

Akrylamid

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2,3}

Acrylamide

Documentation of suggested occupational exposure limits (OELs)

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
e-mail:andrzej.sapota@umed.lodz.pl
dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK
e-mail:malgorzata.skrzypinska.gawrysiak @umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1

NDS: 0,07 mg/m³

NDSch: -

NDSP: -

DSB: -

Carc. 1B - substancja rakotwórcza kategorii 1.B

Muta. 1B - substancja mutagenna kategorii 1.B

Sk - substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 8.10.2013 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 26.03.2014 r.

Słowa kluczowe: akrylamid, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: acrylamide, toxicity, occupational exposure, MAC.

¹ Wartość NDS akrylamidu przyjęta przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN Czynniki Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy została w 2014 r. przedłożona ministrowi pracy i polityki socjalnej (wniosek nr 91) w celu wprowadzenia jej do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Metoda oznaczania stężenia akrylamidu w zakresie oznaczalności 0,02 ÷ 0,5 mg/m³ w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w wydawnictwie Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 1997 r. z. 17. Nowa metoda jest zaplanowana do opracowania.

³ Publikacja została przygotowana na podstawie wyników badań uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

Akrylamid w temperaturze pokojowej występuje w postaci bezbarwnych kryształów lub płatków. Nie występuje w środowisku naturalnym, natomiast może się tworzyć w trakcie termicznej obróbki żywności (smażenie, pieczenie), występuje też w dymie papierosowym. Akrylamid jest sklasyfikowany jako substancja: toksyczna, stwarzająca poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu. Akrylamid jest mutagenem kategorii 2. (1B) i związkami rakotwórczymi kategorii 2. (1B), działa szkodliwie na rozrodczość, a także drażniąco na oczy i skórę, może wywoływać reakcję uczuleniową skóry.

Produkcja akrylamidu jest wielkotonażowa. Stosowany jest głównie do: syntezy poliakrylamidów stosowanych w procesach oczyszczania ścieków, produkcji papieru, przerobie rud, wytwarzaniu polimerów winylowych oraz jako szczeliwo podczas budowy zapór wodnych i tuneli. Żel poliakrylamidowy wykorzystuje się w procesie elektroforezy (PAGE) powszechnie stosowanej w wielu laboratoriach.

Zawodowe narażenie na akrylamid może występować podczas: produkcji, dalszego przerobu i dystrybucji tego związku, a także stosowania związku w pracach budowlanych czy montażowych (np.: budowa tuneli, naprawa kanalizacji). Narażenie na akrylamid w Polsce występuje głównie w: zakładach chemicznych, farmaceutycznych oraz laboratoriach instytutów badawczych i uczelni wyższych.

W Polsce w latach 2005-2010 ponad 2000 osób było narażonych na akrylamid (2525 osób w 2010 r.), z czego większość stanowiły kobiety. W latach 2011-2012 (wg danych GIS) nie było pracowników narażonych na stężenia akrylamidu w powietrzu, powyżej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), tj. powyżej 0,01 mg/m³. Akrylamid wykazuje działanie neurotoksyczne. Kliniczny obraz ostrego i przewlekłego zatrucia u ludzi jest podobny, a dominującymi są takie objawy neuropatii obwodowej, jak: utrata czucia, parestezje (drętwienie/mrowienie dłoni i stóp), osłabienie mięśniowe oraz osłabienie odruchów ścięgniastych. Mogą ponadto wystąpić drżenia rąk i chwiejny chód, zmniejszenie wrażliwości na światło i zdolność rozróżniania barw. Objawy neuropatii obwodowej obserwowano istotnie częściej u pracowników, gdy stężenia akrylamidu na stanowiskach pracy wynosiły powyżej 0,3 mg/m³. W badaniach monitoringu biologicznego (addukty akrylamidu z hemoglobina, AA-Hb) pracowni-

ków narażonych na akrylamid ustalono wartość NOAEL dla objawów drętwienia/mrowienia rąk/stóp na poziomie 0,51 nmol AA-Hb/g globiny. Wartość ta odpowiada stężeniu akrylamidu w powietrzu wynoszącemu 0,1 mg/m³. U osób narażonych na akrylamid obserwowano także zapalenie skóry, objawiające się jej łuszczeniem, głównie na dłoniach.

Na podstawie wyników badań toksyczności ostrej akrylamidu na zwierzętach wykazano, niezależnie od drogi narażenia, wystąpienie objawów neurotoksyczności. W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji o długoterminowych badaniach inhalacyjnych na zwierzętach. W badaniach podprzewlekłych i przewlekłych (po narażeniu drogą pokarmową lub dootrzewnową) obserwowano głównie neurotoksyczne działanie związku. Klinicznymi objawami narażenia zwierząt na akrylamid były zaburzenia koordynacji ruchowej i chodu oraz osłabienie kończyn tylnych prowadzące do paraliżu. U zwierząt w badaniach histopatologicznych stwierdzano głównie zwyrodnienie aksonów i komórek Schwanna w nerwach obwodowych i w rdzeniu kręgowym. Dla szczurów ustalono wartość NOAEL dla chronicznej neurotoksyczności na poziomie 0,5 mg/kg mc./dzień. Akrylamid powodował zmiany patologiczne w narządach rozrodczych samców (zwyrodnienie nabłonka rozrodczego w jądrach i przewodach nasiennych, złuszczenie komórek rozrodczych w najądrzach oraz atrofię jąder).

