320	6 h/dzień 5 dni/tydz./ 28 dni	stężenie tolerowane; nie obserwowano poważnych skutków narażenia; wartość NOAEL dla działania układowego po narażeniu inhalacyjnym	<i>Arts i in.</i> 2004
Pies	inhalacyjna	252 (63)	6 h/dzień/ 4 tygodnie	nie wystąpiły objawy działania hepatotoksycznego	ACGIH 2005
Szczur	inhalacyjna	150 (38)	1 h/dzień/ 5 dni/tydz./ 7, 15 lub 30 dni	podrażnienie błon śluzowych układu oddechowego, rozrost i zwyrodnienie nabłonka, węchowego, przekrwienie, zapalenie, obrzęk i uszkodzenie płuc	<i>Mishra i in.</i> 1991

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjna	20	6 h/dzień, 5 dni/tydz./ 28 dni	wartość NOAEL dla miejscowego działania drażniącego	Arts i in. 2004

### Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Chomiki (35 samców i 35 samic w grupie) narażano inhalacyjnie przez 13 tygodni na 2-furaldehyd o stężeniach: 80; 460 i 2208 mg/m<sup>3</sup> (20; 11 i 552 ppm) przez 6 h/dzień i 5 dni/tydz. (Feron i in. 1979). Podczas badań oceniano: padnięcia zwierząt, dynamikę zmian masy ciała, wyniki badań biochemicznych, analizę moczu, masę narządów oraz zmiany histopatologiczne. Po narażeniu na związek o największym stężeniu stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie masy ciała pod koniec 6. tygodnia (-9)%, pod koniec 8. tygodnia (-9)%; pod koniec 12. tygodnia (-8)% i 13. tygodnia (-8)% oraz wzrost względnej masy wątroby. Na podstawie wyników badania makroskopowego oraz autopsji nie wykazano zmian patologicznych związanych z narażeniem na furfural. Na podstawie wyników badań histopatologicznych w wątrobie nie stwierdzono zmian. Po narażeniu na związek o największym stężeniu obserwowano podrażnienie błon śluzowych dróg oddechowych, rozrost i zwyrodnienie nabłonka węchowego, przekrwienie, obrzęk i zapalenie płuc. Słaby zanik lub rozrost nabłonka węchowego obserwowano także w następstwie narażenia na 2-furaldehyd o stężeniu 460 mg/m<sup>3</sup>. Obserwowano wyraźną zależność dawka-skutek. Za wartość NOAEL dla działania drażniącego przyjęto stężenie 80 mg/m<sup>3</sup>, a za wartość NOAEL dla działania układowego – stężenie 460 mg/m<sup>3</sup>.

Na 2-furaldehyd o stężeniu 1550 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) narażono 18 samców i 18 samic chomika syryjskiego przez 7 h/dzień w ciągu 9 tygodni, następnie o stężeniu 1280 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) między 10. a 20. tygodniem i o stężeniu 970 mg/m<sup>3</sup> (250 ppm) między 21. a 52. tygodniem. Stwierdzono ostre uszkodzenie nabłonka węchowego jamy nosowej, zanik i duże cystopodobne struktury w nabłonku węchowym oraz kario- i cytomegalię w gruczołach Bowmana (Feron, Kruysse 1978).

U królików narażanych na pary 2-furaldehydu o stężeniach: 208; 520 lub 1040 mg/m<sup>3</sup>, 4 h/dzień, 5 dni w tygodniu, przez 12 tygodni obserwowano: podrażnienie błon śluzowych dróg oddechowych, rozrost i zwyrodnienie nabłonka węchowego, przekrwienie, obrzęk i zapalenie płuc po narażeniu na związek o największym stężeniu (Castellino i in. 1963). Na podstawie wyników badania histopatologicznego wykazano także uszkodzenie nerek, a w badaniu krwi stwierdzono niedokrwistość po narażeniu na związek o stężeniu 520 mg/m<sup>3</sup>. Za pomocą testów biochemicznych oraz podczas autopsji nie stwierdzono objawów zatrucia po narażeniu na związek o stężeniu 208 mg/m<sup>3</sup>.

W ramach badań NTP (1990) przeprowadzono dożołądkowe, 13-tygodniowe (5 dni w tygodniu) badanie na 2 gatunkach zwierząt (10/płeć/grupę) w celu ustalenia dawki w badaniu 2-letnim. Obserwacje obejmowały: padnięcia zwierząt, zmiany masy ciała, masę narządów (włącznie z narządami rozrodczymi), badanie pośmiertne oraz histopatologię (pełna patologia, włącznie z narządami rozrodczymi). Szczurom podawano 2-furaldehyd w dawkach: 11; 22; 45; 90 lub 180 mg/kg m.c. Liczba padłych szczurów po dwóch największych dawkach była podwyższona i wynosiła odpowiednio:

5/20 i 19/20. Średnia masa ciała samców była większa niż w grupie kontrolnej i była zależna od wielkości dawki – po podaniu dawki 90 mg/kg obserwowano znaczący 7-procentowy wzrost, natomiast po podaniu dawki 45 mg/kg wzrost 5-procentowy. Wzrost bezwzględnej masy płuc (brak zależności dawka-skutek) obserwowano u samców po podaniu dawek: 22; 45 i 90 mg/kg. Wzrost bezwzględnej (po podaniu dawek 45 i 90 mg/kg 2-furaldehydu) i względnej masy nerek (po podaniu dawki 90 mg/kg) oraz wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby (po podaniu dawki 90 mg/kg) obserwowano u samców i wzrost bezwzględnej masy nerek (po podaniu dawek 22 i 90 mg/kg) u samic.

Zależne od wielkości dawki zmniejszenie względnej masy mózgu obserwowano u samców po podaniu dawek: 22; 45 i 90 mg/kg. Łagodną do umiarkowanej cytoplazmatyczną wakuolizację hepatocytów w środkowej części zrazików obserwowano we wszystkich badanych grupach, chociaż nie obserwowano zależności między dawką a częstotliwością występowania obserwowanych skutków (4/10, 10/10, 10/10, 10/10 i 9/10 odpowiednio w grupie kontrolnej i w grupach otrzymujących dawki: 11; 22, 45 i 90 mg/kg m.c.). Zwiększenie bezwzględnej masy płuc (samce) i nerek (samice) po podaniu dawki 22 mg/kg nie było statystycznie istotne. Podobnie jak skutek zmniejszenia masy mózgu u samców. Oszacowano, że wartość NOAEL związana ze skutkiem cytoplazmatycznej wakuolizacji hepatocytów u samców szczura wynosi < 11 mg/kg m.c.

Myszom podawano 2-furaldehyd w dawkach: 75; 150; 300; 600 i 1200 mg/kg m.c. Liczba padłych myszy po dwóch największych dawkach wynosiła odpowiednio 18/20 i 20/20. Średnia masa ciała samców była mniejsza niż w grupie kontrolnej i była zależna od wielkości dawki. Obserwowano znaczące zmniejszenie masy ciała po podaniu dawek 150 i 300 mg/kg (odpowiednio -5 i -6%). Stwierdzono wzrost względnej masy wątroby we wszystkich badanych grupach i obserwowano zależność dawka-odpowiedź. W środkowej części zrazików martwicę hepatocytów oraz wielogniskowe zapalenie wątroby stwierdzono po podaniu dawki 150 mg/kg i większej u samców oraz po dawce > 300 mg/kg u samic. Łagodne nacieki zapalne w komórkach obserwowano we wszystkich badanych grupach. Oszacowano, że wartość NOAEL związana ze zmniejszeniem masy ciała oraz z histopatologicznymi zmianami w wątrobie wynosi 75 mg/kg m.c.

W 13-tygodniowym badaniu grupom po 10 szczurów Fischer 344 podawano w diecie furfural zamknięty w kapsułkach w dawkach: 30; 60; 90 i 180 mg/kg/m.c. dziennie (*Jonker 2000b*). Zwierzęta badano codziennie pod kątem występowania szkodliwych skutków narażenia i oceniano konsumpcję paszy oraz masę ciała. Wykonywano badanie oftalmoskopowe u zwierząt narażonych na największą dawkę związku, a u wszystkich zwierząt badano wskaźniki biochemiczne, wykonano badanie makroskopowe, autopsję oraz badanie histopatologiczne. Nie obserwowano szkodliwych objawów narażenia oraz wpływu narażenia na spożycie paszy i masę ciała. Stwierdzono pewne zmiany w wynikach badań biochemicznych:

- zmiany hematologiczne obejmowały zmniejszenie liczby erytrocytów u samców po dawce 180 mg/kg/m.c. oraz wzrost poziomu hemoglobiny u samców po dawkach 90 i 180 mg/kg/m.c.

