

dr hab. ANDRZEJ SAPOTA, prof. AM  
Akademia Medyczna  
90-419 Łódź  
al. T. Kościuszki 4

# Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (substancje smołowe rozpuszczalne w cykloheksanie)

## Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego\*

NDS: 0,002 mg/m<sup>3</sup> jako suma iloczynów stężeń  
9 rakotwórczych WWA i ich współczynników rakotwórczości  
NDSch: –  
DSB: –  
Rc – czynnik rakotwórczy dla ludzi

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 14.10.1998  
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 15.12.1998

W latach 1980 i 1984 eksperci z EPA za decydujący dla ustalenia wielkości ryzyka nowotworowego w odniesieniu do WWA uznali podział tych związków na rakotwórcze i nierakotwórcze. Podjęto próbę zastosowania do całej klasy WWA wartości SF wyznaczonego dla benzo(a)pirenu. W przeszłości podobny sposób postępowania przyjęto w celu obliczenia ryzyka związanego z narażeniem na PCDD i PCDF. W koncepcji tej założono, że B(a)P jest związkiem wzorcowym, a siła działania rakotwórczego (nazwana względnym współczynnikiem kancerogenności – WWK) innych związków obliczana jest w stosunku do B(a)P. Wartość WWK równa 0 oznacza brak aktywności rakotwórczej związku. Rozwinięcie tej koncepcji i zastosowanie odpowiedniego modelu matematycznego do obliczenia WWK na podstawie dostępnych wyników badań przeprowadzili Nisbet i LaGoy (1992). Tylko dibenzo(a,h)antracen ma wartość WWK większą od jedności. Wartości WWK dla 4 związków rakotwórczych z grupy WWA wynosiły 0,1; dla trzech innych 0,01; WWK dla pozostałych związków wynosi 0,001.

Nisbet i LaGoy analizując wyniki badań Pfeiffera (1977) zastosowali wyznaczone przez siebie wartości WWK do obliczenia oczekiwanej liczby przypadków nowotworów. Stwierdzili, że szczególnie w zakresie niskich dawek liczba oczekiwanych przypadków nowotworów była zgodna z tymi, jakie uzyskano w warunkach doświadczalnych.

Liczne badania epidemiologiczne wykonane u pracowników narażonych na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA), w tym również benzo(a)piren, wykazały wyraźną zależność między narażeniem na te mieszaniny i wzrostem ryzyka powstawania nowotworów. W środowisku pracy WWA występują w powietrzu w postaci par lub aerozoli. Znajdujące się w powietrzu WWA najczęściej osadzone są na pyłe.

---

\* Wartości normatywu obowiązują zgodnie z rozporządzenia ministra pracy i polityki społecznej z dnia 2 stycznia 2001 r. DzU nr 4, poz. 36.

Metoda oznaczania stężenia WWA w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2000, nr 3(25).

W celu ustalenia wartości NDS postanowiono uwzględnić 9 związków z grupy WWA o działaniu rakotwórczym, biorąc pod uwagę ich siłę działania. W tym celu wprowadzono pojęcie równoważnika kancerogenności ( $A$ ), obliczonego ze wzoru:

$$A = \sum_{i=1}^4 A_i = k_1 C_1 + k_2 C_2 + k_3 \sum_{i=3}^6 C_i + k_4 \sum_{i=7}^9 C_i$$

Wartości współczynników siły działania kancerogennego ( $k$ ) dla 9 WWA podano w tabeli. Natomiast  $C_1 \div C_9$  wyrażają stężenia poszczególnych WWA, uzyskane z pomiarów.

Przyjęto wartość NDS równą  $0,002 \text{ mg/m}^3$ , czyli taką, jaką przyjęto w Polsce dla benzo(a)pirenu. Wartość  $A \leq 0,002 \text{ mg/m}^3$  powinna zabezpieczyć przed dodatkowym ryzykiem powstawania nowotworów.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA) stanowią liczną grupę związków o budowie pierścieniowej, charakteryzujących się zbliżonymi własnościami fizykochemicznymi.

W stanie czystym WWA występują w postaci bezbarwnych, białych, jasnożółtych lub jasnozielonych kryształów. Związki te słabo rozpuszczają się w wodzie, znacznie lepiej w rozpuszczalnikach organicznych. Wiele spośród nich wykazuje zjawisko fluorescencji, co wykorzystywane jest przy ich ilościowym oznaczaniu (*Brzeźnicki, Jakubowski, 1993; Brzeźnicki, Jakubowski, Czernski, 1997; Toxicological Profile..., 1995*).

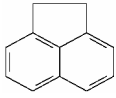
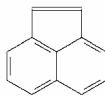
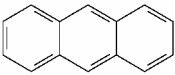
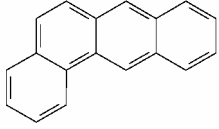
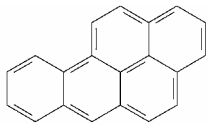
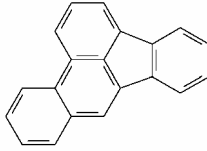
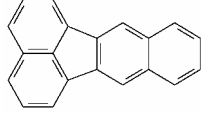
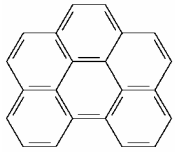
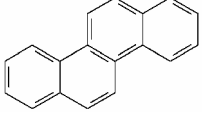
Znanych jest ponad 100 różnych WWA. Najczęściej w środowisku występuje 17 WWA (ACGIH, 1998; IARC, 1983; *Obiedziński, 1985; Substancje rakotwórcze..., 1987; Toxicological Profile..., 1995*). Ich właściwości fizykochemiczne przedstawiono w tabelach 1 i 2.

WWA są śladowymi składnikami pewnych naturalnych kopalin, powstają w procesach pirolizy substancji organicznych zachodzącej w wielu procesach przemysłowych, a także w warunkach niepełnego ich spalania. Stąd wynika wszechobecność WWA w środowisku człowieka (ACGIH, 1998; IARC, 1983; NRC, 1983; *Obiedziński, 1985; Substancje rakotwórcze..., 1987; Toxicological Profile..., 1995*). Dość powszechnie występują w niektórych surowcach przemysłowych i ich produktach. Należą do nich np. smoła węglowa, pak węglowy, oleje mineralne, smoła pogazowa, asfalty, sadze i olej kreozotowy (IARC, 1983; NRC, 1983; *Substancje rakotwórcze..., 1987; Toxicological Profile..., 1995*).

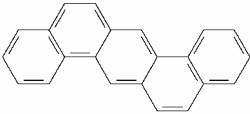
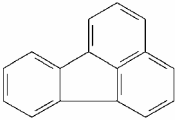
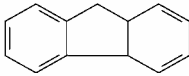
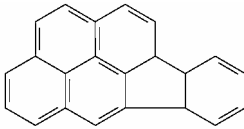
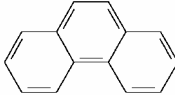
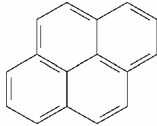
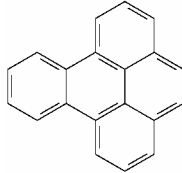
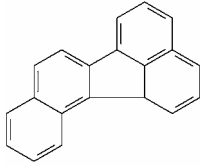
Większość WWA występuje w powietrzu w postaci par lub aerozoli. WWA znajdujące się w powietrzu osadzone są na pyłe o równoważnej średnicy ziarna, wynoszącej około  $0,5 \text{ nm}$ . W celu uwolnienia ich z pyłu zebrane próby poddawane są ekstrakcji benzenem, cykloheksanem lub innym rozpuszczalnikiem. Stężenie frakcji rozpuszczalnych w cykloheksanie lub benzenie (nazywanych również substancjami smołowymi, smolistymi lub frakcją benzenową/cykloheksanową) jest, oprócz stężeń pyłu i poszczególnych WWA, parametrem charakteryzującym stopień zanieczyszczenia powietrza. WWA występują także w olejach, asfaltach, smołach i ich pochodnych oraz w sadzy (*Braszczyńska, Osińska, Linscheid, 1981; Dutkiewicz, Ryborz, Masłowski, 1983; Gromiec, Krajewski, Barański, 1981; Hattemer-Frey, Travis, 1991; IARC, 1989; Knecht, Blom-Audorff, Woitowitz, 1989; Obiedziński, 1985; Raat, Kooijman, Gielen, 1987*).

**Tabela 1.**

**Wybrane wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (IARC, 1983; Shmahl, Schmidt, Habs, 1977; Toxicological Profile..., 1995)**

Nazwa związku	Synonimy	Wzór sumaryczny	Wzór strukturalny	Nr w rejestrze CAS
Acenaftalen	1,2-dihydroacenaftalen, 1,8-dihydroacenaftin, 1,8-etylenonaftalen, 1,8-dihydroacenaftylen	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub>		83-32-9
Acenaften	cyklopenta(d,e)naftalen	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub>		208-96-8
Antracen	antracyn; olej zielony; paranaftalen; tetra; oliwa NZG; olej antracenyowy	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub>		120-12-7
Benzo(a)antracen	benz(a)antracen; 1,2-benz-antracen; benzo(a)fenantren; 2,3-benzofenantren; tetrafen; BA	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub>		56-55-3
Benzo(a)piren	benz(d,e,f)chryzen; 2,4-benzpiren; B(a)P; BP	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub>		50-32-8
Benzo(b)fluoranten	3,4-benzo(e)acefenantrylen; 2,3-benzfluoranten; 3,4-benzfluoranten; 2,3-benzofluoranten; 3,4-benzofluoranten; benzo(e)fluoranten; B(e)f	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub>		205-99-2
Benzo(k)fluoranten	8,9-benzfluoranten; 8,9-benzofluoranten; di-benzo(b,j,k)fluoren; 11,12-benzofluoranten; 1,3,1,8-binaftylen	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub>		207-24-2
Benzo-(g,h,i)perylene	1,12-benzoperylen	C <sub>22</sub> H <sub>12</sub>		191-24-2
Chryzen	1,2-benzofenantren; benzo(a)fenantren; 1,2-benzfenantren; benz(a)fenantren; 1,2,5,6-dibenzonaftalen	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub>		218-01-9

cd. tab. 1

Nazwa związku	Synonimy	Wzór sumaryczny	Wzór strukturalny	Nr w rejestrze CAS
Dibenzo(a,h)-antracen	1,2,5,6-dibenzo(a,h)antracen; dibenzo(a,h)antracen; DB(a,h)A; DBA; 1,2,4,6-dibenz(a,h)-antracen	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub>		53-70-3
Fluoranten	1,2-(1,8-naftylo)benzen; 1,2-benzacenaftylen; 1,2-(1,8-naftalenodiylo)-benzen; benzo(i,j)fluoren	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub>		206-44-0
Fluoren	orto-bifenylenometan; difenylenometan; 2,2-metylenobifenyl; 2,3-benziden	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub>		86-73-7
Indeno(1,2,3-c,d)piren	IP; orto-fenylenopiren; 1,10-(orto-fenyleno)piren; 1,10-(12-fenyleno)piren; 2,3-orto-fenylenopiren	C <sub>22</sub> H <sub>12</sub>		193-39-5
Fenantren	fenantrin	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub>		85-01-8
Piren	benzo(d,e,f)fenantren; beta-piren	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub>		129-00-00
Benzo(e)piren	1,2-benzopiren; 4,5-benzopiren; B(e)P	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub>		192-97-2
Benzo(j)fluoranten	10,11-benzofluoranten; benzo-12,13-fluoranten; dibenzo(a,j,k)fluoren; 7,8-benzofluoranten; B(j)F	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub>		205-82-3

### Zastosowanie, narażenie zawodowe

WWA jako czyste substancje chemiczne wykorzystywane są głównie w badaniach naukowych oraz w niewielkim stopniu do produkcji leków, farb, tworzyw sztucznych lub pestycydów.