Standardowe testy na bakteriach nie wykazały zdolności akrylamidu do indukowania mutacji punktowych. Badanie mutacji genowych na komórkach ssaków w warunkach *in vitro* dały wynik niejednoznaczny. Niektórzy badacze przypuszczają, że aktywność akrylamidu może być związana z działaniem klastogennym (uszkodzenie chromosomu wyrażone jego złamaniem, co może prowadzić do zmiany organizacji struktury chromosomu wskutek nieprawidłowego połączenia się jego fragmentów w nową konfigurację). Akrylamid indukował aberracje chromosomowe, powodował poliploidalność i zaburzenia wrzeciona, co wskazuje na jego działanie aneuploidalne (obecność w komórce nieprawidłowej liczby chromosomów). Akrylamid powodował uszkodzenia DNA oraz nieplanową syntezę DNA, a także tworzył addukty z DNA oraz indukował wymianę chromatyd siostrzanych. Badania w warunkach *in vivo* dały dodatkowo wyniki dla: aberracji chromosomowych, tworzenia mikrojąder i aneuploidii w szpiku kostnym, co sugeruje,

że akrylamid jest bezpośrednio działającym mutagenem, ale prawdopodobnie powoduje skutek klastogenny, a nie mutacje genowe. Akrylamid wykazywał działanie mutagenne w komórkach rozrodczych samców. Wyniki dodatnie otrzymano dla skutków obejmujących: aberracje chromosomowe, tworzenie mikrojąder, wymianę chromatyd siostrzanych, nieplanową syntezę DNA, dominujące mutacje letalne i dziedziczne translokacje. Za działanie mutagenne akrylamidu może być odpowiedzialny metabolit, glicydamid, który zarówno w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro*, jak *in vivo* powodował działanie mutagenne i genotoksyczne.

Akrylamid działał rakotwórczo na szczury i myszy. U zwierząt w badaniach przewlekłych wykazano wzrost częstości występowania nowotworów u szczurów: tarczycy, jąder, gruczołów sutkowych, trzustki, serca, jamy ustnej i skóry, być może także ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz u myszy: gruczołu Hardera, płuc, sutka, jajników oraz przedłożadka. Podobne działanie wykazywał także metabolit związku – glicydamid. Badania epidemiologiczne ludzi narażonych zawodowo, jak i środowiskowo (na akrylamid w diecie) nie dają jasnego obrazu zależności narażenia na związek a występowania nowotworów. W IARC zaklasyfikowano akrylamid do grupy 2A (substancja prawdopodobnie rakotwórcza dla ludzi), SCOEL zaliczył związek do grupy B rakotwórczości (genotoksyczne kancerogeny, dla których istniejące dane są niewystarczające do zastosowania modelu LNT). W badaniach na zwierzętach stwierdzono szkodliwy wpływ akrylamidu na płodność samców: zmniejszenie liczby plemników, zmiany morfologiczne nasienia, zaburzenia zachowań kopolacyjnych, dominujące mutacje letalne. U potomstwa samców narażonych na akrylamid stwierdzono zwiększenie resorpcji płodów i zmniejszenie liczebności miotów (skutek mutacji letalnych). Akrylamid nie wpływał na rozrodczość u samic. W badaniach toksyczności rozwojowej większość objawów u potomstwa obserwowano po dawkach akrylamidu powodujących toksyczność matczyną.

Akrylamid dobrze wchłania się: drogą inhalacyjną, pokarmową (do 98% u szczurów, do 44% u myszy) i w mniejszym stopniu przez skórę; wiąże się specyficznie z krwinkami czerwonymi oraz spermatydami i przenika przez barierę łożyska. Akrylamid jest szybko metabolizowany przez sprzężanie z glutationem lub utlenianie przy udziale CYP2E1. Ten drugi szlak metaboliczny prowadzi do powstania epoksydowej pochodnej

– glicydamidu (GA). Zarówno akrylamid, jak i GA wiążą się z hemoglobina i/lub DNA.

Akrylamid i jego metabolity ulegają wydalaniu z moczem. U ludzi po podaniu doustnym wydalano się z moczem w ciągu doby około 50% podanej dawki. Okres połowicznego wydalania oszacowano na około 3 h.

Addukty hemoglobiny z akrylamidem i glicydamidem oraz metabolity obecne w moczu mogą służyć jako biomarkery narażenia na akrylamid.

Za podstawę do zaproponowania wartości NDS akrylamidu przyjęto jego działanie neurotoksyczne na ludzi. U pracowników narażonych zawodowo na akrylamid o stężeniu przekraczającym $0,3 \text{ mg/m}^3$ istotnie częściej występowało drętwienie dłoni i stóp niż w grupie pracowników narażonych na akrylamid o stężeniu poniżej $0,3 \text{ mg/m}^3$.