- zmiany wskaźników biochemicznych, tj. zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej,  $\gamma$ -glutamylotransferazy oraz wzrost poziomu białek w osoczu i zmniejszenie stężenia potasu u samic po największej dawce.

Na podstawie wyników badań sekcyjnych wykazano wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby u samców po dawce 180 mg/kg/m.c. 2-furaldehydu, ale nie

stwierdzono zmian makroskopowych. Na podstawie wyników badania mikroskopowego obserwowano zmiany w wątrobie, głównie w obszarze okołozrazikowym, które charakteryzowały się mniejszą ziarnistością cytoplazmy w komórkach oraz wzrostem występowania aglutynatów eozynofili i bardziej uwydatnionymi jąderkami w jądrach u 5/10 samców po podaniu dawki 90 mg/kg m.c. i u 10/10 po podaniu dawki 180 mg/kg m.c. związku. Zmianom nie towarzyszyły symptomy martwicy czy degeneracji. U samic nie obserwowano zmian w obrazie mikroskopowym. Dawkę 60 mg/kg m.c. związku przyjęto za wartość NOAEL dla działania hepatotoksycznego 2-furaldehydu.

W 103-tygodniowym teście badania działania rakotwórczego podawano dożołądkowo 5 dni w tygodniu 2-furaldehyd szczurom i myszom odpowiednio w dawkach: 0; 30 i 60 mg/kg m.c. oraz 0; 50 i 100 lub 175 mg/kg m.c. dziennie (NTP 1990). Główną obserwowaną u szczurów samców zmianą nienowotworową była minimalna do łagodnej martwica w środkowej części zrazików wątroby (3/50; 9/50 i 12/50) oraz dysplazja ze zwłóknieniem dróg żółciowych u 2 szczurów narażanych na największą dawkę dzienną 2-furaldehydu. Obserwowane zmiany nienowotworowe u myszy obejmowały przewlekłe zapalenie oraz wielogniskową zielonobrazową pigmentację posurowiczą w wątrobie po dawce średniej i największej u obu płci oraz hiperplazję przedżołądka wyłącznie u samic myszy. Eksperymenty te opisano szczegółowo w rozdziale: Działanie rakotwórcze na zwierzęta.

Skutki działania 2-furaldehydu na zwierzęta po podprzewlekłym i przewlekłym narażeniu inhalacyjnym oraz po podaniu dożołądkowym przedstawiono w tabelach 3. i 4.

**Tabela 3.**

**Skutki działania 2-furaldehydu na zwierzęta po narażeniu dożołądkowym**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowo	1200 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./13 tygodni	wzrost względnej masy wątroby, martwica hepatocytów w środkowej części zrazików	NTP 1990
Szczur	dożołądkowo	600 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./13 tygodni	wzrost względnej masy wątroby, w środkowej części zrazików martwica hepatocytów	NTP 1990
Szczur	dożołądkowo	300 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./13 tygodni	wzrost względnej masy wątroby, w środkowej części zrazików martwica hepatocytów	NTP 1990
Szczur	dożołądkowo	192 mg/kg/dzień	28 dni	padnięcie zwierząt (1/6 i 4/6 odpowiednio u samców i samic), wzrost względnej masy wątroby i nerek	Arts i in. 2004
Szczur	dożołądkowo w kapsułkach	180 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./13 tygodni	zmniejszenie liczby erytrocytów oraz wzrost poziomu hemoglobiny u samców	Jonker 2000 b

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowo	180 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./ 13 tygodni	zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej, r-glutamylotransferazy, wzrost poziomu białek w osoczu oraz zmniejszenie stężenia potasu u samic po największej dawce wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby u samców zmiany w wątrobie, głównie w obszarze okołozrazikowym charakteryzujące się mniejszą ziarnistością cytoplazmy w komórkach	NTP 1990
Szczur	w paszy	180 mg/kg/dzień	14 dni	umiarkowana wakuolizacja hepatocytów w środkowej części zrazików	<i>Jonker 2000a</i>
Szczur	dożołądkowo	180 mg/kg/dzień	14 dni	znaczące zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej w osoczu związane z jednoczesnym statystycznie znamionym wzrostem względnej i bezwzględnej masy wątroby: 115 i 111%	<i>Jonker 2000a</i>
Mysz	dożołądkowo	175 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./ 103 tygodnie	nie stwierdzono skutków toksycznych narażenia; przewlekłe zapalenie oraz wieloogniskowa zielono-brązowa pigmentacja posurowicza w wątrobie	NTP 1990
Szczur	dożołądkowo	150 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./ 13 tygodni	wzrost względnej masy wątroby; w środkowej części zrazików martwica hepatocytów	NTP 1990
Szczur	w paszy	120 mg/kg/dzień	14 dni	wartość NOAEL dla skutku związanego ze zmniejszeniem aktywności aminotransferazy alaninowej w osoczu i jednoczesnym wzrostem względnej i bezwzględnej masy wątroby	<i>Jonker 2000a</i>

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Mysz	dożołądkowo	100 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./103 tygodnie	nie stwierdzono skutków toksycznych narażenia; przewlekłe zapalenie oraz wieloogniskowa zielono-brązowa pigmentacja posurowicza w wątrobie	NTP 1990
Szczur	dożołądkowo	100 mg/kg	28 dni (OECD test guideline 407)	wartość NOAEL dla działania układowego i działania neurotoksycznego po podaniu dożołądkowym	<i>Chengelis</i> 1997
Szczur	dożołądkowo	96 mg/kg/dzień	28 dni	wartość NOAEL po podaniu dożołądkowym	<i>Arts i in.</i> 2004
Szczur	dożołądkowo w kapsułkach	90 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./13 tygodni	wzrost poziomu hemoglobiny u samców  zmiany w wątrobie, głównie w obszarze okołozrazikowym, charakteryzujące się mniejszą ziarnistością cytoplazmy w komórkach	<i>Jonker</i> 2000b
Szczur	dożołądkowo	90 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./13 tygodni	umiarkowana wakuolizacja hepatocytów w środkowej części zrazików	NTP 1990
Szczur	dożołądkowo	75 mg/kg	5 dni/tydz./13 tygodni	wzrost względnej masy wątroby	NTP 1990
Szczur	dożołądkowo	60 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./103 tygodnie	łagodna martwica w środkowej części zrazików wątroby (12/50) oraz dysplazja ze zwłóknieniem dróg żółciowych (2/50)	NTP 1990
Szczur	dożołądkowo w kapsułkach	60 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./13 tygodni	nie obserwowano szkodliwych objawów narażenia oraz wpływu narażenia na spożycie paszy i masę ciała; wartość NOAEL dla działania hepatotoksycznego	<i>Jonker</i> 2000b
Mysz	dożołądkowo	50 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./103 tygodnie	bez skutków toksycznych narażenia	NTP 1990
Szczur	dożołądkowo	45 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./13 tyg.	łagodna do umiarkowanej wakuolizacja hepatocytów w środkowej części zrazików	NTP 1990

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowo	30 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./103 tygodnie	minimalna do łagodnej martwica w środkowej części zrazików wątroby (9/50)	NTP 1990
Szczur	dożołądkowo w kapsułkach	30 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./13 tygodni	nie obserwowano szkodliwych objawów narażenia oraz wpływu narażenia na spożycie paszy i masę ciała	Jonker 2000b
Szczur	dożołądkowo	22 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./13 tygodni	łagodna wakuolizacja hepatocytów w środkowej części zrazików	NTP 1990
Szczur	dożołądkowo	11 mg/kg/dzień	5 dni/tydz./13 tygodni	łagodna wakuolizacja hepatocytów w środkowej części zrazików	NTP 1990

**Tabela 4.**

**Skutki działania 2-furaldehydu na zwierzęta po podprzewlekłym i przewlekłym narażeniu inhalacyjnym**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Chomik	inhalacyjna	2208 (552)	6 h/dzień, 5 dni/tydz., 13 tygodni	podrażnienie błon śluzowych dróg oddechowych, rozrost i zwyrodnienie nabłonka węchowego, przekrwienie i obrzęk	Feron i in. 1979
Chomik	inhalacyjna	1550 (400) następnie 1280 (300) następnie 970 (250)	7 h/dzień przez 9 tygodni między 10. a 20. tygodniem między 21. a 52. tygodniem	ostre uszkodzenie nabłonka węchowego	Feron, Krusysse 1978
Królik	inhalacyjna	1040	4 h/dzień/5 dni/tydz./12 tygodni	podrażnienie błon śluzowych dróg oddechowych, rozrost i zwyrodnienie nabłonka węchowego, przekrwienie, obrzęk i zapalenie płuc; uszkodzenie nerek i anemia	Castellino i in. 1963