Liczba osób narażonych w Polsce na WWA jest trudna do oszacowania. Wynika to z mnogości procesów będących źródłem tych związków oraz zmian strukturalnych zachodzących w przemyśle, a polegającymi między innymi na likwidacji niektórych zakładów pracy, zwłaszcza w przemyśle ciężkim (ACGIH, 1998; Brzeźnicki, 1995; Complex..., 1990;

*Dutkiewicz, Ryborz, Masłowski, 1983; Gromiec, Krajewski, Barański, 1981; Hattemer-Frey, Travis, 1991; IARC, 1983, 1989; Jongeneelen i in., 1988, 1990; Knecht, Blom-Audorff, Woitowitz, 1989; Lipniak, Jawie, 1988; NRC, 1983; Ny i in., 1993; Sama i in., 1990; NRC, 1983; Substancje rakotwórcze..., 1987; Toxicological Profile..., 1995).*

Wiadomo, że WWA występują w następujących gałęziach przemysłu oraz procesach produkcyjnych: koksownictwie, produkcji sadzy technicznej, gazowaniu paliw stałych, odgazowaniu węgla, hutnictwie żelaza, hutnictwie aluminium, odlewnictwie, przemyśle gumowym oraz w niektórych gałęziach przemysłu petrochemicznego. W Polsce w gospodarce narodowej narażenie na WWA w 1986 r. oceniono na około 30 tys. osób.

Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne należą do głównej grupy związków chemicznych odpowiedzialnych za zanieczyszczenie środowiska. Ich źródłem są procesy spalania różnego rodzaju paliw do silników, ogrzewania mieszkań lub przygotowywania żywności. Istotny udział w tworzeniu WWA mają również niektóre procesy przemysłowe (np. produkcja koksu, aluminium lub przeróbka smoły węglowej) oraz naturalne czynniki, takie jak wybuch wulkanów czy wielkie pożary lasów. Dodatkowym źródłem emisji tych związków i narażenia na nie jest palenie tytoniu.

WWA nie występują w środowisku w postaci pojedynczych związków – zawsze tworzą mieszaniny wieloskładnikowe. Skład ilościowy i jakościowy tych mieszanin zależy od rodzaju materiału spalanego oraz warunków, w jakich zachodzi proces spalania (*Baszczyńska, Osińska, Linscheid, 1981; Buckley, Lioy, 1992; Dutkiewicz, Ryborz, Masłowski, 1983; Gromiec, Krajewski, Barański, 1981; Hattemer-Frey, Travis, 1991; IARC, 1989; Jongeneelen, Van Rooij, 1993; Knecht, Blom-Audorff, Woitowitz, 1989; Pott, Heinrich, 1990; Raat, Kooijaman, Gielen, 1987; Shmahl, Schmidt, Habs, 1977*). Zawartość WWA w sadzach piecowych oraz kilku gatunkach papierosów przedstawiono w tabelach 3 i 4.

**Tabela 3.**

**Zawartość WWA w sadzach piecowych po 150÷200-godzinnej ekstrakcji benzenem**  
(*Toxicological Profile..., 1995*)

Nazwa związku	Zawartość, mg/kg sadzy	Nazwa związku	Zawartość, mg/kg sadzy
Antracen	< 0,5÷108	Cyklopenta(c,d)piren	<0,5÷264
Benzakrydyna	<0,5	Dimetylocyklopentapiren i/lub dimetylobenzofluoranten	2÷57
Benzo(d,e,f)dibenzotiofen + benzo(e)acenaftylen	<0,5	Fenantren i antracen	<0,5÷5
Benzofluoreny (łącznie)	0,5÷17	Fluoranten	10÷100
Benzo(g,h,i)fluoranten	20÷161	Indeno(1,2,3-c,d)piren	1÷59
Benzo(g,h,i)perylene	23÷336	Koronen	13÷366
Benzopireny (łącznie)	2÷40	Piren	46÷432

**Tabela 4.**

**Zawartość WWA w dymie niektórych papierosów produkcji krajowej i amerykańskiej oraz papierosów zawierających marihuanę**

WWA	WWA w dymie papierosów, µg/100 szt.							
	krajowych						amerykańskich	
	sport	giewont	ekstra mocne	klubowe	radomskie	długie bez filtra	inne	z marihuaną
Antracen	5,2	15,6	76,0	26,0	38,0	–	2,3	3,3
Fluoranten	10,2	18,4	36,0	20,6	32,0	–	8,3	8,9
Piren	8,1	–	–	3,3	20,0	–	6,8	6,6
Benzo-(a)antracen	3,4	0,7	11,5	0,8	2,0	–	2,6	3,3
Chryzen	9,5	3,8	4,4	2,7	3,9	–	5,1	5,5
Benzo(e)piren	1,5	1,0	3,3	1,4	2,0	–	1,3	1,8
Benzo(a)piren	2,5	1,8	4,4	2,4	2,5	3,0	1,7	2,9
Perylen	1,5	–	2,3	3,3	–	–	–	0,9
Dibenzo(a,h)-antracen	3,1	–	5,3	–	–	–	0,6 <sup>a</sup>	0,3 <sup>a</sup>
Benzo-(g,h,i)perylen	3,0	2,6	5,4	1,7	1,9	–	0,3	0,7

<sup>a</sup> – dibenzo(a,h)antracen lub dibenzo(a,c)antracen.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Działanie ostre

Brak danych.

### Działanie przewlekłe

26 pacjentom (cierpiącym na różne schorzenia skórne, takie jak: pęcherzyca zwykła, ziarniak grzybiasty, skóra pergaminowa i barwnikowa, rak podstawnokomórkowy, rak płaskokomórkowy, toczeń rumieniowaty, łuszczyca, rozmaite stadia kiły, grzybica strzygąca) nakładano na osłonięte i nie osłonięte powierzchnie skóry 1-procentowy roztwór B(a)P w benzenie. Czas narażenia nie przekraczał 4 miesięcy. Obserwowano zmiany na zdrowej skórze w następującej kolejności: rumień, pigmentacja, łuszczenie się, powstanie brodawek oraz naciekanie. Cofnęły się one całkowicie po upływie 2-3 miesięcy od ustania narażenia (*Cottini, 1939*).

### Badania epidemiologiczne

Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących narażenia na poszczególne WWA. Przeprowadzono natomiast liczne badania epidemiologiczne dotyczące narażenia różnych populacji na substancje zawierające WWA (*Bonassi, Merlo, Puntoni, 1989; Caporaso i in., 1989; Coggon i in., 1989; Collins i in., 1991; Complex..., 1990; IARC, 1983, 1989; Kubasiewicz,*

*Starzyński, 1987, 1989; Lloyd, 1971; Mazumdar i in., 1975; Moulin i in., 1990; NRC, 1983; Pierson, Koenig, 1989; Redmond, Strobino, Cypress, 1976; Research..., 1984; Shmahl, Schmidt, Habs, 1977; Sułkowski, Szeszenia-Dąbrowska, Kowalska, 1986; Szeszenia-Dąbrowska i in., 1997; Szeszenia-Dąbrowska, Strzelecka, Wilczyńska, 1991*). W wielu pracach wykazano wzrost liczby zgonów spowodowanych nowotworem płuc u pracowników narażonych na emisję dymów i pyłów z pieców węglowych, smoły do pokrywania dachów, a także u palaczy tytoniu. Większość z tych mieszanin zawiera B(a)P, chryzen, benzo(a)antracen, benzo(a)fluoranten, dibenzo(a,h)antracen i wiele innych związków z grupy WWA, a także innych kancerogenów i kokancerogenów, takich jak nitrozoaminy, smoła węglowa, pak czy kreozoty. Ocena udziału działania rakotwórczego poszczególnych WWA u ludzi narażonych na tak złożone mieszaniny jest bardzo trudna. W omówionych badaniach nie ma danych dotyczących stężeń WWA, występujących w czasie narażenia.

Badania epidemiologiczne wskazują na istnienie związku między pracą w narażeniu na WWA a zwiększoną liczbą przypadków chorób nowotworowych (*Lloy, 1971; Mazumdar i in., 1975; Redmond, Strobino, Cypress, 1976*). IARC uznał pracę w takich gałęziach przemysłu, jak: koksowniczy, stalowy, gumowy, hutnictwo aluminium, za czynnik sprzyjający powstawaniu chorób nowotworowych (IARC, 1989). W Polsce, z liczby 1042 przypadków zawodowych nowotworów zaobserwowanych u mężczyzn (średni wiek 55 lat), w latach 1971-1994, 673 nowotwory były zlokalizowane w obrębie górnych dróg oddechowych. Z tej liczby ponad 29% przypadków to nowotwory wywołane narażeniem na WWA (*Szeszenia-Dąbrowska i in., 1997*).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Dla kilku przedstawicieli WWA określono wartości  $DL_{50}$  i  $DI_{50}$  odnoszące się odpowiednio do efektu letalnego i działania drażniącego na skórę (tab. 5). W zależności od rodzaju substancji, gatunku zwierzęcia i drogi podania dawki  $DL_{50}$  wynosiły od 320 do 5000 mg/kg m.c. Wartość  $DL_{50}$  była w przypadku antracenu o rząd wielkości niższa w porównaniu z B(a)P (ACGIH, 1998; NRC, 1983; Research..., 1984; Substancje rakotwórcze..., 1987; Toxicological Profile..., 1990, 1995).

WWA wykazują toksyczność układową. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że w wyniku narażenia na te związki może dojść do selektywnego uszkodzenia niektórych narządów i układów (ACGIH, 1998; Research..., 1984; Substancje rakotwórcze..., 1987; Toxicological Profile..., 1990; *Wolff* i in., 1989;), np. do martwicy narządów, uszkodzenia układów chłonnego, krwiotwórczego lub oddechowego. U zwierząt narażonych na rakotwórcze WWA obserwowano powszechnie w błonie śluzowej tchawiczo-oskrzelowej proliferację nabłonka i hyperplazję komórek, a jednocześnie brak zmian martwiczych lub stanów zapalnych.

Uważa się, że takie tkanki i narządy, jak nabłonek, szpik kostny, jądra, tkanki układu chłonnego, są szczególnie wrażliwe na działanie WWA. Wrażliwość ta wynika prawdopodobnie z wybiórczego oddziaływania WWA na DNA komórek w fazie jego syntezy. W przypadkach jednorazowych podskórnych iniekcji ekstraktu z pyłów pobranych z powietrza oraz wyodrębnionej z ekstraktu frakcji WWA obserwowano u myszy po upływie 15 miesięcy zmiany wskazujące na uszkodzenie mięszu wątroby (IARC, 1983).