W celu ustalenia wartości NDS akrylamidu z wartości NOAEL $0,1 \text{ mg/m}^3$ przyjęto jeden współczynnik niepewności związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi. Ilościowa ekstrapolacja wyników badań działania rakotwórczego związku u zwierząt na ludzi jest praktycznie niemożliwa, gdyż na powstawanie nowotworów obserwowanych u szczurów istotny wpływ mają czynniki specyficzne dla tego gatunku. Obliczona wartość NDS akrylamidu wynosi $0,05 \text{ mg/m}^3$. Dla państw członkowskich UE istotne znaczenie mają wartości wiążące BOELV, a dla akrylamidu Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy (ACSH) przyjął w 2012 r. propozycję wartości BOELV w zakresie stężeń $0,07 \div 0,1 \text{ mg/m}^3$. W Niemczech dla ryzyka akceptowanego $4 \cdot 10^{-4}$ zaproponowano wartość dopuszczalną dla akrylamidu na poziomie $0,07 \text{ mg/m}^3$. Biorąc pod uwagę powyższe ustalenia, zaproponowano przyjęcie stężenia $0,07 \text{ mg/m}^3$ za wartość NDS akrylamidu. Ze względu na wchłanianie akrylamidu przez skórę związek oznakowano literami "Sk".

W badaniach pracowników narażonych na akrylamid stwierdzono wyraźną zależność między poziomem adduktów akrylamidu z hemoglobina (*N*-(2-karbamoiloetylo)-waliny, AA-Hb) a występowaniem objawów ze strony obwodowego układu nerwowego. Dla objawów drętwienia/mrowienia stóp lub nóg (najwcześniej występujących) ustalono wartość NOAEL na poziomie $0,51 \text{ nmol AA-Hb/g}$ globiny. Wartość ta odpowiada stężeniu akrylamidu w powietrzu wynoszącemu około $0,1 \text{ mg/m}^3$. Jest to obowiązująca wartość NDS dla akrylamidu w Polsce. Do wyznaczenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym dla akrylamidu

we krwi przyjęto stężenia adduktów akrylamidu z hemoglobina. W Niemczech przyjęto dwie wartości: BLW (*biologischer leitwert* – dopuszczalna wartość biologiczna) na poziomie 550 pmol AA-Val/g globiny oraz BAR (*biologischer arbeitsstoff-referenzwert* – biologiczna wartość referencyjna) na poziomie 50 pmol AA-Val/g globiny. W SCOEL ustalono wartość wyjściową BGV dla niepalącej populacji generalnej na poziomie 80 pmol AA-Val/g globiny. Żadna z tych wartości nie była porównywana z wartościami dopusz-

czalnych stężeń akrylamidu w powietrzu na stanowiskach pracy, których zarówno w SCOEL, jak i w Niemczech dla akrylamidu nie ustalono.

Ze względu na dużą zmienność stężeń adduktów akrylamidu z hemoglobina w populacji nienarażonej zawodowo na akrylamid, a także fakt, że pomiar adduktów z hemoglobina jest metodą inwazyjną, wymagającą ponadto wyspecjalizowanej aparatury, zrezygnowano z ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla akrylamidu.

SUMMARY

Acrylamide (AA) is a chemical compound that occurs at room temperature in the form of colorless crystals or flakes. It is not found in the natural environment, but it can be produced in thermal food processes (frying, baking). It is also present in cigarette smoke. Acrylamide is categorized as a toxic substance that poses substantial health risk after long-term exposure via inhalation, ingestion or skin contact. It is a category 2 (1B) mutagen and category 2 (1B) carcinogen. AA is known to induce adverse effects on reproduction, eye irritation and allergic skin reactions. Acrylamide is produced in multi-tonnage quantities. It is mostly used to synthesize polyacrylamides applied in wastewater treatment, manufacturing paper, processing ore, manufacturing vinyl polymers; it is also used as a grouting agent in constructing dams and tunnels. Polyacrylamide gel is utilized in the process of electrophoresis (PAGE) commonly used in numerous laboratories. Occupational exposure to acrylamide may occur during the production, processing and distribution of this compound and also during its application in construction and assembly works (e.g., construction of tunnels, sewer grouting work). In Poland occupational exposure to acrylamide is observed in chemical and pharmaceutical plants as well as in laboratories of research institutes and tertiary education schools. Over 2000 workers (mostly women) were exposed to this compound in the years 2005–2010 (2525 workers in 2010). According to the data produced by the Chief Sanitary Inspectorate in 2011 and 2012 there were no workers exposed to acrylamide at levels exceeding maximum allowable concentration (MAC) in the air, namely over 0.01 mg/m³. Acrylamide is found to exert neurotoxic effects. Clinical symptoms of acute and chronic poisoning are similar in humans, and symptoms of peripheral neu-

ropathy, such as loss of sensation, paresthesia (numbness/tingling in hands and feet), reduced muscle tone and diminished tendon reflexes are most common. In addition, hand tremors and unsteady gait, diminished sensitivity to light and inability to distinguish colors can be observed. Peripheral neuropathy symptoms were significantly more frequent in workers exposed to AA concentrations exceeding 0.3 mg/m³. Based on the biological monitoring (acrylamide adducts with hemoglobin, AA-Hb) of AA-exposed workers no-observed adverse effect level (NOAEL) for numbness/tingling in hands/feet has been set at 0.51 nmol AA-Hb/g globin. This value corresponds to the air AA concentration of 0.1 mg/m³. In workers exposed to this compound dermatitis manifested by skin peeling, mostly in the palm, is also observed. The results of animal studies on acute AA toxicity have revealed symptoms of neurotoxicity, regardless of the exposure route. In the available literature there is no information about long-term inhalation studies on animals. Subchronic and chronic studies (after intraperitoneal and ingestion exposure) showed mainly neurotoxic effect of this compound. Clinical symptoms of animal AA exposure were manifested by incoordination, unsteady gait and diminished strength of hind limbs leading to paralysis. Histopathological examinations of animals most frequently showed degenerated axons and Schwann cells in the spinal cord and peripheral nerves. The NOAEL value for chronic neurotoxicity in rats has been set at 0.5 mg/kg b.w./day. Acrylamide induced male reproductive pathology (degeneration of the germinal epithelium in testes and seminiferous tubules, exfoliation of germ cells in the epididymis and atrophy of testes). Standard bacteria testing showed lack of AA ability to induce point mutations. The *in vitro* study of gene mutations on