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/stężenie, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Królik	inhalacyjna	520	4 h/ dzień/ 5 dni/tydz./ 12 tygodni	uszkodzenie nerek i anemia	<i>Castellino</i> i in. 1963
Chomik	inhalacyjna	460 (115)	6 h/dzień, 5 dni/tydz., 13 tygodni	podrażnienie błon śluzowych dróg oddechowych; słaby zanik lub rozrost nabłonka węchowego	<i>Feron</i> i in. 1979
Królik	inhalacyjna	208	4 h/ dzień/ 5 dni/tydz./ 12 tygodni	w testach biochemicznych oraz podczas autopsji nie stwierdzono objawów zatrucia	<i>Castellino</i> i in. 1963
Chomik	inhalacyjna	80 (20)	6 h/dzień, 5 dni/tydz., 13 tygodni	wartość NOAEL dla działania drażniącego	<i>Feron</i> i in. 1979

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

2-Furaldehyd nie indukował wzrostu częstości mutacji u *Salmonella typhimurium* w obecności egzogenego układu aktywującego (S9) uzyskanego z wątroby szczura lub chomika oraz gdy nie zastosowano aktywacji (IPCS 2000).

2-Furaldehyd powoduje uszkodzenia DNA w warunkach in vitro, głównie w strukturach bogatych w reszty tyminy i adeniny (rejon A+T), prowadząc do destabilizacji dwuniciowej struktury DNA i do jednoniciowych pęknięć DNA.

W warunkach in vitro 2-furaldehyd powodował w komórkach ssaków wzrost liczby aberracji chromosomowych, mutacje genowe oraz zmiany w strukturze chromosomów w teście wymiany chromatyd siostrzanych (IPCS 2000).

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności 2-furaldehydu przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5.**

**Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności 2-furaldehydu (IARC 1995)**

System	Wynik		Dawka, LED/HID	Piśmiennictwo
	bez aktywacji	z aktywacją		
Destabilizacja DNA, dwuniciowa struktura in vitro	+		1:2	<i>Uddin</i> 1993
DNA, test pęknięć nici DNA, grasica cieleca, DNA in vitro	+		1:4	<i>Uddin</i> i in. 1991



cd. tab. 5.

System	Wynik		Dawka, LED/HID	Piśmiennictwo
	bez aktywacji	z aktywacją		
DNA , test pęknięć nici DNA, grasicca cieleca, DNA in vitro	+		1:1	<i>Hadi</i> i in. 1989
PRB, test naprawy SOS, <i>Salmonella typhimurium</i> , test umu	-	-	1932	<i>Nakamura</i> i in. 1987
SA0, <i>Salmonella typhimurium</i> TA100, test mutacji powrotnych	+	+	2200	<i>Zdzienicka</i> i in. 1978
SA0, <i>Salmonella typhimurium</i> TA100, test mutacji powrotnych	-	-	2100	<i>Loquet</i> i in. 1981
SA0, <i>Salmonella typhimurium</i> TA100, test mutacji powrotnych	-	-	1280	NTP 1990
SA0, <i>Salmonella typhimurium</i> TA100, test mutacji powrotnych	-	-	0.00	<i>Dillon</i> i in. 1992
SA2, <i>Salmonella typhimurium</i> TA102, test mutacji powrotnych	-	-	0.00	<i>Dillon</i> i in. 1992
SA4, <i>Salmonella typhimurium</i> TA104, test mutacji powrotnych	-	-	0.00	<i>Dillon</i> i in. 1992
SA5, <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, test mutacji powrotnych	-	-	1800	<i>Loquet</i> i in. 1981
SA5, <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, test mutacji powrotnych	-	-	1280	NTP 1990
SA7, <i>Salmonella typhimurium</i> TA1537, test mutacji powrotnych	-	-	1280	NTP 1990
SA9, <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, test mutacji powrotnych	-	-	4400	<i>Zdzienicka</i> i in. 1978
SA9, <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, test mutacji powrotnych	-	-	1800	<i>Loquet</i> i in. 1981
SA9, <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, test mutacji powrotnych	-	-	1280	NTP 1990
G5T, mutacja genowa, limfocyty myszy L5178Y, in vitro	+	0	200	<i>McGregor</i> i in. 1988
SIC, test wymiany chromatyd siostrzanych, komórki jajnika chomika chińskiego, in vitro	+	+	12	NTP 1990
CIC, test aberracji chromosomowych, komórki jajnika chomika chińskiego, in vitro	+	+	240	<i>Stich</i> i in. 1981
CIC, test aberracji chromosomowych, komórki jajnika chomika chińskiego, in vitro	+	+	400	NTP 1990

cd. tab. 5.

System	Wynik		Dawka, LED/HID	Piśmiennictwo
	bez aktywacji	z aktywacją		
CIC, test aberracji chromosomowych, komórki V79 chomika chińskiego, in vitro	+	0	1000	<i>Nishi i in.</i> 1989
SHL, test wymiany chromatyd siostrzanych, limfocyty ludzkie, in vitro	+	0	7	<i>Gomez-Arroyo, Souza</i> 1985
SVA, test wymiany chromatyd siostrzanych, komórki szpiku kostnego myszy, in vivo	–		200.0 i.p. · 1	NTP 1990
CBA, test aberracji chromosomowych, komórki szpiku kostnego myszy, in vivo	–		200.0 i.p. · 1	NTP 1990

Objaśnienia: „+” – pozytywny; „-” – negatywny; 0 – nie badany.

LED – najmniejsza dawka działająca; HID – największa dawka nie działająca; 0,00 – dawki nie podano in vitro – w µg/ml; in vivo – w mg/kg m.c.

## Działanie rakotwórcze

### *Działanie rakotwórcze na ludzi*

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego 2-furaldehydu na ludzi.

### *Działanie rakotwórcze na zwierzęta*

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o badaniach inhalacyjnych działania kancerogennego 2-furaldehydu na myszy i szczury.

W ciągu 52 tygodni narażano chomiki (35 samców i 35 samic) na pary 2-furaldehydu o stężeniach 1000 ÷ 1600 mg/m<sup>3</sup> (250 ÷ 400 ppm) przez 7 h/dzień, 5 dni w tygodniu (*Feron, Kruyssen* 1978). Nie obserwowano działania rakotwórczego 2-furaldehydu.

Dwóm grupom szczurów F344/N (50 samcom i 50 samicom) podawano sondą do żołądka 2-furaldehyd w dawkach: 0; 30 lub 60 mg/kg m.c. dziennie 5 dni w tygodniu przez 103 tygodnie (NTP 1990). Zwierzęta obserwowano 2 razy w ciągu dnia, ważono raz w miesiącu oraz wykonywano badanie zgrubne i mikroskopowe w przypadku padnięcia zwierzęcia lub pod koniec eksperymentu. Poddano badaniu tkanki: nadnercza, mózgu, kątnicy, okrężnicy, dwunastnicy, najądrza, pęcherzyka nasiennego, prostaty, jąder, jajników, macicy, przetyku, szpiku kości udowej, pęcherza moczowego, serca, jelita krętego, jelita czczego, nerek, wątroby, płuc, oskrzeli, sutków, zuchwowych i kręzkowych węzłów chłonnych, jamy nosowej, małżowiny nosa, trzustki, tarczycy, szyjki, odbytu, ślinianek, skóry, śledziony, żołądka, tchawicy i grasicy. Nie obserwowano statystycznie znamienych zmian w występowaniu przypadków padnięć wśród samców zwierząt, natomiast współczynnik przeżycia wśród samic wynosił odpowiednio: 18/50, 32/50 i 28/50. W przypadku największej dawki związku autorzy pracy podkreślili, że padnięcie 19 zwierząt było związane z błędem podczas dozowania substan-

cji. Nie stwierdzono różnic w masie ciała między zwierzętami narażanymi a z grup kontrolnych oraz szkodliwych skutków toksycznych narażenia. Główną obserwowaną zmianą nienowotworową obserwowaną u samców zwierząt była martwica w środkowej części zrazików wątroby od minimalnej do łagodnej (3/50; 9/50 i 12/50) oraz dysplazja ze zwłóknieniem dróg żółciowych u 2 szczurów narażanych na największą dawkę 2-furaldehydu. Dwa przypadki raka dróg żółciowych stwierdzono u 2 innych szczurów narażanych na największą dawkę 2-furaldehydu.