**Tabela 5.****Wartości DL<sub>50</sub> i DI<sub>50</sub> dla niektórych WWA (Toxicological Profile..., 1995)**

Gatunek zwierzęcia	Nazwa związku	Droga podania	DL <sub>50</sub> mg/kg	DI <sub>50</sub> mmol/ucho
Mysz	antracen	dootrzewnowa	430	–
Mysz	antracen	skóra (ucho)	–	6,6 · 10 <sup>-4</sup>
Mysz	benzo(a)piren	dootrzewnowa	232 (7) <sup>a</sup> 259 (4) <sup>a</sup>	–
Mysz	benzo(a)piren	skóra (ucho)	–	5,6 · 10 <sup>-5</sup>
Mysz	chryzen	dootrzewnowa	320	–
Mysz	fenantren	dootrzewnowa	700	–
Szczur	fluoranten	pokarmowa	2000	–
Królik	fluoranten	skóra	3180	–
Szczur	karbazol	pokarmowa	500	–
Szczur	karbazol	pokarmowa	5000	–
Szczur	piren	dootrzewnowa	514 (7) <sup>a</sup> 678 (4) <sup>a</sup>	–

<sup>a</sup> – liczba dni, po których padła połowa zwierząt.

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Względna siła działania mutagennego poszczególnych WWA jest zróżnicowana. Porównanie aktywności mutagennej kilkunastu WWA w stosunku do B(a)P przedstawiono w tabeli 6.

Benzo(a)piren jest kancerogenem chemicznym należącym do grupy kancerogenów pośrednich (prekancerogenów), który, aby wywołać skutek, musi ulegać metabolizmowi do aktywnej formy o właściwościach elektrofilnych, mającej zdolność tworzenia wiązań kowalencyjnych z DNA (ACGIH, 1998; Ball i in., 1989; Clonfero i in., 1990; Clonfero, Zordan, Venier, 1989; Granella, Clonfero, 1991; Lecoq i in., 1989; Lutz, Sułkowski, 1989; Motykiewicz i in., 1990; Pahlman, 1988; Raat, Kooijman, Gielen 1987; Romert i in., 1989; Sarto i in., 1989, Toxicological Profile..., 1995).

Jest on szeroko stosowany w krótkoterminowych testach mutagenności i genotoksyczności jako pozytywny czynnik kontrolny. Istnieją wystarczające dane eksperymentalne świadczące o tym, że związek ma właściwości wywoływania mutacji. B(a)P wykazał właściwości mutagenne w następujących krótkoterminowych testach mutacyjnych in vitro: bakteryjnym Amesa, naprawy DNA u bakterii, indukcji bakteriofagów, punktowej mutacji i transformacji w hodowlach komórek ssaków, wiązania DNA, naprawy DNA i aberracji chromosomowych. B(a)P był mutagenem w testach in vivo: mutacji u *Drosophila melanogaster*, a także w testach przeprowadzonych u ssaków: wymiany chromatyd siostrzanych, aberracji chromosomowych, morfologii plemników i w testach polegających na oznaczaniu wiązania z DNA. W hodowli tkanki z tchawicy szczura po ekspozycji na B(a)P stwierdzono zanik mezenchymy, stymulację replikacji komórek podstawnych i indukcję metaplazji (Adlkofer i in., 1990; Ball i in., 1989; Hemminki i in., 1990b; Lecoq i in., 1989; Motykiewicz i in., 1990; Pahlman, 1988; Research..., 1984; Romert L. i in., 1989; Sarto i in., 1989; Toxicological Profile..., 1990).



**Tabela 6.**

**Względna siła działania rakotwórczego i mutagennego wybranych WWA (IARC, 1983)**

Nazwa związku	Aktywność rakotwórcza	Aktywność mutagenna
Dibenzo(a,h)antracen	1,110	0,47
Benzo(a)piren	1,000	1,00
Antantren	0,320	0,06
Indeno(1,2,3-c,d)piren	0,232	0,14
Benzo(a)antracen	0,145	0,62
Benzo(a)fluoranten	0,141	0,20
Benzo(k)fluoranten	0,066	–
Benzo(j)fluoranten	0,061	–
Piren	0,081	0,20
Cyklopentadieno(c,d)piren	0,023	0,26
Benzo(g,h,i)perylene	0,022	0,08
Chryzen	0,004	0,37
Benzo(e)piren	0,004	0,42

Antracen był przedmiotem wielu badań z zastosowaniem testów krótkoterminowych. Otrzymane wyniki nie dostarczyły dowodu jego aktywności mutagennej. Negatywne skutki uzyskano we wszystkich testach: bakteryjnych testach *in vitro* – Ames, oporności na 8-azaguaninę, rekombinacji, mitotycznej rekombinacji, uszkodzenia i naprawy DNA, testach w hodowlach komórek ssaków – mutacji komórek, naprawy DNA, wymiany chromatyd siostrzanych, morfologicznej transformacji komórek, testach przeprowadzonych u ssaków *in vivo* – wymiany chromatyd siostrzanych i aberracji chromosomowych, morfologicznej transformacji komórek i mikrojąderkowym (*Adlkofer i in.*, 1990; *Ball i in.*, 1989; *Hemminki i in.*, 1990b; *Lecocq i in.*, 1989; *Motykiiewicz G. i in.*, 1990; *Pahlman*, 1988; *Research...*, 1984; *Romert L. i in.*, 1989; *Sarto i in.*, 1989; *Toxicological Profile...*, 1990; *Yoshikawa i in.*, 1985).

### Działanie rakotwórcze

Najistotniejszym ze zdrowotnego punktu widzenia skutkiem oddziaływania WWA na organizm jest zdolność niektórych z nich do wywoływania zmian nowotworowych (ACGIH, 1998; *Bonassi, Merlo, Puntoni*, 1989; *Clonfero i in.*, 1990; *Clonfero, Zordan, Venier*, 1989; *Collins i in.*, 1991; *Gustavsson, Gustavsson, Hogstedt*, 1988; *Hawkins i in.*, 1990; *Hemminki i in.*, 1990a; *Herbert i in.*, 1990; *Howard i in.*, 1990; *Jongeneelen, Van Rooij*, 1993; *Mane, Purnell, Hsu*, 1990; *Ovrebo i in.*, 1990; *Pelkonen, Nebret*, 1982; *Pfeiffer*, 1977; *Pilarska-Machowicz*, 1990a; *Platt, Pfeiffer, Pertovic*, 1990; *Pott, Heinrich*, 1990; *Reuterwall, Ariger, Elinder*, 1991; *Richard, Woo*, 1990; *Sama i in.*, 1990; *Shmahl, Schmidt K., Habs*, 1997; *Stein i in.*, 1990; *Substancje rakotwórcze...*, 1987; *Surh i in.*, 1989; *Toxicological profile...*, 1990; *Wang i in.*, 1989; *Wenzel-Hartung i in.*, 1990; *Weyand i in.*, 1990). Liczne badania dostarczyły dostatecznej ilości danych pozwalających zakwalifikować takie związki, jak: benzo(a)piren, dibenzo(a,h)antracen, benzo(a)antracen, benzo(b)fluoranten, dibenzo(a,e)piren, dibenzo(a,i)piren, indeno(1,2,3-c,d)piren, dibenzo(a,h)akrydyna, dibenzo(a,j)akrydyna i 7H-dibenzo(c,g)karbazol, do substancji rakotwórczych dla zwierząt (tabela 7).

**Tabela 7.**

**Klasyfikacja WWA i niektórych produktów (mieszanin) zawierających te związki ze względu na prawdopodobieństwo działania rakotwórczego (IARC, 1983)**

GRUPA 1 Uznany kancerogen	GRUPA 2A Prawdopodobny kancerogen	GRUPA 2B Możliwy kancerogen
pak węglowy smoła węglowa dymy koksownicze oleje mineralne oleje łupkowe sadze dymy tytoniowe	benzo(a)antracen benzo(a)piren oleje kreozotowe  dibenzo(a,h)antracen	benzo(b)fluoranten benzo(j)fluoranten benzo(k)fluoranten ekstrakt sadzy dibenzo(a,e)piren dibenzo(a,h)piren dibenzo(a,i)piren dibenzo(a,l)piren indeno(1,2,3-c,d)piren 5-metylochryzen dibenzo(a,h)antracen dibenzo(a,j)antracen H-dibenzo(c,g)karbazol

Benzo(a)piren był jednym z pierwszych wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych, którego działanie rakotwórcze obserwowano na zwierzętach. Jego aktywność rakotwórczą stwierdzono na wielu gatunkach zwierząt: myszach, szczurach, królikach, chomikach, świnkach morskich, kaczkach, traskach i małpach, niezależnie od drogi podania: pokarmowej, aplikacji na skórę, inhalacyjnej (także dotchawiczej), podskórnej, domięśniowej czy dootrzewnowej. Zmiany nowotworowe obserwowano w miejscu podania oraz w innych narządach.

Stwierdzono, że zwiększanie tygodniowej dawki B(a)P nakładanej na skórę myszy (raz w tygodniu) powoduje skrócenie czasu latencji występowania efektu rakotwórczego. W przypadku wysokich dawek (32 i 64 µg/tydzień) nowotwory złośliwe poprzedzone były rozwojem brodawczaków, czego nie obserwowano przy dawkach niższych (8 i 16 µg/tydzień), (IARC, 1990).

Działanie rakotwórcze B(a)P badano na myszach, stosując różnorodne stężenie tego związku, podawanego w paszy. Stwierdzono zależność typu dawka-odpowiedź między stężeniami B(a)P podawanego w pożywieniu a częstością występowania nowotworów żołądka u samców i samic myszy. Nie zanotowano żadnych przypadków nowotworów w grupie kontrolnej i w 3 grupach myszy, które otrzymały całkowitą dawkę B(a)P w ilości: 0,48; 4,48 i 13, 32 µg (*Mersch-Sundermann, Kern, Wintermann, 1991; Platt, Pfeiffer, Pertovic, 1990; Pott, Heinrich, 1990; Richard, Woo, 1990; Sama i in., 1990; Stein i in., 1990*).

Działanie rakotwórcze B(a)P wykazano również na złotych chomikach syryjskich, po inhalacyjnym narażeniu na ten związek. Nie stwierdzono żadnych przypadków nowotworów u zwierząt narażanych na stężenie 2,2 µg/m<sup>3</sup>. U zwierząt narażanych na mniejsze stężenia pojawiły się nowotwory górnych dróg oddechowych i górnych odcinków przewodu pokarmowego. Nie stwierdzono nowotworów w grupach kontrolnych.

W 1983 r. grupa robocza IARC wykonała oszacowanie względnej siły działania rakotwórczego i mutagenego wybranych WWA. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 6 (*Wang i in., 1989; Wenzel-Hartung i in., 1990; Weyand i in., 1990; Wilson i in., 1989*).

Badania nad toksycznością B(a)P najczęściej dotyczą badania układu oddechowego. Dotchawicze powtarzane podawanie chomikom B(a)P w dawce 100 µg w żelatynie lub oleju

przez okres 4÷16 miesięcy spowodowało znaczącą śmiertelność zwierząt (60%). U badanych zwierząt stwierdzono ostre i przewlekłe zapalenie płuc. Ponadto w całej badanej grupie wystąpiły uszkodzenia tchawicy polegające na śluzówkowym i podśluzówkowym przewlekłym wysiękowym zapaleniu, owrzodzeniu, hyperplazji i metaplazji komórek (NRC, 1983; *Weyand, Beavan*, 1986).

W innym doświadczeniu (*Wolff* i in., 1989) złotym chomikom syryjskim raz w tygodniu podawano dotchawczo B(a)P (dawka całkowita 0,63 mg) w postaci zawiesiny w roztworze soli kuchennej, siarczanie dodecyłu i EDTA. Po upływie miesiąca zwierzęta zabijano sukcesywnie w odstępach cotygodniowych i badano pobrane wycinki oskrzeli metodą mikroskopową. Stwierdzono nasilające się w miarę upływu czasu zmiany patologiczne, które pod koniec 21. tygodnia doświadczeń doprowadziły do powstania okołoskrzelowych gruczolaków.