mammal cells yielded controversial results. Some researchers suppose that the AA activity may be associated with the clastogenic effect (a broken chromosome, which may lead to chromosome reorganization due to incorrect coupling of its fragments into a new configuration). Acrylamide induced chromosome aberrations, polyploidy and spindle disorders, which indicates its aneuploidal effect (the incorrect number of chromosomes in the cell). Acrylamide was responsible for DNA damage, unscheduled DNA synthesis, production of DNA adducts and induction of sister chromatid exchange. *In vivo* studies yielded positive results for chromosome aberration, production of micronuclei and aneuploidy in bone marrow, which suggests that acrylamide is a mutagen characterized by direct action, however, it is most likely that it exerts the clastogenic effect, but not gene mutations. Acrylamide showed the mutagenic effect in male reproductive cells. Positive results were obtained for such effects as chromosome aberrations, production of micronuclei, sister chromatid exchange, unscheduled DNA synthesis, dominant lethal mutations and hereditary translocations. It is likely that metabolite glycidamide, which exerts mutagenic and genotoxic effects in both *in vivo* and *in vitro* studies, is responsible for the mutagenic effect of acrylamide. Acrylamide was found to show a carcinogenic effect in rats and mice. Animal chronic studies revealed an increased incidence of cancers of thyroid, testes, mammary glands, pancreas, heart, oral cavity and skin and maybe also of the central nervous system (CNS) in rats as well as cancers of the Harderian gland, lungs, mammary glands, ovaries and forestomach in mice. Glycidamide, AA metabolite, showed a similar effect. Epidemiological studies of people occupationally and environmentally (diet) exposed to acrylamide have not provided explicit evidence of the relationship between AA exposure and cancer risk. Acrylamide has been classified into group 2A (the agent probably carcinogenic to humans) by the International Agency for Research on Cancer and to group B (genotoxic carcinogen, for which the existence of a threshold cannot be sufficiently supported at present) by the Scientific Committee on Occupational Exposure Limit (SCOEL). Animal studies have evidenced an adverse effect of acrylamide on male reproduction/fertility, including a reduced number of sperm cells, morphological changes in sperm, altered sexual behavior, dominant lethal mutations. An increased fetal resorption

and decreased litter size (resulting from lethal mutations) were observed in the progeny of males exposed to acrylamide. No effect on reproduction was found in females. In the studies of developmental toxicity the majority of symptoms were observed after administration of AA doses responsible for inducing maternal toxicity. Acrylamide is well absorbed via inhalation and ingestion (up to 98% in rats and up to 44% in mice), less absorbed through the skin; specifically bound to red blood cells and spermatids and permeates through the placental barrier. Acrylamide is rapidly metabolized through conjugation to glutathione or CYP2E1-mediated oxidation. The latter metabolic pathway leads to the production of glycidamide (GA), an epoxy derivative. Both acrylamide and GA can bind to hemoglobin and/or DNA. Acrylamide and its metabolites are excreted in the urine. In humans 50% of an orally administered dose was excreted in the urine in 24 h. Excretion half-time is estimated at approximately 3 h. Hemoglobin adducts of acrylamide, glycidamide and urinary metabolites can serve as biomarkers of acrylamide exposure. The neurotoxic AA effect on humans has been adopted as the basis for the proposed MAC value of this compound. In workers occupationally exposed to acrylamide at the concentration exceeding 0.3 mg/m³ numbness in palms and feet was observed more frequently than in those exposed to lower concentrations (below 0.3 mg/m³). To establish a MAC value of acrylamide from the value of NO-AEL 0.1 mg/m³, one uncertainty coefficient, related to individual differences in human sensitivity, has been adopted. The qualitative extrapolation of results obtained from carcinogenicity studies in laboratory animals to humans is practically impossible since the development of cancers observed in rats is significantly influenced by species-specific factors. The calculated MAC value for acrylamide is 0.05 mg/m³. It should be stressed that in the European Union the binding occupational exposure level value (BOELV) is most important. In 2012 the Advisory Committee for Safety and Health at Work (ACSH) accepted a proposal on BOELV for acrylamide concentration within the range of 0.07 - 0.1 mg/m³. Also in Germany MAC for acrylamide was proposed at 0.07 for acceptable risk 4 · 10⁻⁴. Bearing in mind the aforesaid stipulations MAC of 0.07 mg/m³ for acrylamide has finally been proposed. On account of acrylamide absorption through the skin the standard value for the compound is labeled "Sk". Studies of workers occupationally exposed to acrylamide showed