Dwóm grupom myszy B6C3F1 (50 samcom i 50 samicom) podawano sondą do żołądka przez 103 tygodnie 2-furaldehyd w dawkach: 0; 50; 100 lub 175 mg/kg m.c. dziennie przez 5 dni w tygodniu (NTP 1990). Zwierzęta obserwowano 2 razy w ciągu dnia, ważono raz w miesiącu i wykonywano badanie zgrubne oraz mikroskopowe w przypadku padnięcia zwierzęcia lub pod koniec badania (pozostałe warunki eksperymentu zostały wcześniej omówione). Nie obserwowano statystycznie znamiennej zmian w przeżywalności zwierząt podczas eksperymentu w grupie samców: 35/50 – grupa kontrolna; 28/50 – po małej dawce; 24/50 – po średniej dawce; 27/50 – po największej dawce oraz w grupie samic: 33/50 – grupa kontrolna; 28/50 – po małej dawce; 29/50 – po średniej dawce; 32/50 – po największej dawce. Nie stwierdzono ani różnic w masie ciała między zwierzętami narażanymi i z grup kontrolnych, ani szkodliwych skutków narażenia. Obserwowane zmiany nienowotworowe obejmowały przewlekłe zapalenie oraz wielogniskową zielonobrazową pigmentację posurowiczą w wątrobie po dawce średniej i największej u obu płci oraz hiperplazję przedżołądka wyłącznie u samic myszy. Główne zmiany nowotworowe obejmowały: gruczolaki wątrobowokomórkowe u samców (gruczolak: 9/50 (18%); 13/50 (26%); 11/49 (22%); 19/50 (38%); rak: 7/50 (14%); 12/50 (24%); 6/49 (12%); 21/50 (42%) odpowiednio w grupie kontrolnej po małej, średniej i największej dawce (trend znamienny  $p = 0,008$ ). U samic obserwowano wyłącznie gruczolaki, zależnie od wielkości dawki: 1/50 (2%), 3/50 (6%), 5/50 (10%), 8/50 (16%), (trend znamienny  $p = 0,017$ ) odpowiednio w grupie kontrolnej oraz po małej, średniej i największej dawce.

Myszom CD-1 (20 samic) podawano 50  $\mu$ mol furfuralu rozpuszczonego w 0,1 ml dimetylosulfotlenku (DMSO) na skórę grzbietu, dwa razy w tygodniu przez 5 tygodni. Następnie tydzień po ostatniej aplikacji myszom nanoszono przez 47 tygodni 25  $\mu$ g promotora – 13-octanu 12-*O*-tetradekanoloforbolu (TPA) w 0,1 ml acetonu, dwa razy w tygodniu. Jedna grupa kontrolna była narażana na 2-furaldehyd i aceton, druga grupa na dimetylosulfotlenek i TPA, trzecia na dimetylosulfotlenek i aceton, a czwarta na 100 mikrogramów 7,12-dimetylobenz[*a*]antracenu (DMBA) i TPA (kontrola pozytywna). Obserwowano wzrost występowania nowotworów skóry (brodawczaków), gdy 2-furaldehyd był nanoszony na skórę z promotorem (5/20 w porównaniu z 1/20 w grupie kontrolnej otrzymującej DMSO/TPA;  $p = 0,08$ ). W grupach kontrolnych negatywnych nie stwierdzono nowotworów, a w grupie kontrolnej pozytywnej stwierdzono 20/20 nowotworów (Miyakama i in. 1991).

Eksperti IARC (1995) na podstawie istniejących danych toksykologicznych zaliczyli 2-furaldehyd do grupy 3., tzn. do grupy substancji nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi.

W ACGIH zaklasyfikowano 2-furaldehyd do grupy A3, tj. związków o udowodnionym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu rakotwórczym na ludzi.

Eksperti Unii Europejskiej zaklasyfikowali 2-furaldehyd do kategorii substancji o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka (Rakotw. Kat. 3) z przypisanym zwrotem rodzaju zagrożenia R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego.

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

W dostępnych badaniach nie wykazano działania embriotoksycznego, teratogennego oraz wpływu na rozrodczość 2-furaldehydu.

Samice szczura Sprague-Dawley (8/grupa; metoda zgodna z wytycznymi OECD TG 414) narażano dożołądkowo raz dziennie na 2-furaldehyd w dawkach: 10; 50; 100; 150; 250; 350; 500 lub 1000 mg/kg/dzień między 6. a 15. dniem ciąży. Wyznaczono wartość NOAEL dla toksyczności matczynej równą 100 mg/kg m.c./dzień. Po podaniu dawek powyżej 250 mg/kg obserwowano znaczący wzrost padnięć zwierząt i zmniejszenie spożycia paszy, a po dawce 150 mg/kg padła 1 samica (*Nemec 1997a*).

Samicom szczura Sprague-Dawley (3 grupy; 25 zwierząt w grupie; metoda zgodna z wytycznymi OECD TG 414) podawano dożołądkowo, raz dziennie 2-furaldehyd w dawkach: 50; 100; 150 mg/kg/dzień między 6. a 15. dniem ciąży. Stwierdzono znaczący wzrost padnięć zwierząt po dawce średniej i największej (odpowiednio 3/25 i 16/25). Rozważano przyjęcie wartości NOAEL dla toksyczności matczynej < 50 mg/kg m.c./dzień (*Nemec 1997b*). Po dawce 150 mg/kg nie stwierdzono statystycznie znamiennego zmniejszenia masy płodów w miocie, dlatego uznano, że wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej wynosi przynajmniej 100 mg/kg m.c. Dane te nie są wiarygodne z powodu małej przeżywalności samic po dawce 150 mg/kg, a zmniejszenie masy ciała płodów mogło być skutkiem toksyczności matczynej.

## **TOKSYKOKINETYKA**

### **Wchłanianie**

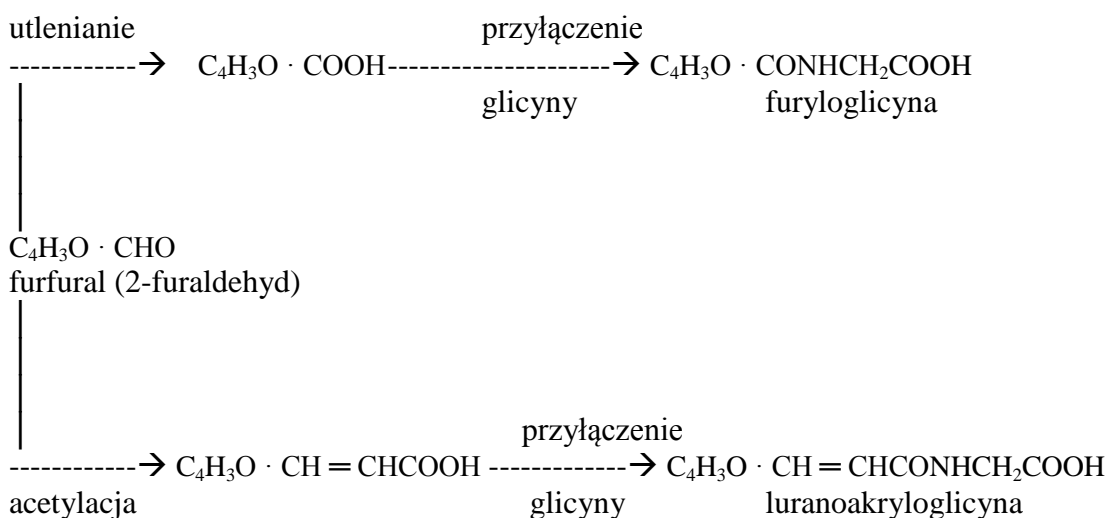
2-Furaldehyd jest łatwo wchłaniany po podaniu inhalacyjnym i na skórę. Około 78% pobranego w płucach 2-furaldehydu ulega retencji w organizmie. Wchłanianie par 2-furaldehydu przez skórę stanowi 20 ÷ 30% dawki wchłanianej przez płuca, natomiast eksperymentalnie wyznaczona szybkość wchłaniania ciekłej substancji przez skórę wynosi 0,2 mg/cm<sup>2</sup>/h (*Flek, Sedivec 1978*).