Po jednorazowych podskórnych iniekcjach ekstraktu z pyłów pobranych z powietrza oraz wyodrębnionej z ekstraktu frakcji WWA obserwowano u myszy po upływie 15 miesięcy zmiany wskazujące na uszkodzenie mięszu wątroby. W miejscu podania wystąpiły zmiany nowotworowe (Toxicological Profile..., 1995).

### **Działanie embriotoksyczne i teratogenne**

Benzo(a)piren wykazał działanie embriotoksyczne i teratogenne u myszy. Związek podany podskórnie ciężarnym samicom myszy w dawce 5 mg/dzień powodował śmierć wszystkich zarodków. Po domacicznym podaniu B(a)P myszom obserwowano zmniejszenie płodności potomstwa. Podanie B(a)P ciężarnym myszom (CD-1) drogą pokarmową w dawce 10 mg/kg m.c. powodowało specyficzne zmniejszenie masy gruczołów płciowych u potomstwa i ogólne zmniejszenie płodności, ale nie wpływało na masę ich ciała. Po dawce 40 mg/kg m.c. obserwowano całkowitą bezpłodność u potomstwa obydwu płci (ACGIH, 1998; *Substancje rakotwórcze...*, 1987; *Toxicological Profile...*, 1995; *Yoshikawa* i in., 1985).

Po domacicznym podaniu B(a)P ciężarnym myszom stwierdzono u 4 kolejnych pokoleń potomstwa zwiększoną częstość występowania nowotworów skóry wywołanych aplikacjami tego związku w stosunku do zwierząt grup kontrolnych, których matki nie były narażone na B(a)P (ACGIH, 1998; *Substancje rakotwórcze...*, 1987; *Toxicological Profile...*, 1995; *Yoshikawa* i in., 1985).

Hodowle tkanek nerkowych embrionów myszy, którym w ostatnim tygodniu ciąży podano podskórnie lub oralnie 8 mg antracenu, charakteryzowały się większymi zmianami hyperplastycznymi i różnicami w przeżywalności w porównaniu z hodowlą kontrolną (bez antracenu) (ACGIH, 1998; *Substancje rakotwórcze...*, 1987; *Toxicological Profile...*, 1995; *Yoshikawa* i in., 1985).

## **TOKSYKOKINETYKA**

### **Wchłanianie i rozmieszczenie**

WWA mogą dostawać się do organizmu trzema drogami: przez układ oddechowy, układ pokarmowy i przez skórę (*Buckley, Liroy*, 1992; *Modica* i in., 1983; *Strom*, i in., 1990; *Toxicological Profile...*, 1995; *Van Rooij, Bodelier-Bade, Jongeneelen*, 1993; *Wester, Maibach, Bucks*, 1990). Do układu oddechowego dostają się w postaci par lub zaadsorbowane na cząstkach pyłu. Wchłanianie tą drogą WWA mogą się osadzać w różnych odcinkach dróg oddechowych (w zależności od rozmiarów cząstek, na których są zaadsorbowane), skąd z kolei mogą być usuwane transportem rzęskowo-śluzowym i trafiać do przewodu pokarmowego (*Jacob* i in.,

1982; *Van Rooij, Bodelier-Bade, Jongeneelen*, 1993). Z badań doświadczalnych wynika, że np. 60% pirenu obecnego w powietrzu ulega zatrzymaniu w płucach (*Van Rooij G., Bodelier-Bade, Jongeneelen*, 1993).

Poprzez układ pokarmowy WWA mogą dostawać się do organizmu ze spożywaną żywnością oraz z wodą pitną lub glebą (*Elovaara i in.*, 1995; *Reuterwall, Ariger, Elinder*, 1991; *Strom i in.*, 1990; *Wester, Maibach, Bucks*, 1990). Narażenie na WWA przez skórę ma miejsce głównie w warunkach narażania zawodowego drogą bezpośredniego kontaktu.

Niezależnie od drogi wchłaniania, WWA są szybko przenoszone z krwią do tkanek i narządów (*Buckley, Lioy*, 1992; *Modica i in.*, 1983; *Strom i in.*, 1990; *Van Rooij, Bodelier-Bade, Jongeneelen*, 1993; *Wester, Maibach H., Bucks*, 1990). Dzięki dobrej rozpuszczalności w lipidach, WWA łatwo przenikają przez białkowo-lipidowe błony komórkowe na zasadzie biernej dyfuzji. Poziom WWA w poszczególnych tkankach zależy od drogi podania nośnika, z którym są wchłaniane (woda, żywność, cząstki pyłu) oraz obecności innych związków, które mogą indukować metabolizm WWA (*Modica i in.*, 1983). Ze względu na powinowactwo do lipidów WWA mogą tworzyć depozyty w tkance tłuszczowej lub gruczole sutkowym (*Modica i in.*, 1983).

Zanik WWA z tkanki płucnej przebiega dwufazowo. Ponad 85% podanej dawki takich związków, jak benzo(a)antracen, 1-nitropiren, benzo(a)piren, 6-nitrobenzo(a)piren i dibenzo(c,g)karbazol, jest eliminowane z płuc. Proces ten przebiega zgodnie z modelem dwuprzędziałowym otwartym, a okresy połowicznego zaniku dla pierwszej i drugiej fazy wynoszą odpowiednio: poniżej 1 h i 26÷63 h (*Modica i in.*, 1983).

## Metabolizm i wydalanie

Zbliżona budowa strukturalna związków z grupy WWA ma istotny wpływ na podobieństwo przemian metabolicznych wszystkich związków z tej grupy. W procesie biotransformacji WWA bierze udział mikrosomalny układ monoooksygenaz z udziałem cytochromów P-450, katalizujący przechodzenie nieczynnych chemicznie węglowodorów do reaktywnych związków elektrofilowych zdolnych do tworzenia wiązań kowalencyjnych ze strukturami komórkowymi (DNA, RNA, białka), (*Adlkofer i in.*, 1990; *Ball I. i in.*, 1989; *Buckley, Lioy*, 1992; *Caporaso N. i in.*, 1989; *Hall, Grover*, 1988; *Hemminki i in.*, 1990, 1990a, 1990b; *Hemminki, Randerath, Reddy*, 1990; *Herbert i in.*, 1990; *Howard i in.*, 1990; *Herbert, Marcus, Wolf*, 1990; *Hughes, Philips*, 1990; *Jacob i in.*, 1982; *Jongeneelen, Bos, Henderson*, 1988; *Jongeneelen i in.*, 1990; *Lubert, Guengerich, Nims*, 1990; *Lutz, Sulkowski*, 1989; *More, Tricomi, Gould*, 1986; *Pelkonen, Nebret*, 1982; *Peter*, 1990; *Philips i in.*, 1990; *Pilar-ska-Machowicz*, 1990; *Reddy, Hemminki, Randerath*, 1991; *Romert i in.*, 1989; *Schoket i in.*, 1991 *Weyand, Beavan*, 1986). Wśród zachodzących przemian przeważają procesy epoksydacji i hydroksylacji zaliczone do reakcji metabolicznych I fazy. Powstałe przejściowe metabolity zawierające czynne chemicznie grupy funkcyjne ulegają z kolei reakcjom II fazy, polegającym na sprzęganiu ze związkami endogennymi (kwasem siarkowym, glukuronowym lub z glutationem) dając produkty łatwo wydalone z ustroju (*Hemminki i in.*, 1990a, 1990b; *Hemminki, Randerath, Reddy*, 1990; *Herbert i in.*, 1990). Reakcje te spełniają rolę procesów detoksykacyjnych.

Najlepiej poznany jest metabolizm B(a)P. Związek ten w reakcjach I fazy tworzy liczne metabolity przejściowe (tlenki arenowe, fenole, chinony, dihydrodiolate, fenolodiolate). Najważniejszym z nich, ze względu na wykazywane działanie jest 7,8-diol-9,10-epoksybenzo(a)piren. Metabolit ten może występować w postaci pary diastereoizomerów, z których każdy daje dwa optyczne enancjomery. Z czterech możliwych optycznie czynnych związków tylko jeden okazał się związkiem o silnych właściwościach mutagennych i rakotwórczych. Izomer ten, (+)-

-(7R,8S,9S,10R)-7,8-dihydroksy-9,10-epoksy-7,8,9,10-tetrahydro-benzo(a)piren, znaleziono jako dominujący metabolit B(a)P związany kowalencyjnie z DNA w licznych organach ssaków narażanych na ten związek (Hemminki i in., 1990a, 1990b; Hemminki, Randerath, Reddy, 1990; Herbert i in., 1990).

Innym przykładem metabolizmu WWA uznawanego za związek nierakotwórczy jest proces biotransformacji pirenu. Wyniki licznych badań przeprowadzonych na zwierzętach wykazały, że w reakcjach pierwszej fazy powstają pochodne hydroksylowe (4,5-dihydro-4,5-dihydroksypiren; 1,6- i 1,8-dihydroksypiren, 1-hydroksypiren), chinony (1,6- i 1,8-pirenochinon) (Hemminki i in., 1990a, 1990b; Hemminki, Randerath, Reddy, 1990; Herbert i in., 1990). Inne związki, takie jak np. difenole lub triole mogą powstawać na drodze ponownej oksydacji 1-hydroksypirenu lub dihydrodioli. Metabolity powstałe w wyniku reakcji I fazy ulegają w dalszej kolejności sprzęganiu z związkami endogennymi i są wydalane z organizmu (Pilarska-Machowicz, 1990).

Wzajemne stosunki ilościowe między powstającymi metabolitami WWA oraz szybkościami ich formowania zależą od gatunku zwierzęcia oraz od obecności innych związków mających zdolność indukowania bądź blokowania układów enzymatycznych. Pewien wpływ na przemiany metaboliczne może mieć także płeć oraz wiek. Niektóre z WWA (np. BaP) mają zdolność indukowania układów enzymatycznych, w następstwie czego mogą stymulować własny metabolizm (Howard i in., 1990; Herbert, Marcus, Wolf, 1990; Hughes, Philips, 1990; Lee i in., 1991; Lipniak, Brandys, Moniczewski, 1990; Lubet, Guengerich, Nims, 1990; Lutz, Sułkowski, 1989; Masento i in., 1989; Moore, Tricomi, Gould, 1986; Ovrebo i in., 1990; Pelkonen, Nebret, 1982; Perera i in., 1988; Philips i in., 1990; Pilarska-Machowicz, 1990; Reddy, Hemminki, Randerath, 1991; Schoket i in., 1991).

Niezależnie od drogi podania, WWA w postaci metabolitów wydalane są z organizmu głównie z żółcią oraz, w mniejszym stopniu, z moczem (Brzeźnicki, 1995; Brzeźnicki, Jakubowski, 1993; Brzeźnicki S., Jakubowski, Czerski B., 1997; Buchet i in., 1992; Elovaara i in., 1995; Jongeneelen i in., 1988; Jongeneelen, Bos, Grimmer G, 1990; Levin, 1995; Monitoring Human..., 1984; Ny i in., 1993; Weyand, Beavan, 1986; Xian Yinlin i in., 1987; Zhao, Quan, Tian, 1990). W przypadku benzo(a)pirenu podawanego myszom w iniekcji podskórnej stwierdzono, że ok. 4-12% dawki ulega eliminacji z moczem, a 70-75% z żółcią.