explicitly a relationship between the level of acrylamide adducts with hemoglobin (N-(2-carbamoyl-ethyl)-valine, AA-Hb) and the occurrence of symptoms in the peripheral nervous system. For numbness/tingling in feet or legs (the most commonly observed symptoms) the NOAEL value has been set at 0.51 nmol AA-Hb/g globin. This value corresponds to AA concentration in the air of 0.1 mg/m³. This is a binding MAC value for acrylamide in Poland. Concentrations of acrylamide adducts with hemoglobin have been adopted to estimate admissible value in the biological material for acrylamide in blood. In Germany two values have been adopted, BLW (*biologischer leitwert*, biological limit value) of 550 pmol AA-Val/g globin and BAR (*biolo-*

gischer arbeitsstoff-referenzwert, biological reference value) of 50 pmol AA-Val/g globin. SCOEL adopted an initial BGV (biological guidance value) for the non-smoking general population, which was set at 80 pmol AA-Val/g globin. None of these values was comparable with MAC values for acrylamide in workplace air; neither SCOEL nor Germany established such values. In view of great variations in the concentration of acrylamide adducts with hemoglobin in the population non-occupationally exposed to acrylamide as well as the fact measuring hemoglobin adducts involves an invasive procedure that requires highly specialized equipment, the establishment of BEI for acrylamide has been abandoned.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka akrylamidu:

- wzór sumaryczny C₃H₅NO
- wzór strukturalny $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CONH}_2$
- nazwa chemiczna
CAS prop-2-enamide
- numer CAS 79-06-1
- numer RTECS AS3325000
- numer WE 201-173-7
- numer indeksowy 616-003-00-0
- synonimy: 2-propenamide, acryl acid amide, ethylene caroxamine, propenoic acid amide, vinyl amide.

Zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. UE L353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.) akrylamid ma zharmonizowaną klasyfikację, wg tabeli 3.1. załącznika VI rozporządzenia 1272/2008.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie wg tabeli 3.1. załącznika VI do rozporządzenia 1272/2008 zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzającej zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Akrylamid; prop-2-enamide	Carc. 1B Muta. 1B Repr. 2 Acute tox. 3(*) STOT RE 1 Acute tox. 4(*) Acute tox. 4(*)	H350 H340 H361f (***) H301 H372 (**) H332 H312	GHS06 GHS08 Dgr	H350 H340 H361f (***) H301 H372 (**) H332 H312

cd. tab. 1.

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
	Eye Irrit. 2 Skin Irrit. 2 Skin sens 1	H319 H315 H317		H319 H315 H317

Objaśnienia:

Carc. 1B – rakotwórczość, kategoria zagrożeń 1.B.

H350 – może powodować raka.

Muta. 1B – działanie mutagenne na komórki rozrodcze, kategoria 1.B.

H340 – może powodować wady genetyczne.

Repr. 2 – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria 2.

H361f (***) – podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność.

Acute tox. 3 (*) – toksyczność ostra (po narażeniu drogą doustną), kategoria zagrożenia 3. (*).

H301 – działa toksycznie po połknięciu.

STOT RE 1 – działa toksycznie na narządy docelowe (powtarzane narażenie), kategoria zagrożenia 1.

H372 – powoduje uszkodzenie narządów w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia.

Acute tox. 4(*) – toksyczność ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria zagrożenia 4. (*).

H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.

Acute tox. 4(*) – toksyczność ostra (droga dermalna), kategoria zagrożenia 4. (*).

H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.

Eye Irrit. 2 – działa drażniąco na oczy, kategoria zagrożenia 2.

H319 – działa drażniąco na oczy.

Skin Irrit. 2 – działa drażniąco na skórę, kategoria zagrożenia 2.

H315 – działa drażniąco na skórę.

Skin sens. 1 – działa uczulająco na skórę, kategoria zagrożenia 1.

H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.

Dgr – niebezpieczeństwo.



Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem

Ponieważ do dnia 1.06.2015 r. istnieje prawny obowiązek jednoczesnego podawania klasyfikacji wg dotychczasowych zasad i kryteriów, akrylamid został sklasyfikowany zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI rozporządzenia 1272/2008 następująco:

- Rakotw. Kat. 2, R45 – substancja rakotwórcza kategorii 2.; może powodować raka
- Muta. Kat. 2, R46 – substancja mutagenna kategorii 2.; może powodować dziedziczne wady genetyczne
- Repr. Kat. 3, R62 – substancja działająca szkodliwie na rozrodczość, kategorii 3.; możliwe ryzyko upośledzenia płodności
- T; R25-48/23/24/25 – substancja toksyczna, działa toksycznie po połknięciu; działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia, działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
- Xn; R20/21 – substancja szkodliwa, działa szkodliwie przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą
- Xi; R36/38 – substancja drażniąca, działa drażniąco na oczy i skórę
- R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne akrylamidu (ACGIH 2005; RAR 2002):