Na podstawie badania całkowitej ilości kwasu 2-furanokarboksyłowego wydalonego z moczem przez ochotników, którzy przez 15 min zanurzali dłonie w naczyniu zawierającym ciekły 2-furaldehyd, wykazano, że około 27 mg furfuralu wchłonęło się przez powierzchnię dłoni. Oszacowano, że szybkość wchłaniania wynosiła 3 µg/cm<sup>2</sup>/min. To wchłanianie ciekłego furfuralu przez powierzchnię zanurzonych dłoni odpowiada wchłanianiu równoważnej ilości 2-furaldehydu przez drogi oddechowe podczas narażenia na furfural o stężeniach 12 ÷ 20 mg/m<sup>3</sup> (3 ÷ 5 ppm) w czasie 8 h (*Flek, Sedivec 1978*).

Oszacowana przez *Fiserovą-Bergerovą* (1990) na podstawie właściwości fizykochemicznych szybkość wchłaniania przez skórę wynosi 1,82 mg/cm<sup>2</sup>/h.

## Metabolizm, rozmieszczenie i wydalanie

Metabolizm furfuralu polega na utlenianiu lub acetylacji grupy aldehydowej 2-furaldehydu (rys. 1). W wyniku utleniania powstaje kwas 2-furanokarboksylowy ulegający sprzężaniu z glicyną do 2-furoglicyny, głównego metabolitu 2-furaldehydu wydalanego w moczu w ilości odpowiadającej około 80% podanej dawki. Kwas 2-furanokarboksylowy wydalany się w moczu w niewielkich ilościach (1 ÷ 6% dawki). Acetylacja ma mniejsze znaczenie, a powstający na skutek sprzężania z acetylokoenzymem A kwas 2-furanoakrylowy stanowi 3 ÷ 8% produktów przemiany wydalanych w moczu (Nomier i in. 1992).



Rys. 1. Schemat metabolizmu 2-furaldehydu (Nomier i in. 1992)

Szczurom Fisher 344 jednorazowo podawano dożołądkowo 2-furaldehyd znakowany  $^{14}C$  w dawkach: 1; 10 lub 60 mg/kg m.c., natomiast myszom CD1 w dawkach: 1; 20 lub 200 mg/kg. Ponad 90% znacznika zostało wydalone w ciągu 72 h, w tym 60% z moczem w ciągu pierwszych 24 h, a 3 ÷ 7% z kałem w ciągu 72 h. U myszy 5% znacznika zostało wydalone z powietrzem wydychanym. Furoglicyna była głównym metabolitem u obu gatunków: w moczu zebranym w ciągu pierwszych 24 h szczury wydziły w tej formie 76 ÷ 84% dawki, a myszy – 65 ÷ 89% dawki. Furanoakryloglicyna stanowiła odpowiednio 15 ÷ 24% i 11 ÷ 35 % dawki. Nie obserwowano różnic w profilu metabolicznym w zależności od gatunku i dawki (Parkash, Caldwell 1994).

Szczurom Fisher 344 jednorazowo podawano dożołądkowo 2-furaldehyd znakowany  $^{14}C$  w dawkach: 0,127; 1,15 lub 12,5 mg/kg m.c. w oleju kukurydzianym. W ciągu 12 h zostało wchłonięte 83 ÷ 88% dawki podanej, a ponad 60% zostało wydalone, osiągając plateau po 24 h. Po 72 h duże stężenia znacznika, proporcjonalne do wielkości podanej dawki oznaczono w wątrobie i nerkach. W mózgu stężenie znacznika było najmniejsze – 83 ÷ 88% dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 24 h. W przypadku największej dawki, tj. 12,5 mg/kg m.c., około 7% dawki wydaliło się z powietrzem wydychanym w postaci  $^{14}CO_2$ , a 2 ÷ 4% dawki zostało wydalone z kałem (Nomier i in. 1992).

Istnieje duża liczba prac dotyczących metabolizmu 2-furaldehydu u ludzi narażonych zawodowo na tę substancję.

Wykonano badania próbek moczu (*Kemka, Klucik* 1962) pobranych pod koniec zmiany roboczej od 100 pracowników zatrudnionych:

- na stanowisku pomp w rafinerii olejów mineralnych, gdzie stężenia furfuralu w powietrzu wynosiły  $18 \div 290 \text{ mg/m}^3$  (duże stężenia notowano w sytuacjach awaryjnych)

- przy produkcji 2-furaldehydu – stężenia furfuralu wynosiły  $0 \div 37,4 \text{ mg/m}^3$  (średnio  $13,7 \text{ mg/m}^3$ )

- przy destylacji drewna – stężenia 2-furaldehydu wynosiły  $6,4 \div 12 \text{ mg/m}^3$  (średnio  $8,7 \text{ mg/m}^3$ ).

Na podstawie wyników badań uzyskano liniową zależność między stężeniami kwasu 2-furanokarboksyłowego w moczu a stężeniami 2-furaldehydu w powietrzu.

W kolejnym badaniu (*Cakrtova, Flek* 1981) pobierano próbki moczu od 25 pracowników odlewni podczas 8 h narażenia. Badanie było powtarzane co 3 miesiące w ciągu 2 lat. Średnie stężenia 2-furaldehydu na 4 stanowiskach pracy wynosiły: 7; 8,4; 13,4 i  $18,2 \text{ mg/m}^3$ . Średnie ilości kwasu 2-furanokarboksyłowego wydalone w ciągu 8 h pracy wynosiły: 41; 80; 140 i 280 mg. Uzyskana zależność między wielkością stężeń wydalanego kwasu a stężeniami furfuralu w powietrzu nie była istotna statystycznie. Autorzy uzasadniają ten fakt zróżnicowanym wchłanianiem związku przez skórę. Według autorów stężenie około  $200 \text{ mg/g}$  kreatyniny kwasu 2-furanokarboksyłowego w moczu odpowiada narażeniu na 2-furaldehyd o stężeniu  $8 \text{ mg/m}^3$  (2 ppm).

U sześciu pracowników odlewni (*Pantucek i in.* 1981) narażonych na 2-furaldehyd o stężeniach  $36 \div 41,7 \text{ mg/m}^3$  badano wydalanie kwasu furanokarboksyłowego w moczu. Badani wydalali około 300 mg kwasu dziennie, z czego  $2/3$  podczas zmiany roboczej. W próbkach pobranych pod koniec zmiany stężenie kwasu wynosiło  $780 \div 1950 \text{ mg/l}$  (gęstość moczu 1,024).

Wchłanianie przez płuca oraz wydalanie z powietrzem wydychanym 2-furaldehydu badano u 6 zdrowych ochotników w wieku  $30 \div 55$  lat narażonych w komorze inhalacyjnej o wymiarach  $5,4 \times 3,4 \times 3,5 \text{ m}$  na 2-furaldehyd o stężeniach: 15; 21 i  $30 \text{ mg/m}^3$ . Czas narażenia wynosił 8 h, z dwiema 5-minutowymi przerwami po drugiej i szóstej godzinie oraz jedną 20-minutową przerwą po czwartej godzinie. Retencja 2-furaldehydu w płucach wyniosła średnio około 78%. Szybkość wchłaniania nie była zależna od czasu i wielkości narażenia. Około 1% 2-furaldehydu uległo wydalaniu w postaci niezmiennionej z powietrzem wydychanym. Po dwóch godzinach od zakończenia narażenia nie stwierdzano obecności furfuralu w powietrzu wydychanym. Nie stwierdzono także obecności niezmiennionego 2-furaldehydu w moczu. Biologiczny okres półtrwania 2-furaldehydu w organizmie wynosił  $2 \div 2,5 \text{ h}$ . Furyloglicyna stanowiła główny metabolit furfuralu wydalany w moczu, natomiast wolny kwas 2-furanokarboksyłowy wydalany się w ilościach śladowych (*Flek, Sedivec* 1978).