W pewnym okresie starano się ustalić wartość dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB) 1-hydroksypirenu w moczu. Jongeneelen zaproponował konkretne wartości w odniesieniu do procesu koksowania węgla i wytopu aluminium. Według niego wartości te powinny wynosić odpowiednio 4,4 i 8,3  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny (1993). Podobne wartości miałyby odpowiadać stężeniu substancji smolistych lub B(a)P w powietrzu, odpowiednio 0,2  $\text{mg/m}^3$  i 2  $\mu\text{g/m}^3$ . Podejście to budzi obecnie wątpliwości związane z odnoszeniem wartości DSB do stężeń substancji smolistych, gdyż korelacja między stężeniami pirenu i substancjami smolistymi może być bardzo mała. Ponadto powyższe wartości DSB dla metabolitu składnika WWA o małym potencjale rakotwórczym zakładają istnienie stałych stosunków stężeń pirenu do stężeń innych składników WWA o znacznie większym potencjale rakotwórczym, jak np. benzo(a)piren. Stosunki stężeń piren : benzo(a)piren różnią się także w obrębie tych samych procesów technologicznych. Różnice mogą wynikać ze stosowania w tym samym procesie różnej jakości materiałów, odmiennych technologii procesu produkcyjnego, które dodatkowo mogą ulegać zmianom (Brzeźnicki, 1995; Brzeźnicki, Jakubowski, 1993; Brzeźnicki, Jakubowski, Czerski, 1997; Buchet i in., 1992; Clonfero i in., 1990; Elovaara i in., 1995; Jacob i in., 1982; Jongeneelen i in., 1988; Jongeneelen, Bos, Henderson, 1988; Levin, 1995; Ny i in., 1993; Sherson i in., 1990; Tols i in., 1990; Xian Yinlin i in., 1987; Zhao, Quan, Tian, 1990). Z przedstawionych danych wynika, że nie można ustalić

uniwersalnej wartości DSB dla oznaczeń 1-HP w materiale biologicznym. Z uwagi na obecność w mieszaninach WWA innych niż B(a)P związków o dużym potencjale rakotwórczym kontrowersyjne byłoby odnoszenie ewentualnych wartości DSB jedynie do stężeń tego związku.

Najwłaściwszym obecnie rozwiązaniem wydaje się, oprócz pomiarów stężeń WWA w powietrzu, wykonanie oznaczeń 1-HP w moczu. Umożliwiłoby to, na podstawie zależności między stężeniami pirenu w powietrzu a stężeniami jego metabolitu w moczu, ocenę stopnia wchłaniania WWA przez skórę oraz ocenę stosowania osłon górnych dróg oddechowych (*Brzeźnicki*, 1995; *Brzeźnicki*, *Jakubowski*, 1993; *Brzeźnicki*, *Jakubowski*, *Czerski*, 1997).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

WWA są metabolizowane głównie przez specyficzne systemy enzymatyczne do epoksydów, które, jak się uważa, są aktywnymi substancjami rakotwórczymi. Z drugiej strony, takie enzymy, jak hydrolaza epoksydowa i transferaza glutationowa, unieczynnijają powstające epoksydy, tak więc prawdopodobieństwo indukcji nowotworowej po narażeniu na prokancerogen jest wynikiem względnych szybkości działania układów enzymatycznych: aktywującego i unieczynnającego (*Hemminki* i in., 1990b; *Herbert* i in., 1990; *Herbert*, *Marcus*, *Wolf*, 1990; *Howard* i in., 1990; *Hughes*, *Philips*, 1990; *Jongeneelen* i in., 1990; *Lee* i in., 1991; *Lipniak*, *Brandys*, *Moniczewski*, 1990; *Ovrebo* i in., 1990; *Palnt*, *Knapp*, *Smith*, 1987; *Pelkonen*, *Nebret*, 1982; *Perera* i in., 1988; *Pilarska-Machowicz*, 1990; *Roberts* i in., 1990; *Sherston* i in., 1990; *Weinstein*, 1988). Aktywne metabolity WWA o charakterze związków elektrofilowych są silnymi czynnikiem alkilującymi zasady DNA i RNA oraz wiele innych receptorów o charakterze nukleofilowym.

Mechanizm powstawania nowotworów pod wpływem działania WWA polega na kowalencyjnym wiązaniu metabolitów z DNA lub RNA komórki. Własnościami takimi są obdarzone, powstające w procesie I fazy metabolizmu, epoksydy dioli, a zwłaszcza te, których wiązanie epoksydowe znajduje się w rejonie zatokowym. Obszar ten charakteryzuje się zwiększoną reaktywnością chemiczną i biologiczną (*Monitoring Human...*, 1984). Badania mutagenności, kancerogenności, wiązania z DNA kilkunastu metabolitów WWA wskazują, że epoksydiolate powstające w tym rejonie są substancjami posiadającymi własności mutagenne i kancerogenne (*Monitoring Human...*, 1984). Epoksydiolate mogą się tworzyć także w innych niż region zatokowy obszarach cząsteczki. Wiązania epoksydowe mogą się tworzyć również w cząsteczkach podstawionych jedną lub trzema grupami hydroksylowymi (fenole lub triole). Metabolity te, co wykazano w badaniach *in vitro*, zdolne są również do tworzenia wiązań kowalencyjnych z kwasami nukleinowymi. Własności mutagenne niektórych z nich (np. anty-8,9-diol-10,11-epoksybenzo(a)antracen) były jednak wielokrotnie mniejsze niż epoksydiolate powstających w regionie zatokowym (*Monitoring Human...*, 1984). Nie oznacza to jednak, że niektóre z nich nie okażą się substancjami rakotwórczymi.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Większość badań eksperymentalnych dotyczy pojedynczych związków z grupy WWA. Istnieją nieliczne dane eksperymentalne, w których podjęto próbę oceny toksyczności mieszaniny kilku WWA. W tabelach 8 i 9 przedstawiono wyniki badań dotyczących wpływu wieloskładnikowej mieszaniny WWA na wzrost liczby raków i nowotworów u myszy. Dokładna analiza uzyskanych wyników wskazuje na działanie addytywne lub zmniejszenie siły działania rakotwórczego mieszaniny WWA w porównaniu z działaniem pojedynczych

WWA. Nie stwierdzono wzrostu siły działania rakotwórczego w przypadku narażenia jednoczesnego na mieszaninę składników WWA (Complex Mixtures..., 1990; Hughes, Philips, 1990; IARC, 1993; NRC, 1983; Pfeiffer, 1977; Philips i in., 1990; Toxicological Profile..., 1995; Wolff i in., 1989).

**Tabela 8.**

**Wpływ mieszanego narażenia na WWA na wzrost liczby raków u myszy (narażenie dermalne), (Shmahl i in., 1977)**

Nazwa związku oraz jego procentowa zawartość	Symbol grupy	Dawka, $\mu\text{g}$	Wzrost liczby raków, %
Benzo(a)piren	A1	1,0	13 (10/81)
	A2	1,7	28 (25/88)
	A3	3,0	53 (43/81)
Benzo(a)piren, 25% Dibenzo(a,h)antracen, 18% Benzo(a)antracen, 35% Benzo(a)fluoranten, 22%	B1	4,0	31 (25/81)
	B2	6,8	60 (53/88)
	B2	12,0	70 (63/90)
Fenantren, 42% Antracen, 13%	C1	65	1 (1/85)
	C2	195	0 (0/84)
Fluoranten, 17% Piren, 21%			
Chryzen, 2% Benzo(e)piren, 1%	C3	585	1 (1/88)
	C4	1755	17 (15/86)
Benzo(g,h,i)perylene (5%)  B + C	D1=B1+C1	69	49 (44/89)
	D2=B2+C2	202	58 (54/93)
	D3=B3+C3	597	69 (64/93)

**Tabela 9.**

**Wpływ mieszanego narażenia (podanie podskórne) na wzrost liczby nowotworów u myszy (Pfeiffer, 1977)**

Nazwa związku	Symbol grupy	Dawka, $\mu\text{g}$	Wzrost liczby nowotworów, %
GRUPA A Benzo(a)piren	A1	3,12	9
	A2	6,25	35
	A3	12,5	51
	A4	25	57
	A5	50	77
	A6	100	83
GRUPA B Dibenzo(a,h)antracen	B1	2,35	37
	B2	4,7	39
	B3	9,3	44
	B4	18,7	56
	B5	37,5	65
	B6	75,0	69

Nazwa związku	Symbol grupy	Dawka, µg	Wzrost liczby nowotworów, %
<b>GRUPA C (mieszanka o składzie:)</b>			
Benzo(e)piren (0,8%)	C1	270	6
Benzo(a)antracen (1,1%)	C2	550	8
Fenantren (46%)	C3	1100	6
Antracen (11%)	C4	2200	4
Piren (24%)	C5	4400	13
Fluoranten (10%)	C6	8800	5
Chryzen (1,1%)			
Perylen (0,1%)			
Benzo(g,h,i)perylene (5%)			
Koronen (1,1%)			
	D1=A1+B1	5,5	48
	D2=A2+B2	11	44
	D3=A3+B3	22	61
<b>GRUPA D</b>	D4=A4+B4	44	68
	D5=A5+B5	88	69
	D6=A6+B6	175	79
	E1=C1+D1	280	41
	E2=C2+D2	560	55
	E3=C3+D3	1120	61
<b>GRUPA E</b>	E4=C4+D4	2240	72
	E5=C5+D5	4500	68
	E6=C6+D6	9000	82

### ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Stwierdzono zależność typu dawka-odpowiedź między stężeniem B(a)P podawanego w pożywieniu a częstością występowania nowotworów żołądka u samców i samic myszy. Nie zanotowano żadnych przypadków nowotworów w grupie kontrolnej i w 3 grupach myszy, które otrzymały całkowitą dawkę benzo(a)pirenu w ilości: 0,48; 4,48 i 13,32 µg. Natomiast w pozostałych grupach (8,88; 17,76; 19,8; 21,4÷29,4; 39,2÷48,8 i 70÷165 µg) stwierdzono wzrost przypadków nowotworów żołądka zależny od całkowitej dawki podanego związku (*Mersch-Sundermann, Kern, Wintermann, 1991; Platt, Pfeiffer, Pertovic, 1990; Pott, Heinrich, 1990; Richard, Woo, 1990; Sama i in., 1990; Stein i in., 1990*).

### NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

#### Istniejące wartości NDS

Istniejące wartości NDS przyjęte dla sumy WWA oraz niektórych, pojedynczych związków z tej grupy przedstawiono w tabeli 10.



**Tabela 10.**

**Istniejące wartości normatywów higienicznych dla wielopierścieniowych węglodorów aromatycznych przyjęte przez ACGIH, OSHA i NIOSH (ACGIH, 1998)**

Nazwa związku	ACGIH mg/m <sup>3</sup>	OSHA mg/m <sup>3</sup>	NIOSH mg/m <sup>3</sup>	MAK mg/m <sup>3</sup>	Uwagi
Benzo(a)antracen	A2				EPA-B2; IARC-2A; MAK-A2; NTP-2B; TLV-A2
Benzo(a)piren	A2	0,2 <sup>a</sup>	0,1 <sup>b</sup> Ca		EPA-B2; IARC-2A; MAK-A2; NIOSH-X; NTP-2B; TLV-A2
Bezo(b)fluoranten	A2				EPA-B2; IARC-2B; MAK-A2; NTP-2B; TLV-A2
Chryzen	A3	0,2	0,1 <sup>b</sup> naj- niższe uzyskane stężenie; Ca	0,05	EPA-B2; IARC-3; MAK-A2; NIOSH-X; TLV-A3
WWA – pył	0,2; A1	0,2	0,1 <sup>b</sup> ; Ca		IARC-MAK-A1; NIOSH-X; NTP-2B; TLV-A1
Substancje smoliste – ekstrakt benzenowy	0,2; A1	0,2	0,1 <sup>b</sup> ; Ca		IARC-1; MAK-A1; NIOSH-X; NTP-1; TLV-A1

<sup>a</sup> – zob. substancje smoliste (ekstrakt benzenowy); <sup>b</sup> – frakcja substancji smolistych ekstrahowanych cykloheksanem; Ca – kancerogen; A1, A2, A3 – kategorie kancerogenności.