- wygląd i zapach: bezbarwne kryształy w formie płatków, bez zapachu; wolno sublimują w temperaturze pokojowej
- masa cząsteczkowa 71,09
- temperatura wrzenia 125 °C (przy 25 mmHg – 3,3 kPa); polimeryzuje powyżej temperatury wrzenia
- temperatura topnienia 84,5 °C
- gęstość właściwa: 1,122 w temp. 30 °C; 1,127 w temp. 25 °C
- prężność par: 0,007 mmHg w temp. 25 °C (0,9 Pa); 0,03 mmHg w temp. 40 °C (4,0 Pa); 1,6 mmHg w temp. 84,5 °C (213 Pa)
- gęstość par 2,46 (powietrze = 1)
- log Pow 0,67 ÷ 1,24 (mierzona); 0,86 ÷ 1,65 (obliczona); wartość 1,0 przyjęto do oceny ryzyka (RAR 2002)
- rozpuszczalność w: acetonie, eterze, metanolu, etanolu, octanie etylu, chloroformie
- w wodzie 2,155 g/l w temp. 30 °C
- współczynniki przeliczeniowe w temp. 25 °C i ciśn. 101,3 kPa 1 ppm \approx 2,907 mg/m³; 1 mg/m³ \approx 0,344 ppm (SCOEL 2011; ACGIH 2005).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Akrylamid nie występuje w środowisku naturalnym. Może się tworzyć w żywności podczas procesów wymagających ogrzewania, co najmniej do temperatury 120 °C, w wyniku reakcji między asparaginą a cukrami redukującymi. Akrylamid wchodzi także w skład dymu tytoniowego. Zawartość akrylamidu w głównym strumieniu dymu papierosowego określono na 1,1 ÷ 2,24 µg/papieros (Manson i in. 2005).

Akrylamid jest otrzymywany metodą katalitycznego uwodnienia akrylonitrylu w temperaturze 100 ÷ 150 °C w obecności katalizatora miedziowego lub w niskotemperaturowym procesie enzymatycznym (RAR 2002; SCOEL 2011).

Akrylamid jest substancją wielkotonażową. W państwach UE roczna produkcja akrylamidu jest szacowana na 150 000 ÷ 200 000 t (SCOEL 2011).

Akrylamid jest stosowany głównie (około 99%) jako związek wyjściowy do syntezy poliakrylamidów. Polimery i kopolimery akrylamidu mogą być stosowane w formie płynnej i stałej. Poliakrylamid stosuje się głównie w procesach: oczyszczania ścieków, produkcji papieru, przerobu rud, wytwarzania polimerów winylowych oraz jako szczeliwo podczas budowy zapór wodnych i tuneli. Żel poliakrylamidowy wykorzystuje się w procesie elektroforezy (PAGE), powszechnie stosowanej w wielu laboratoriach (SCOEL 2011).

Zawodowe narażenie na akrylamid może występować podczas: produkcji, dalszego przerobu i dystrybucji, a także m.in. podczas stosowania związku w pracach budowlanych czy montażowych (np.: budowa tuneli, naprawa kanalizacji). Narażenie na akrylamid w Polsce występuje głównie w: zakładach chemicznych, farmaceutycznych oraz laboratoriach instytutów badawczych i uczelni wyższych.

Według danych zebranych w RAR (2002) i raporcie NTP-CERHR (*Manson* i in. 2005) stężenia akrylamidu w powietrzu środowiska pracy (dane historyczne) kształtowały się następująco:

- produkcja akrylamidu < 0,001 ÷ 1,3 mg/m³
- produkcja poliakrylamidu < 0,001 ÷ 0,77 mg/m³
- produkcja i stosowanie żeli do elektroforezy 0,002 ÷ 0,067 mg/m³
- stosowanie poliakrylamidu < 0,001 ÷ 0,015 mg/m³
- stosowanie zaprawy z akrylamidem (prace podziemne) 0,005 ÷ 0,076 mg/m³

- stosowanie zaprawy z akrylamidem (naprawa kanalizacji) 0,002 ÷ 0,36 mg/m³.

Z danych zebranych w latach 2005-2010 w Centralnym Rejestrze Danych o Narażeniu na Substancje, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagenym w Środowisku Pracy, prowadzonym przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi, narażonych na akrylamid było ponad 2000 osób (najwięcej w 2010 r. – 2525), w tym większość stanowiły kobiety (*Konieczko* i in. 2012).

Według danych GIS, w latach 2011-2012 nie było w Polsce pracowników narażonych na akrylamid o stężeniu w powietrzu powyżej 0,1 wartości NDS (0,1 mg/m³), tj. powyżej wartości 0,01 mg/m³ (GIS 2013).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre u ludzi

U ludzi w przypadkach ostrego lub podostrego zatrucia akrylamidem w ciągu kilku godzin lub dni pojawiają się objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Skutki te obejmują: splątanie, zaburzenia pamięci, senność, niewyraźną mowę, niezdolność do koncentracji i halucynacje. Po okresie utajenia (trwającego kilkanaście dni, a nawet kilka miesięcy) rozwijają się objawy neuropatii obwodowej. Najczęściej obserwuje się aksonopatie, obejmujące początkowo włókna czuciowe, a następnie motoryczne. Do najczęstszych objawów klinicznych neuropatii obwodowych należą: utrata czucia, parestezje, drętwienie (dłoni i stóp), osłabienie mięśniowe i/lub zmniejszenie masy mięśni kończyn (atrofia mięśni kończyn) oraz osłabienie odruchów ścięgnistych. Mogą ponadto wystąpić drżenia rąk i chwiejny chód. Dodatkowo, w wyniku narażenia na akrylamid może pojawić się:

anoreksja, utrata masy ciała i oczopląs. W niektórych przypadkach obserwowano rozszerzenie naczyń obwodowych, intensywne pocenie się oraz trudności w oddawaniu moczu i kału, co sugeruje wpływ akrylamidu na autonomiczny układ nerwowy. Objawy ustępowały po przerwaniu narażenia, choć w niektórych przypadkach utrzymywały się ponad rok (*Manson* i in. 2005; SCOEL 2011).