U sześciu ochotników narażonych na pary furfuralu o stężeniu  $30 \text{ mg/m}^3$  ilość głównego metabolitu, określonego jako całkowity kwas 2-furanokarboksyłowy, wydalonego w moczu była większa niż wynikająca z ilości wchłoniętego furfuralu. Nawet po odjęciu określonych uprzednio stężeń normalnych wynosiła ona około  $120 \div 130\%$  dawki, co wskazuje na możliwość wchłaniania 2-furaldehydu przez skórę w postaci par. W przypadku gdy 2-furaldehyd podawano ochotnikom wyłącznie przez maskę, pomija-

jąc wchłanianie przez skórę, 93 ÷ 100% wyliczonej dawki zostało wydalone z moczem jako całkowity kwas 2-furanokarboksylowy. Około 0,5 ÷ 5% pobranej dawki 2-furaldehydu wydaliło się w postaci kwasu 2-furanoakrylowego (Flek, Sedivec 1978). Zależność między stężeniem kwasu 2-furanokarboksylowego w moczu a stężeniem 2-furaldehydu w powietrzu była liniowa w badanym zakresie stężeń 7 ÷ 30 mg/m<sup>3</sup>.

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat mechanizmu toksycznego działania 2-furaldehydu.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania łącznego 2-furaldehydu.

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane dotyczące narażenia zawodowego ludzi są rozbieżne. W badaniach NIOSH (Apol, Lucas 1975) opisano występowanie przypadków podrażnienia oczu i górnych dróg oddechowych u ludzi zatrudnionych przy operacjach szlifierskich narażonych na pary 2-furaldehydu o stężeniach 20 ÷ 64 mg/m<sup>3</sup> (5 ÷ 16 ppm). Pracownicy narażeni na pary 2-furaldehydu o stężeniu 7 ÷ 53 mg/m<sup>3</sup> (1,9 ÷ 14 ppm) skarżyli się na: bóle głowy, drapanie w gardle, zaczerwienienie i łzawienie oczu (Korenman, Resnik 1930). Z drugiej strony badani pracownicy odlewni narażeni przez 5 lat na pary furaldehydu o średnim stężeniu 36,2 ÷ 41,7 mg/m<sup>3</sup> nie zgłaszali takich dolegliwości (Pantucek i in. 1981).

Zależność działania toksycznego od wielkości narażenia u zwierząt przedstawiono w tabeli 6. Można zauważyć znaczną zmienność we wrażliwości poszczególnych gatunków na działanie 2-furaldehydu:

- wartość NOAEL dla miejscowego działania drażniącego 2-furaldehydu wyznaczono dla szczura na poziomie około 4 razy niższym niż dla chomika – odpowiednio 20 mg/m<sup>3</sup> (po 28-dniowym narażeniu) i 80 mg/m<sup>3</sup> (w czasie 13 tygodni narażenia), a efektem krytycznym były zmiany w nabłonku nosa
- po narażeniu na 2-furaldehyd o stężeniu 80 mg/m<sup>3</sup> wyznaczonym jako wartość NOAEL dla chomika u szczura stwierdzono zaburzenia oddychania
- wartość RD<sub>50</sub> dla myszy uzyskana w wyniku 10 min eksperymentu wynosi 917,9 ÷ 1126 mg/m<sup>3</sup>, podczas gdy inhalacja par 2-furaldehydu o stężeniu 1040 mg/m<sup>3</sup> spowodowała padnięcie szczurów (ACGIH 2005)
- wartość NOAEL dla działania układowego po narażeniu inhalacyjnym dla szczura wynosi 320 mg/m<sup>3</sup> (Arts i in. 2004).
- nie obserwowano szkodliwych objawów narażenia u szczurów oraz wpływu narażenia na spożycie paszy i masę ciała zwierząt po podaniu dożołądkowym 2-furaldehydu.

Wartość NOAEL dla działania hepatotoksycznego wynosi 60 mg/kg/dzień (Jonker 2000b). Wyznaczona w innym badaniu wartość NOAEL po podaniu dożołądkowym dla szczura wynosi 96 mg/kg/dzień (Arts i in. 2004). W badaniach NTP (1990) cytoplazmatyczną wakuolizację hepatocytów obserwowano u szczurów po dawce 11 mg/kg.

**Tabela 6.**

**Zależność dawka-skutek po podaniu 2-furaldehydu zwierzętom**

Rodzaj badania	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL	Skutki	Piśmiennictwo
Badania toksyczności dożołądkowej				
Przedłużone, mysz (5 dni/tydzień, 12 dawek ponad 16 dni, dożołądkowo; stężenia: 25; 50; 100; 200 i 400 mg/kg m.c.)	200 mg/kg m.c.	400 mg/kg m.c.	padnięcia zwierząt	NTP 1990
Przedłużone, szczur (14 dni, w paszy; stężenia: 30; 60; 90; 120 lub 180 mg/kg m.c.)	120 mg/kg m.c.	180 mg/kg m.c.	zmniejszenie aktywności ALAT u samic i odpowiadający temu wzrost masy wątroby	<i>Jonker 2000a</i>
Przedłużone, szczur (5 dni/tydzień, 12 dawek ponad 16 dni, dożołądkowo; stężenia: 15; 30; 60; 120 i 240 mg/kg m.c.)	120 mg/kg m.c.	240 mg/kg m.c.	zwiększona liczba padnięć zwierząt, zaburzenia oddychania	NTP 1990
Przedłużone, szczur (7 dni/tydzień, 4 tygodnie, dożołądkowo; 6, 12, 24, 48, 96 i 192 (największa dawka została zmniejszona podczas trwania eksperymentu do 120 mg/kg m.c.)	96 mg/kg m.c.	192 (120) m.c.	zwiększona liczba padnięć u samic, wzrost masy wątroby	<i>Appel 2001</i>
Podprzewlekłe, mysz (13 tygodni, 5 dni/tydzień, dożołądkowo; stężenia: 75; 150; 300; 600 i 1200 mg/kg m.c.)	75 mg/kg m.c.	150 mg/kg m.c.	zmniejszenie masy ciała, zmiany histopatologiczne w wątrobie	NTP 1990
Podprzewlekłe, szczur (13 tygodni, z paszą; stężenia: 30; 60; 90 i 180 mg/kg/m.c.)	53 mg/kg m.c.	82 mg/kg m.c.	zmiany mikroskopowe w wątrobie i niewielkie zmiany we krwi (samce)	<i>Jonker 2000b</i>
Podprzewlekłe, szczur (13 tygodni, 5 dni/tydzień, dożołądkowo; stężenia: 11; 22; 45; 90 i 180 mg/kg m.c.)	< 11 mg/kg m.c.	11 mg/kg m.c.	cytoplazmatyczna wakuolizacja hepatocytów	NTP 1990
Badania toksyczności inhalacyjnej				
Przedłużone, chomik (13 tygodni 6 h/dzień 5 dni/tydzień; stężenia: 80; 460 i 2208 mg/m <sup>3</sup> )	80 mg/m <sup>3</sup> (działanie miejscowe) 460 mg/m <sup>3</sup> (działanie układowe)	460 mg/m <sup>3</sup> 2208 mg/m <sup>3</sup>	atrofia i hiperplazja nabłonka węchowego zmniejszenie masy ciała	<i>Feron i in. 1979</i>
Przedłużone, szczur (4 tygodnie, 5 dni/tydzień; stężenia: 20; 40; 80; 160; 320 640 i 1280 mg/m <sup>3</sup> (6 h) oraz 160; 320; 640; 1280 mg/m <sup>3</sup> , 3h	< 20 mg/m <sup>3</sup> (działanie miejscowe) 320 mg/m <sup>3</sup> (działanie układowe)	680 mg/m <sup>3</sup>	meta- i hiperplazja w nabłonku nosa	<i>Arts i in. 2004</i>



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

### Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce ustalono dla 2-furaldehydu wartość NDS równą 10 mg/m<sup>3</sup> oraz wartość NDSCh równą 40 mg/m<sup>3</sup>.

W światowych wykazach normatywów higienicznych w większości państw dopuszczalne stężenia ustalono na poziomie 8 ÷ 20 mg/m<sup>3</sup>. Wartości normatywów higienicznych 2-furaldehydu przedstawiono w tabeli 7.