W USA przyjęta przez ACGIH (1998) oraz OSHA wartość normatywu higienicznego dla pyłu WWA oraz substancji smolistych jako ekstraktu benzenowego lub cykloheksanowego wynosi 0,2 mg/m<sup>3</sup>; NIOSH proponuje 0,1 mg/m<sup>3</sup>. Media te zaliczono do grupy A1 – związków o udokumentowanym działaniu rakotwórczym u ludzi. OSHA ustaliła taką samą wartość (0,2 mg/m<sup>3</sup>) dla benzo(a)pirenu oraz chryzenu, natomiast NIOSH dla tych samych związków proponuje wartość 0,1 mg/m<sup>3</sup>.

### Podstawy proponowanej wartości NDS

W latach 1980 i 1984 eksperci z EPA za decydujący dla ustalenia wielkości ryzyka nowotworowego WWA uznali podział tych związków na rakotwórcze i nierakotwórcze. Podjęto próbę zastosowania dla całej klasy WWA wartości SF wyznaczonego dla B(a)P. W przeszłości podobny sposób postępowania przyjęto w celu obliczenia ryzyka związanego z narażeniem na PCDD i PCDF. W koncepcji tej założono, że B(a)P jest związkiem wzorcowym, a siła działania rakotwórczego (nazwana względnym współczynnikiem kancerogenności – WWK) innych związków obliczana jest w stosunku do B(a)P. Wartość WWK równa 0 oznacza brak aktywności rakotwórczej związku. Rozwinięcie tej koncepcji i zastosowanie odpowiedniego modelu matematycznego do obliczenia WWK na podstawie dostępnych wyników badań przeprowadzili *Nisbet i LaGoy* (1992). Wyniki tej analizy dla 17 WWA przedstawiono w tabeli 11.

**Tabela 11.**

**Względny współczynnik kancerogenności (WWK) poszczególnych WWA, obliczony przez Nisbet i LaGoy (1992)**

Związek	Względny współczynnik kancerogenności (WWK)
Dibenzo(a,h)antracen	5
Benzo(a)piren	1
Benzo(a)antracen	0,1
Benzo(b)fluoranten	0,1
Benzo(k)fluoranten	0,1
Indeno(1,2,3-c,d)piren	0,1
Antracen	0,01
Benzo(g,h,i)perylene	0,01
Chryzen	0,01
Acenaften	0,001
Acenaftylen	0,001
Fluoranten	0,001
Fluoren	0,001
2-Metylnaftalen	0,001
Naftalen	0,001
Fenantren	0,001
Piren	0,001

Tylko dibenzo(a,h)antracen ma wartość WWK większą od jedności. Wartości WWK dla 4 związków rakotwórczych z grupy WWA wynosiły 0,1; dla trzech innych 0,01; WWK dla pozostałych związków wynosi 0,001. Nisbet i LaGoy (1992) analizując wyniki badań Pfeiffera (1977) zastosowali wyznaczone przez siebie wartości WWK do obliczenia oczekiwanej liczby przypadków nowotworów (tabela 12). Jak wynika z tabeli, szczególnie w zakresie niskich dawek liczba oczekiwanych przypadków nowotworów była zgodna z tymi, jakie uzyskano w warunkach doświadczalnych.

Liczne badania epidemiologiczne wykonane u pracowników narażonych na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, w tym również benzo(a)piren, wykazały wyraźną zależność między ekspozycją na te mieszaniny a wzrostem ryzyka powstawania nowotworów (ACGIH, 1998; Bonassi, Merlo, Puntoni, 1989; Caporaso i in., 1989; Coggon i in., 1989; Collins i in., 1991; Complex Mixtures... 1990; IARC, 1983, 1989; Kubasiewicz, Starzyński, 1987, 1989; Lloyd, 1971; Mazumdar i in., 1975; Moulin i in., 1990; NRC, 1983; Pierson, Koenig, 1989; Redmond, Strobino, Cypress, 1976; Research and..., 1984; Shmahl, Schmidt, Habs, 1977; Sułkowski, Szeszenia-Dąbrowska, Kowalska, 1986; Szeszenia-Dąbrowska, Strzelecka, Wilczyńska, 1991; Szeszenia-Dąbrowska i in., 1997; Toxicological Profile..., 1995).

W 1983 roku grupa robocza IARC podjęła próbę oszacowania działania rakotwórczego 41 WWA. Wyniki tej oceny w połączeniu ze względną zawartością różnych WWA w powietrzu środowiska ogólnego umożliwiły wyodrębnienie 7 WWA, które występują w umiarkowanej do znacznej ilości w powietrzu i dla których istnieją wystarczające lub ograniczone dowody działania rakotwórczego u zwierząt (IARC, 1983). Są to: benzo(a)antracen, chryzen, benzo(b)fluoranten, benzo(j)fluoranten, benzo(k)fluoranten, benzo(a)piren i indeno(1,2,3-c,d)piren.

Na podstawie przeprowadzonej analizy i oceny działania toksycznego uznano wymienione 7 WWA za substancje najbardziej rakotwórcze spośród pozostałych WWA obecnych w powietrzu środowiska ogólnego i w żywności, a ich względny współczynnik kancerogenności wynosi od 0,01 do 1 (tabela 11).

**Tabela 12.**

**Wyniki badań Pfeiffera (1977) oraz wartości oczekiwane obliczane przez Nisbet i La Goy (1992) na podstawie względnego współczynnika kancerogenności (WWK) przedstawionego w tabeli 11**

Symbol grupy	Całkowita dawka podanych WWA <sup>a</sup> , µg	Równoważnik dawki B(a)P	Przypadki obserwowane, %	Przypadki oczekiwane, %
A1	3,12	3,1	9	9
A2	6,25	6,3	35	35
A3	12,5	12,5	51	51
A4	25	25	57	57
A5	50	50	77	77
A6	100	100	81	81
B1	2,35	9	37	39
B2	4,7	9	39	37
B3	9,3	9	44	37
B4	18,7	19	56	55
B5	37,5	38	65	69
B6	75	75	79	79
C1	270	0,42	6	2
C2	550	0,84	8	4
C3	1100	1,7	6	9
C4	2200	3,4	4	16
C5	4400	6,8	13	30
C6	8800	14	5	49
D1	5,5	12	48	49
D2	11	15	44	50
D3	22	22	61	58
D4	44	44	68	71
D5	88	88	69	80
D6	175	175	79	85
E1	280	13	41	49
E2	560	16	55	51
E3	1120	24	61	60
E4	2240	47	72	72
E5	4500	95	68	81
E6	9000	190	82	85

<sup>a</sup> Nazwy WWA w grupach A i B oraz udział procentowy poszczególnych WWA w grupach C, D i E przedstawiono w tabeli 9.

W środowisku pracy WWA występują w powietrzu w postaci par lub aerozoli. Znajdujące się w powietrzu WWA najczęściej są osadzone na cząstkach pyłu.

Związki te wykazują podobne własności fizykochemiczne oraz działanie biologiczne, a metody pobierania prób powietrza i oznaczania ilościowego są takie same. Celem ustalenia wartości NDS postanowiono uwzględnić 9 związków z grupy WWA o działaniu kancerogennym, biorąc pod uwagę ich siłę działania. W tym celu wprowadzono pojęcie równoważnika kancerogenności ( $A$ ), obliczonego ze wzoru:

$$A = \sum_{i=1}^4 A_i = k_1 C_1 + k_2 C_2 + k_3 \sum_{i=3}^6 C_i + k_4 \sum_{i=7}^9 C_i$$

Wartości współczynników siły działania kancerogennego ( $k$ ) dla 9 wybranych WWA podano w tabeli 13. Natomiast symbole  $C_1 \div C_9$  wyrażają, uzyskane z pomiarów, stężenia

poszczególnych WWA, które należałoby podstawić do wzoru. Uzyskany wynik końcowy należy porównać z wartością NDS.

Przyjęto wartość NDS równą  $0,002 \text{ mg/m}^3$ , czyli taką, jaką przyjęto w Polsce dla benzo(a)pirenu. Wartość  $A \leq 0,002 \text{ mg/m}^3$  powinna zabezpieczyć przed dodatkowym ryzykiem powstawania nowotworów.

**Tabela 13.**

**Wartości względnego współczynnika kancerogenności ( $k$ ) dla 9 wybranych WWA (Pfeiffer, 1977)**

Nazwa związku	Stężenie, $\text{mg/m}^3$	Względny współczynnik kancerogenności $k$	Wartość $k$
Dibenzo(a,h)antracen	$C_1$	$k_1$	5
Bezo(a)piren	$C_2$	$k_2$	1
Benzo(a)antracen	$C_3$	$k_3$	0,1
Benzo(b)fluoranten	$C_4$	$k_4$	0,1
Benzo(k)fluoranten	$C_5$	$k_5$	0,1
Indeno(1,2,3-c,d)piren	$C_6$	$k_6$	0,1
Antracen	$C_7$	$k_7$	0,01
Benzo(g,h,i)perylene	$C_8$	$k_8$	0,01
Chryzen	$C_9$	$k_9$	0,01

## POTRZEBY BADAWCZE

Istnieje potrzeba przeprowadzenia rzetelnych badań epidemiologicznych.

## ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

*dr JANUSZ IŻYCKI*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*90-950 Łódź*  
*ul. św. Teresy 8*

### Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie, zdjęcie rtg klatki piersiowej, morfologia krwi, OB.

### Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie, morfologia krwi, OB. Rtg klatki piersiowej po 10 latach pracy co 3 lata.

Częstotliwość badań okresowych:

- jeżeli wartość stężenia WWA na stanowisku pracy utrzymuje się w granicach NDS, to lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną nad pracownikiem ustala częstotliwość badań okresowych wg własnego uznania
- jeżeli wartość stężenia WWA na stanowisku pracy przekracza NDS, badania okresowe należy przeprowadzać co 3 lata lub częściej, w zależności od wskazań lekarskich.

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

Ogólne badanie lekarskie, morfologia krwi, OB., rtg klatki piersiowej, rtg przewodu pokarmowego.

### **Narządy (układy) krytyczne**

Tkanki w okresie wzrostu (nabłonek jelitowy, szpik kostny, jądra, układ chłonny), układ oddechowy i przewód pokarmowy (lokalizacja nowotworów).

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Ciąża, nałóg palenia tytoniu.

### **U w a g a**

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia decyduje lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę poziom i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

## **PIŚMIENNICTWO**

ACGIH (1998) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH.

*Adlkofer F.* i in. (1990) Dietary influences on urinary excretion of hydroxyphenanthrenes, thioethers and mutagenicity in man. IARC, 415-419.

*Ball L.* i in. (1989) Bacterial mutagenicity of new cyclopenta-fused cata-annelated polycyclic aromatic hydrocarbons, and identification of the major metabolites of benz(j)acephenanthrylene formed by Arclor-treated rat liver microsomes. *Mut. Res.* 224: 115-125.