U kobiety, która spożyła 18 g akrylamidu (375 mg/kg mc.), obserwowano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a następnie neuropatię obwodową. Dodatkowo wystąpiły u niej: drgawki, krwawienia z przewodu pokarmowego, niewydolność oddechowa i uszkodzenie wątroby (RAR 2002; *Manson* i in. 2005).

Podobne objawy ze strony OUN i następnie neuropatię obwodową obserwowano u dorosłych członków rodziny zatrutych akrylamidem, którym zanieczyszczono wodę podczas naprawy (uszczelnienia) instalacji wodociągowej. Osoby te powróciły do zdrowia w

ciągu 4 miesięcy. Objawy o mniejszym nasileniu wystąpiły także u dzieci w wieku szkolnym. Zmierzone stężenie akrylamidu w wodzie wynosiło 400 ppm (Manson i in. 2005).

Działanie drażniące na ludzi

Na podstawie wyników badania kliniczno-kontrolnego oraz badań prowadzonych w środowisku pracy wykazano występowanie takich skutków narażenia na akrylamid, jak: wysypka, łuszczenie się skóry i zapalenie skóry przypominające trądzik, które były związane z narażeniem dermalnym na związek (SCOEL 2011). U pracowników narażonych na monomer akrylamidu w postaci: proszku, spolimeryzowanego akrylamidu, wodnych roztworów oraz akrylamidu stosowanego jako zaprawa w pracach kanalizacyjnych (uszczelnianiu kanalizacji), łuszczenie skóry obserwowano głównie na dłoniach, ale także na stopach. Pracownicy narażeni na wodne roztwory akrylamidu stosowanego w pracach podziemnych (budowa tuneli) często zgłaszali podrażnienie oczu oraz podrażnienie dróg oddechowych (Hagmar i in. 2001).

Działanie uczulające na ludzi

Pomimo powszechnego stosowania akrylamidu, jak i produktów zawierających akrylamid, brak jest danych w dostępnym piśmiennictwie na temat jego działania uczulającego na drogi oddechowe u ludzi (SCOEL 2011).

U pracowników narażonych na akrylamid w postaci żeli poliakrylamidowych opisano dwa przypadki uczulenia skóry (RAR 2002). W badaniach na ochotnikach dotyczących toksykokinetyki akrylamidu u jednego z 24 ochotników wystąpiła opóźniona reakcja nadwrażliwości po 3 dziennych aplikacjach 50-procentowego wodnego roztworu akrylamidu, wskazująca na uczulenie skóry. Zmiany na skórze ustąpiły w ciągu 3 tygodni od wykonania badania (Fennell i in. 2005).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe u ludzi

W warunkach narażenia zawodowego, gdzie narażenie na akrylamid występuje drogą inhalacyjną i w kontakcie ze skórą, pierwszym objawem działania związku było zapalenie skóry, charakteryzujące się łuszczeniem skóry na dłoniach. Następnie pojawiały się objawy neuropatii obwodowej. Skutki takie obserwowano u pracowników w zakładzie produkującym akrylamid w Chinach. Pracownicy byli narażeni przez kontakt dermalny na 27- ÷ 30-procentowy wodny roztwór akrylamidu, a stężenia w powietrzu wynosiły 5 ÷ 9 mg/m³. W fabryce tej nie stosowano odpowiednich środków ochrony indywidualnej (He i in. 1989; Manson i in. 2005).

Zatrucia przewlekłe. Badania epidemiologiczne

Istnieje wiele opisów przypadków osób narażonych zawodowo na akrylamid, u których wystąpiły takie kliniczne objawy działania neurotoksycznego związku, jak: niepewny (chwiejny) chód i zniekształcona mowa (zaburzenia artykulacji). Objawom tym towarzyszyło: uczucie mrowienia i drętwienie rąk, obniżone napięcie mięśniowe, upośledzenie koordynacji kończyn górnych i drżenie rąk. Objawy te ustępowały w okresie kilku miesięcy po przerwaniu narażenia, chociaż u jednej osoby osłabienie mięśniowe utrzymywało się ponad rok. W większości przypadków opisywanych w piśmiennictwie droga narażenia i poziom narażenia nie zostały jednoznacznie określone (RAR 2002).

He i in. (1989) przeprowadzili badania kliniczne 71 pracowników zatrudnionych w zakładzie produkującym monomer i polimery akrylamidowe w Chinach. Pracownicy byli narażeni na akrylamid przez okres od 1 miesiąca do 18 miesięcy. Rok przed przeprowadzeniem badania stężenia akrylamidu w po-

wietrzu wynosiły $5 \div 9 \text{ mg/m}^3$ podczas maksymalnej produkcji. Pracownicy do mycia rąk używali wody zanieczyszczonej akrylamidem o stężeniu do 410 mg/l . Przeprowadzone badania u pracowników wykazały takie wyraźne objawy neuropatii obwodowej, jak: oczopląs i kłopoty z utrzymaniem równowagi oraz obniżenie amplitudy potencjału czynnościowego w nerwach: łydkowym, łokciowym i pośrodkowym. Inne objawy obejmowały: osłabienie mięśniowe, mrowienie/drętwienie dłoni i stóp oraz utratę odruchów ścięgniastych. Obserwowano także wzrost potliwości oraz łuszczenie i zaczerwienienie (rumień) skóry. Na podstawie tego badania nie można określić względnego udziału narażenia dermalnego i inhalacyjnego na akrylamid w powstawaniu obserwowanych skutków. W tym samym zakładzie pracy Bergmark i in. (1993) oznaczyli poziom aduktów akrylamidu z hemoglobina u 41 pracowników narażonych inhalacyjnie na akrylamid o stężeniach $0,11 \div 8,8 \text{ mg/m}^3$ oraz przez kontakt dermalny. Oznaczone poziomy wynosiły $0,3 \div 34 \text{ nmol/g}$ hemoglobiny.