**Tabela 7.**

**Wartości normatywów higienicznych ustalone dla 2-furaldehydu** (RTECS 2005; ACGIH 2005; MAK 2006; INRS 1986; DECOS 1996; Rozporządzenie ...2002)

Państwo/organizacja/institucja	Wartości NDS, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Wartości NDSCh, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Uwagi
Austria	20 (5)	–	Skin
Dania	7,9 (2)	–	Skin
Francja (2006)	–	8 (2)	–
Niemcy	–	–	3B
Polska (2002)	10	40	Skin
Szwecja (2005)	8 (2)	20 (5)	Skin
Wielka Brytania (2005)	8 (2)	20 (5)	Skin
USA:		–	–
– NIOSH	–	–	–
– ACGIH (1987 wer. 1996)	7,9 (2)	–	Skin A3 DSB: całkowity kwas 2-furanokar- boksylowy w mo- czu: 200 mg/g kreatyniny
– OSHA	20 (5)	–	Skin
Unia Europejska	–	–	

Objaśnienia: A3 – czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu na ludzi; Skin – substancja wchłania się przez skórę; 3B – substancje, w przypadku których badania w warunkach in vitro i badania na zwierzętach dostarczyły dowodów ich działania rakotwórczego, jednak uzyskane dowody są niewystarczające do zaklasyfikowania tych substancji do jednej z pozostałych kategorii. Przed podjęciem ostatecznej decyzji są konieczne dodatkowe badania. Wartość MAK lub BAT może być określona przy założeniu, że nie wykryto żadnego działania genotoksycznego tych substancji; Sk – substancja wchłaniająca się przez skórę (Czynniki... 2005).

Podstawą ustalenia przez ACGIH wartości TLV 7,9 mg/m<sup>3</sup> (2 ppm) były wyniki badań NIOSH (1975), które wskazywały, że furfural o stężeniu 5 ppm powoduje znaczące podrażnienie oczu i dróg oddechowych (ACGIH 2005). Na podstawie danych z badania na ochotnikach około 27 mg ciekłego 2-furaldehydu zostało wchłonięte przez skórę dłoni w ciągu 15 min, co odpowiada inhalacyjnemu narażeniu na około 12 ÷ 20 mg/m<sup>3</sup>

związku przez 8 h. W ACGIH zalecono stosowanie notacji o wchłanianiu związku przez skórę. Obecna wartość 2-furaldehydu obowiązuje od 1987 r. i była ostatnio weryfikowana w 1996 r.

W ACGIH rekomendowano wartość BEI na poziomie 200 mg kwasu 2-furano-karboksyłowego/g kreatyniny w moczu pobranym pod koniec zmiany roboczej. Wartość tę zaproponowano na podstawie wyniku badania na ochotnikach (*Flek, Sedivec 1978*), stanowi ona ustalony przez ACGIH odpowiednik normatywu higienicznego, tj. 7,9 mg/m<sup>3</sup> (2 ppm).

### Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Do wyliczenia wartości NDS przyjęto wyniki podprzewlekłego eksperymentu na chomikach narażanych drogą oddechową na 2-furaldehyd o stężeniach: 80; 460; 2208 mg/m<sup>3</sup> (6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 13 tygodni), (*Feron i in. 1979*). Za efekt krytyczny uznano podrażnienie błon śluzowych dróg oddechowych. Ze względu na dużą rozpiętość stosowanych w badaniu stężeń 2-furaldehydu przyjęto do wyliczenia wartości NDS wartość LOAEL dla działania drażniącego na poziomie 460 mg/m<sup>3</sup>. Przyjmując odpowiednie współczynniki niepewności, obliczono wartość NDS 2-furaldehydu na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \text{NOAEL} / U_F$$
$$\text{NDS} = \frac{460 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2} = 14,3 \text{ mg/m}^3,$$

w którym:

$U_F$  – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników:

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

Postanowiono nie zmieniać obowiązującej wartości NDS 2-furaldehydu i pozostawić ją na poziomie 10 mg/m<sup>3</sup>. Obliczona wartość NDS stanowi 1/100 wartości RD<sub>50</sub> wyznaczonej w eksperymencie na myszach.

Ze względu na działanie drażniące związku proponuje się ustalenie mniejszej wartości NDSCh 2-furaldehydu od obowiązującej.

Do wyprowadzenia nowej wartości NDSCh przyjęto równanie:

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

w którym:

- $u(P) = 1,53$  współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
- $Sg$  – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach 1,5 ÷ 2)

– log  $S_g$  – w granicach  $0,18 \div 0,3$ .

Podstawiając wartości do wzoru, otrzymujemy wartość NDSCh:

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS}$$
$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot 10 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 10 \text{ mg/m}^3 = 18,6 \text{ mg/m}^3 \div 28,9 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie stężenia  $25 \text{ mg/m}^3$  2-furaldehydu za wartość NDSCh związku.

Jednocześnie proponuje się oznakowanie normatywu w wykazie NDS literami „Sk” informującymi, że substancja wchłania się przez skórę. Wchłanianie par 2-furaldehydu przez skórę stanowi  $20 \div 30\%$  dawki wchłoniętej przez płuca. Wchłanianie ciekłego 2-furaldehydu przez skórę wynosi  $0,2 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$  (Flek, Sedivec 1978). Fakt, że skóra stanowi istotną drogę narażenia został potwierdzony także wynikami badań nad metabolizmem 2-furaldehydu oraz w badaniach na ochotnikach. W Unii Europejskiej 2-furaldehyd został zaklasyfikowany jako związek szkodliwy w kontakcie ze skórą.

Kwas 2-furanokarboksylowy jest naturalnym składnikiem moczu. W zależności od diety jego stężenie wynosi  $3 \div 60 \text{ mg/g}$  kreatyniny. Pomiar całkowitego stężenia kwasu 2-furanokarboksylowego w moczu zebranego pod koniec zmiany roboczej zaleca się do monitorowania biologicznego narażenia na furfural. Obliczono, że narażeniu na 2-furaldehyd o stężeniu  $10 \text{ mg/m}^3$  odpowiada wydalanie z moczem kwasu 2-furanokarboksylowego o stężeniu  $250 \text{ mg/g}$  kreatyniny.

## **ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE 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, spojówki i skórę.  
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarza spirometria.

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę, w zależności od wskazań badanie laryngologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarza spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co  $2 \div 3$  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, spojówki i skórę, w zależności od wskazań badanie laryngologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarza spirometria.

### **Narządy (układy) krytyczne**

Błony śluzowe górnych dróg oddechowych, spojówki oraz skóra.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu oraz przewlekłe stany zapalne skóry.

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 (2005) Documentation. Furfural [komputerowa baza danych].

*Appel M.J.* (2001) Sub-acute (28-day) oral toxicity study with furfural in rats. TNO report V3155, TNO Nutrition and Food Research, Zeist, The Netherlands [cyt. za Risk... 2004].

*Apol A.G., Lucas J.B.* (1975) Health hazard evaluation: Pacific Grinding Wheel Co. Marysville, WA. HHE #73-18-171; NTIS Pub. No. 246-444. Springfield, US National Technical Information Service, VA [cyt. za ACGIH 2005].

*Arts J.H.* i in. (2004) Subacute (28-day) toxicity of furfural in Fischer 344 rats: a comparison of the oral and inhalation route. Food. Chem. Toxicol. 42(9), 1389–99.

*Bugyi B., Lepold J.* (1949) Intoxication with furfural. Napegeazsegugy 30, 229 [Abstrakt: Ind. Hyg. Foundation 60, 23 (1952)].

*Cakrtova E., Flek J.* (1981) The evaluation of the level of exposure to fural by means of biological exposure tests. Pracov. Lek. 33, 316–318.

*Castellino N.* i in. (1963) Experimental research on toxicity of furfural. Archives on Environmental Health 7, 574–582.

ChemIDplus Advanced (2005) [komputerowa baza danych: [www.imp.lodz.pl](http://www.imp.lodz.pl)].