*Bonassi S., Merlo F., Puntoni R.* (1989) Bladder cancer and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Int. J. Cancer*, 44: 648-651.

*Brandt P., Smith S., Perera F.* (1990) Serum oncogene proteins in foundry workers. *J. Soc. Occup. Med.*, 40: 11-14.

*Braszczyńska Z., Osińska R., Linscheid D.* (1981) Kształtowanie się poziomów stężeń wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych w wybranych zakładach produkcyjnych. *Przeg. Lek.* 38, 9:667-671.

*Brzeźnicki S.* (1995) Przebadanie kinetyki wydalania 1-hydroksypirenu w moczu oraz retencji pirenu w płucach w warunkach zawodowej ekspozycji na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne. Grant Promotorski No 4 PO5D 023 08, IMP.

*Brzeźnicki S., Jakubowski M.* (1993) Ocena przydatności oznaczeń 1-hydroksypirenu w moczu oraz innych możliwych testów ekspozycyjnych do określania narażenia na WWA. *Med. Pracy*, XLIV(4), 355-362.

*Brzeźnicki S., Jakubowski M., Czerski B.* (1997) Elimination of 1-hydroxypyrene After Human Volunteer Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 70, 257-260.

*Buchet J.P.* i in. (1992) Evaluation of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a coke production and a graphite electrode manufacturing plant: assessment of urinary excretion of 1-hydroxypyrene as a biological indicator of exposure. *Brit. J. Ind. Med.* 49, 761-768.

*Buckley T.J., Liroy P.J.* (1992) An examination of the time course from human dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons to urinary elimination of 1-hydroxypyrene. *Brit. J. Ind. Med.* 49, 113-124.

*Caporaso N.* i in. (1989) Lung cancer risk, occupational exposure, and debrisoquine metabolic phenotype. *Cancer Research*, 49: 3675-3679.

*Clonfero E.* i in. (1990) Biological monitoring of human exposure to coal tar. Urinary mutagenicity assays and analytical determination of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in urine. *IARC*, 215-221.

*Clonfero E., Zordan M., Venier P.* (1989) Urinary excretion of total polycyclic aromatic hydrocarbons, 1-hydroxypyrene and mutagenes in psoriatic patients. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 61: 363-368.

*Coggon D.* i in. (1989) Lung cancer in the meat industry. *Brit. J. Ind. Med.* 46: 188-191.

*Collins J.F.* i in. (1991) Risk assessment for benzo(a)pyrene. *Regulatory Toxicol. Pharmacol.* 13: 170-184.

Complex Mixtures and Cancer Risk (1990) *IARC Publications No 104.*

*Cottini G.B., Mazzone G.B.* (1939) The effects of 3,4-benzpyrene on human skin. *Am. J. Cancer* 37: 186-195. [Cyt. za *Complex Mixtures...*, 1990; *Toxicological Profile...*, 1995].

*Dutkiewicz T., Ryborz S., Masłowski J.* (1983) Ocena narażenia populacji ludzkich na tle zanieczyszczenia środowiska wielopierścieniowymi węglowodorami aromatycznymi (WWA). *Przeg. Lek.* 40, 8: 631-633.

*Elovaara* i in. (1995) Significance of dermal respiratory uptake in creosote workers: exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary excretion of 1-hydroxypyrene. *Occup. Environ. Med.* 52, 196-203.

*Granella M., Clonfero E.* (1991) The mutagenic activity and polycyclic aromatic hydrocarbon content of mineral oils. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 63: 149-153.

*Gromiec J., Krajewski J., Barański B.* (1981) Problemy ekspozycji zawodowej na mgłę olejową przy stosowaniu płynów obróbkowych. *Med. Pracy*, 5: 359-363.

*Gustavsson P., Gustavsson A., Hogstedt C.* (1988) Excess of cancer in Swedish chimney sweeps. *Brit. J. Ind. Med.* 45: 777-781.

*Hall M., Grover P.* (1988) Stereoselective aspects of the metabolic activation of benzo(a)pyrene by human skin in vitro. *Chem. Biol. Interactions*, 64: 281-296.

*Hattemer-Frey H., Travis C.* (1991) Benzo-a-pyrene: Environmental partitioning and human exposure. *Toxicol. Ind. Health*, 7(3): 141-157.

*Hawkins W.* (1990) Carcinogenic effects of some polycyclic aromatic hydrocarbons on the japanese medaka and guppy in waterborne exposures. *The Science of the Total Environment*, 94: 155-167.

*Hemminki K.* i in. (1990a) DNA adducts in humans environmentally exposed to aromatic compounds in an industrial area of Poland. *Carcinogenesis*, 11, 7: 1229-1231.

*Hemminki K.* i in. (1990b) DNA adducts in humans related to occupational and environmental exposure to aromatic compounds. *IARC*, 181-191.

*Hemminki K., Randerath K., Reddy M.* (1990) Postlabelling and immunoassay analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons – adducts of deoxyribonucleic acid in white blood cells of foundry workers. *Scand. J. Environ. Health*, 16: 158-162.

*Herbert R., Marcus M., Wolff M.* (1990) Detection of adducts of deoxyribonucleic acid in white blood cells of roofers by <sup>32</sup>P-postlabeling. *Scand. J. Environ. Health*, 16: 135-143.

*Herbert R.* i in. (1990) A pilot study of detection of DNA adducts in white blood cells of roofers by <sup>32</sup>P-postlabeling. IARC. 205-213,

*Howard P.* i in. (1990) The metabolism of 1-nitropyrene by human cytochromes P450. *Carcinogenesis*, 11, 9: 1539-1542.

*Hughes N., Philips D.* (1990) Covalent binding of dibenzpyrenes and benzo(a)pyrene to DNA: evidence for synergistic and inhibitory interactions when applied in combination to mouse skin. *Carcinogenesis*, 11, 9: 1611-1619.

IARC (1983) Monographs on the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans Vol. 32. Polynuclear Aromatic Compounds. Part 1. Chemical, Environmental and Experimental Data. Lyon.

IARC (1989) Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 34. Polynuclear Aromatic Compounds. Part 3. Industrial Exposure in Aluminium Production, Coal Gasification Coke Production and Iron and Steel Founding. IARC: Lyon.

*Jacob J.* i in. (1982) The Metabolism of Pyrene by Rat Liver Microsome and the Influence of Various Mono-oxygenase Inducers: *Xenobiotica*, vol. 12, No 1, 45-53.

*Jongeneelen F.J.* (1992) Biological exposure limit for occupational exposure to coal tar pitch volatiles at cokeovens. *Occup. Environ. Health*. 63, 511-516.

*Jongeneelen F.J.* i in. (1988) 1-Hydroxypyrene in urine as a biological indicator of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in several work environments. *Ann. Occup. Hyg.* 32, 1, 35-43.

*Jongeneelen F.* i in. (1990) Ambient and biological monitoring of cokeoven workers: determinants of the internal dose of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Brit. J. Ind. Med.* 47: 454-461.

*Jongeneelen F.J., Bos R.P., Grimmer G.* (1990) Excretion of pyrene and hydroxypyrene in urine *Cancer Letters*, 51, 175-179.

*Jongeneelen F.J., Bos R.P., Henderson P.T.H.* (1988) Metabolites of polycyclic Aromatic Hydrocarbons in urine of exposed workers. *Toxicol. Environ. Chem.* 16, 295-307.

*Jongeneelen F.J., Van Rooij G.M.* (1993) Biological monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons: environmental health aspect related to the to the production of aluminium. *Book of Abstracts*. Bergen, Norwegia.

*Knecht U., Blom-Audorff U., Woitowitz H.* (1989) Atmospheric concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons during chimney sweeping. *Brit. J. Ind. Med.* 46: 479-482.

*Kubasiewicz M., Starzyński Z.* (1987) Rak skóry w Polsce a czynniki środowiska pracy. *Med. Przemysłowa*, 6:441-446.

*Kubasiewicz M., Starzyński Z.* (1989) Case-referent study on skin cancer and its relation to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. I. Study design. *Pol. J. Occup. Med.*, 2, 3: 221-228.

*Lecoq S.* i in. (1989) Comparison of the in vitro metabolisms and mutagenicities of dibenzo(a,c)anthracene, dibenzo(a,h)anthracene and dibenzo(a,j)-anthracene: influence of norharman. *Carcinogenesis*, 10, 3: 461-469.

*Lee B.* i in. (1991) Immunologic measurement of polycyclic aromatic hydrocarbon-albumin adducts in foundry workers and roofers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 17: 190-194.

*Levin J.O.* (1995) First International Workshop of Hydroxypyrene as Biomarker for PAH Exposure in Man. *Sci. Total Environ.* 163, 163-168.

*Lipniak M., Brandys J., Moniczewski A.* (1990) Wiązanie niektórych wielopierścieniowych węglodorów aromatycznych (WWA) z albuminą osocza i elementami morfotycznymi krwi. *Folia Medica Cracoviensia*, XXXI, 1-2: 71-77.

*Lipniak M., Jawie W.* (1988) Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA) w pyłe opadowym. *Roczn. PZH*, XXXIX, 2: 156-160.

*Lloyd J.W.* (1971) Long-term Mortality Study of Steelworkers. *Respiratory Cancer in Coke Plant*. *J. Occup. Med.* 13, 53-68.

*Lubet R., Guengerich F., Nims R.* (1990) The induction of alkoxyresorufin metabolism: a potential indicator of environmental contamination. *Arch. Environ. Toxicol.* 19: 157-163.

*Lutz W., Sulkowski W.* (1989) Bioaktywacja ksenobiotyków przez cytochromy P-448 i ich udział w procesie kancerogenezy. *Post. Hig. Dośw.* 43, 5-6: 511-539.

*Mane S., Purnell D., Hsu C.* (1990) Genotoxic effects of five polycyclic aromatic hydrocarbons in human and rat mammary epithelial cells. *Environ. Molecul. Mut.*, 15: 78-82.

*Masento M. i in.* (1989) Enzyme-mediated phosphorylation of polycyclic hydrocarbon metabolites: detection of non-adduct compounds in the 32-P-postlabelling assay. *Carcinogenesis*, 10: 1557-1559.

*Mazumdar S. i in.* (1975) An Epidemiological Study of Exposure to Coal Tar Pitch Volatiles Among Coke Oven Workers. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 25, 382-389.

*Mersch-Sundermann V., Kern S., Wintermann F.* (1991) Genotoxicity of nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons and related structures on *Escherichia coli* PQ37 (SOS Chromotest). *Environ. Molecul. Mut.*, 18: 41-50.

*Modica R. i in.* (1983) Comparative kinetics of benz(a)anthracene, chrysene and triphenylene in rats after oral administration. *Toxicol. Lett.*, 18: 103-109.

Monitoring Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents (1984) IARC Publication No 59.

*Moore C., Tricomi W., Gould M.* (1986) Interspecies comparison of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism in human and rat mammary epithelial cells. *Can. Res.*, 10: 4946-4952.

*Motykiewicz G. i in.* (1990) Mutagenic activity of complex air pollutants in Silesia. *IARC*, 261-268.

*Moulin J. i in.* (1990) Etude cas-temoins sur le risque de cancer dans quatre cohortes de salariés de l'industrie productrice d'électrodes en carbone. *Arch. Mal. Prof.*, 1: 55-60.

*Nisbet I.C.T., LaGoy P.K.* (1992) Toxic (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 16: 290-300.

NRC (1983) Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Evaluation of Sources and Effects. Washington National Academy Press ES/I-ES17.

*Ny E.Y. i in.* (1993) The Relationship Between Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Air and urine of Workers in a Soderberg Potroom. *Adv. Ind. Environ. Hyg.* 54, 6, 277-284.

*Obiedziński M.* (1985) Wybrane zagadnienia zanieczyszczenia żywności wielopierścieniowymi węglodorami aromatycznymi (WWA). *Postępy Hig. Dośw.*, 39: 660-676.

68. *Ovrebo S. i in.* (1990) Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in coke-oven workers. *IARC*, 193-198.

*Pahlman R.* (1988) Mutagenicity of naphthacene, a non-bay-region aromatic hydrocarbon, in *Salmonella*. *Mut. Res.* 207: 205-221.

*Palnt A., Knapp R., Smith L.* (1987) Mechanism and rate of permeation of cells by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Biol. Chem.* 262, 6: 2514-2519.

*Pelkonen O., Nebret D.* (1982) Metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbons: etiologic role in carcinogenesis. *Pharm. Rev.* 34, 2.



*Perera F.* i in. (1988) Detection of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in white blood cells of foundry workers. *Cancer Research*, 48: 2288-2291.

*Peter P.* (1990) Metabolism of nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons. *Drug Metabolism Reviews*, 22, 2-3, 209-268.

*Pfeiffer E.H.* (1977) Oncogenic interaction of carcinogenic and non-carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in mice: IARC Scientific Publication No.16. Air pollution and cancer in man. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 69-77.

*Philips D.* i in. (1990) DNA adduct formation in human and mouse skin by mixtures of polycyclic aromatic hydrocarbons. IARC, 223-229.

*Pierson W., Koenig J.* (1989) Potential adverse health effects of wood smoke. *Environ. Health*, 151: 339-342.

*Pilarska-Machowicz A.* (1990) Rola hydroksylazy węglowodorów aromatycznych w patogenezie raka płuca. *Pol. Tyg. Lek.* XLV, 14-15: 303-307.

*Platt K., Pfeiffer E., Pertovic P.* (1990) Comparative tumorigenicity of pirenene and dibenz(a,h)anthracene in the mouse. *Carcinogenesis*, 11, 10: 1721-1726.

*Pott F., Heinrich U.* (1990) Relative significance of different hydrocarbons for the carcinogenic potency of emissions from various incomplete combustion processes. IARC, 228-297.

*Raat W., Kooijman S., Gielen J.* (1987) Concentrations of polycyclic hydrocarbons in airborne particles in the Netherlands and their correlation with mutagenicity. *The Science of the Environ.* 66: 95-114.

*Reddy M., Hemminki K., Randerath K.* (1991) Postlabelling analysis of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in white blood cells of foundry workers. *J. Toxicol. Environ. Health*, 34: 177-185.

*Redmond E., Strobino B., Cypress R.* (1976) Cancer Experience Among Coke By-product Workers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 271, 102-115.

Research and Development Health Effects Assessment for Benzo(a)Pyrene (1984) Prepared by Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati OH 45268.

*Reuterwall C., Ariger L., Elinder C.* (1991) Assessment of genotoxic exposure in Swedish coke-oven work by different methods of biological monitoring. *Scand. J. Work Environ. Health*, 17: 123-132.

*Richard A., Woo Y.* (1990) A CASE-SAR analysis of polycyclic aromatic hydrocarbon carcinogenicity. *Mut. Res.* 242: 285-303.

*Roberts E.* i in. (1990) Characterization of the ah receptor mediating aryl hydrocarbon hydroxylase induction in the human liver cell line hep G2. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 276, 2: 442-450.

*Romert L.* i in. (1989) Effects of glutathione transferase activity on benzo(a)pyrene 7,8-dihydrodiol metabolism and mutagenesis studied in a mammalian cell co-cultivation assay. *Carcinogenesis*, 10, 9: 1701-1707.

*Sama R.* i in. (1990) Cancer incidence among Massachusetts firefighters, 1982-1986. *Am. J. Ind. Med.* 18: 47-54.

*Sarto F.* i in. (1989) Chromosomal alternations in peripheral blood lymphocytes, urinary mutagenicity and excretion of polycyclic aromatic hydrocarbons in six psoriatic patients undergoing coal tar therapy. *Carcinogenesis*, 10, 2: 329-334.

*Schoket B.* i in. (1991) 32-P-postlabelling detection of aromatic DNA in peripheral blood lymphocytes from aluminium production plant workers. *Mut. Res.* 260: 89-98.

*Sherson D.* i in. (1990) Biological monitoring of foundry workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Brit. J. Ind. Med.* 47: 448-453.

*Shmahl D., Schmidt K.G., Habs M.K.* (1977) Syncarcinogenic action of polycyclic aromatic hydrocarbons in automobile exhaust gas condensates. In: Air Pollution and Cancer in Man. IARC Publication No. 16. WHO. Lyon, France, 53-59.

*Stein J.E.* i in. (1990) Overview of studies on liver carcinogenesis in English sole from Puget Sound; evidence for a xenobiotic chemical etiology II: biochemical studies. *The Science of the Total Environment*, 94: 51-69.

*Strom J.* i in. (1990) Metabolism of xenobiotics during percutaneous penetration: Role of absorption rate and cutaneous enzyme activity. *Fund. Appl. Toxicol.* 15: 132-141.

Substancje rakotwórcze w środowisku pracy. Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (1987) Łódź.

*Sulkowski W., Szeszenia-Dąbrowska N., Kowalska S.* (1986) Epidemiologia raka zawodowego górnych dróg oddechowych w Polsce w latach 1971-1985. *Med. Pracy*, XXXVII, 6: 353-361.

*Surh Y.* i in. (1989) Metabolic activation of the carcinogen 6-hydroxymethylbenzo(a)pyrene: formation of an electrophilic sulfuric acid ester and benzylic DNA adducts in rat liver in vivo and in relations in vitro. *Carcinogenesis*, 10, 8: 1519-1528.

*Szeszenia-Dąbrowska N.* i in. (1997) Nowotwory pochodzenia zawodowego w Polsce w latach 1971-1994. *Med. Pracy*, 1, 1-14.

*Szeszenia-Dąbrowska N., Strzelecka A., Wilczyńska U.* (1991) Zagrożenie substancjami rakotwórczymi w przemyśle. Ocena sytuacji wraz z propozycją systemu informacyjnego. *Med. Pracy*, XLII, 1: 59-64.

*Tols W.P.* i in. (1990) 1-Pyrenol: A Biomarker for occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 5, 303-309.

Toxicological profile for benzo(a)pyrene (1990) US Department of Health and Human Services.

Toxicological Profile for Polycyclic Hydrocarbons (1995) U.S. Department of Health and Human Services. Washington.

*Van Rooij G.M., Bodelier-Bade M.M., Jongeneelen F.J.* (1993) Estimation of individual dermal and respiratory uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons in 12 coke oven workers. *Brit. J. Ind. Med.* 50, 6623-632.

*Wang Z.* i in. (1989) Protection against polycyclic aromatic hydrocarbon-induced skin tumor initiation in mice by green tea polyphenols. *Carcinogenesis*, 10, 2: 411-415.

*Weinstein I.* i in. (1988) The origins of human cancer: molecular mechanisms of carcinogenesis and their implications for cancer prevention and treatment – twenty-seventh G.H.A. Clowes memorial award lecture. *Cancer Research*, 48: 4135-4143.

*Wenzel-Hartung R.* i in. (1990) Evaluation of the carcinogenic potency of 4 environmental polycyclic aromatic compounds following intrapulmonary application in rats. *Exp. Pathol.* 40: 221-227.

*Wester R., Maibach H., Bucks D.* (1990) Percutaneous absorption of 14-C-DDT and 14-C-benzo(a)pyrene from soil. *Fund. Appl. Toxicol.* 15: 510-516.

*Weyand E.H., Beavan D.R.* (1986) Benzo(a)pyrene Disposition and Metabolism in Rats Following Intratracheal Installation. *Cancer Res.* 46, 5655-5661.

*Weyand E.* i in. (1990) Relative tumor initiating activity of benzo(a)fluoranthene, benzo(b)fluoranthene, naphtho(1,2-b)fluoranthene, and naphtho(2,1-a)fluoranthene on mouse skin. *Cancer Letters*, 52: 229-233.

*Wilson V.* i in. (1989) Alkyl and aryl carcinogen adducts detected in human peripheral lung. *Carcinogenesis*, 10, 11: 2149-2153.

Wolff R.K. i in. (1989) Effects of Repeated Inhalation exposures to 1-nitropyrene, Benzo(a)pyrene, Ga203 Particles and SO<sub>2</sub> Alone and in Combinations on Particle Clearance, Bronchoalveolar Lavage Fluid Composition, and Histopathology. J. Toxicol. Environ. Health., 27, 123-138.

Xian Yinlin i in. (1987) 1-Hydroksypyrene – The biological monitoring index of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (inf. własna).

Yoshikawa T. i in. (1985) Toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. Toxicol. Appl. Pharm. 79: 218-226.

Zhao Z., Quan W., Tian D. (1990) Urinary 1-hydroxypyrene as an indicator of human exposure to ambient polycyclic aromatic hydrocarbons in a coal-burning environment. The Science of the Total Environ. 92: 145-154.

ANDRZEJ SAPOTA

### Polycyclic aromatic hydrocarbons

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

In the years 1980-1984 to establish the scale of neoplastic risk in relation to PAH, EPA experts acknowledged division of these compounds into carcinogenic and non-carcinogenic. An attempt has been undertaken to apply B(a)P determined for SF value for the whole PAH class. In the past, similar way of procedure was accepted in order to calculate the risk connected with exposure to PCDD and PCDF. In this conception, it was assumed that B(a)P is a model compound and the force of carcinogenic activity (called carcinogenicity relative coefficient – CRC) of other compounds is calculated in relation to B(a)P. CRC value = 0 stands for the lack of carcinogenic activity of the compound. Nisbet and LaGoy (1992) developed this conception and applied an adequate mathematical model for CRC calculation on the basis of available results of investigations. Only dibenzo(a,h)anthracene has CRC value > 1. CRC value for four carcinogenic compounds from PAH group is 0,1; for other three 0,01 and for the remaining compounds 0,001.

Nisbet and LaGoy, analysing Pfeiffer's (1977) results of investigations, applied determined by themselves CRC values to calculate expected number of neoplastic cases. They stated that particularly in the range of low doses, the number of expected neoplastic cases was in accordance with those obtained in experimental conditions.

Numerous epidemiologic investigations performed in employees exposed to polynuclear aromatic hydrocarbons (PAHs), including benzo(a)pyrene showed distinct dependence between exposure to these mixtures and increase of the risk of neoplasms development. In work environment PAHs are found in the air in the form of vapours or aerosols and are most frequently deposited on dust particles.

In order to establish MAC-TWA value 9 carcinogenic PAH group compounds were selected taking into consideration their acting force. Moreover, carcinogenicity equivalent (A) was introduced, calculated from the formula:

$$A = \sum_{i=1}^4 A_i = k_1 C_1 + k_2 C_2 + k_3 \sum_{i=3}^6 C_i + k_4 \sum_{i=7}^9 C_i$$

Values of coefficients of carcinogenic acting force ( $k$ ) for 9 PAHs have been given in the Table. Whereas,  $C_1$ - $C_9$  express concentrations of particular PAHs obtained from the measurements.

MAC-TWA value =  $0,002 \text{ mg/m}^3$  was taken, the same as that accepted for benzo(a)pyrene in Poland. The value  $A \leq 0,002 \text{ mg/m}^3$  should protect from additional risk of neoplasms development.