- Chengelis C.P.* (1997) A 28-day repeated dose oral toxicity study of furfural in rats. Ashland, WIL Research Laboratories, Inc., Project number WIL-12367 [cyt. za Risk... 2004].
- Czynniki szkodliwe w środowisku pracy. Wartości dopuszczalne (2005) [Red.] D. Augustyńska, M. Pośniak. Warszawa, CIOP-PIB.
- Dawydzik L.* i in. (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez Inspekcję Sanitarną zakładach pracy w 2001. Sprawozdanie z realizacji umowy nr IMP-6/01. Łódź, IMP.
- DECOS (1996) Health Council of the Netherlands [cyt. za Risk... 2004].
- Dillon D.M.* i in. (1992) Detection of mutagenicity in *Salmonella* of some aldehydes and peroxides. Environ. Mol. Mutagen. 19 (suppl. 20), 15 [cyt. za IARC 1995].
- Feron V.* i in. (1979) Repeated exposure to furfural vapour: 13 week study in Syrian golden hamsters. Zentralblatt fuer Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, Abteilung 1, Originale, Reihe B. 168, 442–451.
- Feron V., Kruysse A.* (1978) Effects of exposure to furfural vapour in hamsters simultaneously treated with benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. Toxicology 11, 127–144.
- Feron V.* (1972) Respiratory tract tumors in hamsters after intracheal instillations of benzo(a)pyrene alone and with furfural. Cancer Research 32, 28–38.
- Fleck J., Sedivec V.* (1978) The absorption, metabolism and excretion of furfural in man. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 41, 159–168.
- Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O.* (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. Am. J. Ind. Med. 17, 617–635.
- Fleck J., Sedivec V.* (1976) Furoylglycine and total pyromucic acid in urine of persons exposed to furfural. Collection Czechoslov. Chem. Commun. 41, 732–737.
- Fleck J., Sedivec V.* (1978) Biological monitoring of persons exposed to furfural vapors. Int. Arch. Occup. Environ. Health 42, 41–49.
- Gardner H.A.* (1925) Physiological effects of vapors from a few solvents used in paints, varnishes, and lacquers. Paint and Mfgs. Assoc. of U.S. No 250, 89-97. Silver Spring MD [cyt. za ACGIH 2005].
- Gomez-Arroyo S., Souza V.S.* (1985) In vitro and occupational induction of sister chromatid exchanges in human lymphocytes with furfuryl alcohol and furfural. Mutat. Res. 156, 233–238.
- Gupta G.* i in. (1991) Inhalation toxicology of furfural vapours an assessment of biochemical response in rat lungs. J. Appl. Toxicol. 11, 343–347.
- Hadi S.M., Uddin S., Rehman A.* (1989) Specificity of the interaction of furfural with DNA. Mutat. Res. 225, 101–106.
- HEDSET (1997) Existing Substances Regulation (<http://jecb.rc.it>) [komputerowa baza danych].
- HSDB (2005) [komputerowa baza danych].
- IARC (1995) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Vol. 63, Lyon 409–429.
- INRS (1986) Cah. Not. Doc. 125, 556.
- IPCS (2000) International Programme on CHEMICAL Safety. No 21. 2-Furaldehyde. Genewa, WHO.
- Jonker D.* (2000a) Dose-range finding study (14-day) with micro-encapsulated furfural in F344 rats. Unpublished TNO report V98.1173, TNO Zeist, The Netherlands [cyt. za Risk... 2004].

- Jonker D.* (2000b) Sub-chronic (13 week) oral toxicity study in rats with micro-encapsulated furfural. Unpublished TNO report V99. 520, TNO Zeist, The Netherlands [cyt. za Risk... 2004].
- Kemka R., Klucik I.* (1962) A proposed exposure test for furfural based on the estimation of furoylglycine as a furfural metabolite in the urine. *Pracov. Lek.* 14, 331–337.
- Korenman I.M., Resnik I.B.* (1930) Furfural as an industrial poison and its determination in the air. *Arch. Hyg.* 104, 344–357 [in German].
- Loquet C., Toussaint G., LeTalaer J.Y.* (1981) Studies of mutagenic constituents of apple brandy and various alcoholic beverages collected in western France, a high incidence area for oesophageal cancer. *Mutat. Res.* 88, 155–164.
- MAK (2005) List of MAK and BAT Values. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Report Nr 42. Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGAA 2006.
- McGregor D.B.* i in. (1988) Response of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 11, 91–118.
- Mishra A.* i in. (1991) Pathological and biochemical alterations induced by inhalation of furfural vapour in rat lung. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 47, 668–674.
- Miyakama Y.* i in. (1991) Irritating activity of eight pyrolysates of carbohydrates in a two stage mouse skin tumorigenesis model. *Carcinogenesis* 12, 1169–1173.
- Nakamura S.I.* i in. (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002; examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.* 191, 239–246.
- Nemec A.* (1997a) Dose-range finding developmental toxicity study of furfural in rats. Ashland, WIL Research Laboratories Inc., Laboratory Study number WIL-12377 [cyt. za Risk... 2004].
- Nemec A.* (1997b) Developmental toxicity study of furfural in rats. Ashland, WIL Research Laboratories, Inc., Laboratory Study number WIL-12378 [cyt. za Risk... 2004].
- NIOSH (1995) Health hazard evaluation. Cincinnati, Report HETA 95-0147-2542-North American Refractories Company.
- Nishi Y., Miyakawa Y., Kato K.* (1989) Chromosome aberrations induced by pyrolysates of carbohydrates in Chinese hamster V79 cells. *Mutat. Res.* 227, 117–123.
- Nomie A.A.* i in. (1992) Comparative metabolism and disposition of furfural and furfuryl alcohol in rats. *Drug-Metab-Dispos.* V. 20, ISS 2.
- NTP (1990) Toxicology and carcinogenesis studies of furfural (CAS NO. 98-01-1) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage studies). National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services. Technical Report No. 382.
- Pantucek M.B.* i in. (1981) The use of furfural in the foundry from the standpoint of industrial medicine. *Pracov. Lek.* 33, 132–134.
- Pawłowicz A.* i in. (1984) *Med. Pr.* 35 (1), 39–45.
- Parkash M.K., Caldwell J.* (1994) Metabolism and excretion of [14C]furfural in the rat and mouse. *Ford. Chem. Toxicol.* 32, ISS 10, 887–95.
- Risk Assessment (2004) Furfural. Draft of October 2004. Chemical Substances Bureau. The Netherlands.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DZU nr 217, poz. 1833 ze zm.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.

RTECS (2005) [komputerowa baza danych].

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

*Stich H.F.* i in. (1981) Clastogenicity of furans found in food. *Cancer Lett.* 13, 89–95.

*Uddin S.* (1993) Effect of furfural on the secondary structure of DNA. *Med. Sci. Res.* 21, 545–546.

*Uddin S., Rahman H., Hadi S.M.* (1991) Reaction of furfural and methylfurfural with DNA. Use of single-strand specific nucleases. *Food. Chem. Toxicol.* 29, 719–721.

*Woods L., Seevers M.* (1956) Toxicity of furfural. Unpublished report. University of Michigan Medical School. Ann. Arbor. MI.

*Zdzienicka M.* i in. (1978) Mutagenic activity of furfural in *Salmonella typhimurium* TA100. *Mutat. Res.* 58, 205–209.

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

## 2-Furaldehyde

### A b s t r a c t

2-Furaldehyde is a colorless, oily liquid that turns reddish brown on exposure to light and air. Its odor is close to like that of benzaldehyde. It has had a wide variety of uses, such as a solvent, an ingredient of phenolic resins, a chemical intermediate, weed killer, fungicide, and flavoring agent. 2-Furaldehyde is used in solvent extraction processes in the petroleum refining industry. Furfural is an irritant of the eyes, mucous membranes, and skin. Irritation of eye and respiratory tract in human organism during occupational exposure to furfural vapor has been found in concentrations ranging  $20 \div 64 \text{ mg/m}^3$ . Workers noted frequent nasal irritation as evidenced by stuffiness, dryness, or soreness, and occasional bloody nasal discharge, dryness of the mouth or throat. Furfural has a rather high acute toxicity in animals. The U.S. National Toxicology Program conducted a 2-year gavage study of furfural in which Fischer-344 male and female rats had received daily doses of 0, 30, or 60 mg/kg and B6C3F1 male and female mice received daily doses of 0, 50, 100, or 175 mg/kg. There was clear evidence of carcinogenic activity in male mice, some evidence of carcinogenic activity in female mice and male rats, and no evidence of carcinogenic activity of furfural in female rats. IARC has been classified 2-furaldehyde to group 3 as unclassifiable as to carcinogenicity in humans. In the European Union 2-furaldehyde has been classified as the substance which cause concern for human owing to possible carcinogenic effects but in respect of which the available information is not adequate for making a satisfactory assessment (category 3). Furfural was positive for the induction of chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary cells.

In the inhalation subchronic study on hamsters the concentration  $80 \text{ mg/m}^3$  was identified as the non-observed-adverse-effect level (NOAEL). The critical effect is irritation and the target organ is mucous membrane of the nose. Based on this data the Expert Group of Chemical Agent established the 8-hour TWA value of  $10 \text{ mg/m}^3$ , and the STEL value of  $25 \text{ mg/m}^3$ . Furfural is a substance for which biological exposure indices (BEIs) have been recommended: 250 mg 2-furanocarboxylic acid/g creatinine in urine collected in the end of the shift.