Dwa doniesienia, oparte na wynikach neurofizjologicznych badań norweskich pracowników robót ziemnych/podziemnych narażonych na akrylamid, które zakończyły się ponad 2 lata przed badaniem, wskazują na długotrwałe (persystentne) skutki tego narażenia ze strony układu nerwowego. Pierwsze badanie (Goffeng i in. 2008a), obejmujące 44 narażonych pracowników i 49 pracowników z grupy kontrolnej, wykazało w grupie narażonej na akrylamid istotne spowolnienie przewodzenia nerwowego oraz obniżenie amplitudy potencjału w czuciowym nerwie łydkowym. W grupie pracowników narażonych na akrylamid stwierdzono także, w porównaniu z grupą referencyjną, istotne wydłużenie latencji składnika N75 wzrokowego potencjału wywołanego (VEP) rejestrowanego z potylicy (składnik N75 potencjału wzrokowego informuje o czasie upływającym od momentu za-

działania bodźca wywołującego potencjał do chwili dotarcia pobudzenia do kory wzrokowej, co pozwala wnioskować o stanie czynnościowym nerwu wzrokowego) oraz zmniejszenie amplitudy potencjałów w elektoretinogramie indukowanych błyskami z częstotnością 30 Hz (ERG 30 Hz , ERG 30 Hz odzwierciedla głównie aktywność czopków i komórek dwubiegunowych w centralnej części pola widzenia).

Wyniki badań wskazują na łagodne subkliniczne, lecz utrzymujące się skutki w nerwie łydkowym i układzie wzrokowym. W drugim badaniu (Goffeng i in. 2008b) tę samą grupę pracowników przebadano pod kątem utrzymujących się zaburzeń widzenia. Badano próg wrażliwości na światło w polu widzenia oraz widzenie barwne. Pracownicy narażeni w przeszłości na akrylamid wykazywali znacząco wyższy próg detekcji pojedynczych sygnałów w polu widzenia niż osoby w grupie kontrolnej. W teście Lantoniego 15 Hue oceniającym rozpoznawanie barwne osoby narażone na akrylamid popełniały większą liczbę błędów w rozróżnianiu barwy niż osoby z grupy kontrolnej. Mimo że różnice były istotne statystycznie, otrzymane wyniki uznano za skutki podkliniczne. Uzyskane wyniki były zgodne z wynikami otrzymanymi w badaniach na zwierzętach, w których wykazano, że po narażeniu na akrylamid zmiany występują głównie w cienkich włóknach nerwu wzrokowego.

Przeprowadzono także badania $71 \div 75$ pracowników z zakładów produkujących poliakrylamid w RPA (Myers, Macun 1991; Bachmann i in. 1992). Stężenia akrylamidu w powietrzu mierzone dozymetrami indywidualnymi wynosiły $0,02 \div 2,39 \text{ mg/m}^3$, średnio $0,16 \text{ mg/m}^3$ (8 h TWA). W badaniu tym nie było grupy kontrolnej, natomiast uzyskane wyniki porównywano między grupami narażonymi na stężenia związku $< 0,3 \text{ mg/m}^3$ oraz $> 0,3 \text{ mg/m}^3$. W żadnej z grup nie stwierdzono występowania: osłabienia mięśniowego, upo-

śledzenia czucia położenia czy dodatnich wyników w teście Romberga. Brak było różnic między grupami we wrażliwości na wibracje. W obu grupach stwierdzano niewielkie zaburzenia reakcji na dotyk. Pracownicy z grupy narażonej na akrylamid o większym stężeniu ($> 0,3 \text{ mg/m}^3$) istotnie częściej skarżyli się na łuszczenie i pocenie skóry oraz drętwienie dłoni i stóp niż pracownicy z grupy narażonej na akrylamid o mniejszym stężeniu ($< 0,3 \text{ mg/m}^3$). Na podstawie wyników tego badania nie można jednak określić udziału narażenia dermalnego oraz inhalacyjnego na akrylamid w powstawaniu obserwowanych skutków.

Hagmar i in. (2001) przeprowadzili badania kliniczne 210 pracowników wykonujących przez prawie 2 miesiące prace podziemne (budowa tunelu), podczas których stosowano zaprawę zawierającą akrylamid i *N*-metyloakrylamid. Przy pracach występowało głównie narażenie dermalne, ale również inhalacyjne. W pobranych dwóch próbkach powietrza w strefie oddychania pracowników wykazano stężenie, łącznie dla akrylamidu i *N*-metyloakrylamidu, wynoszące odpowiednio $0,27$ oraz $0,34 \text{ mg/m}^3$. Powtórne badanie próbek powietrza wykazało, że 50% łącznego stężenia stanowił akrylamid. Wśród pracowników przeprowadzono ankietę i badania kliniczne obejmujące także badanie funkcji nerwów obwodowych. Grupę 50 pracowników uskarżających się na zaburzenia ze strony obwodowego układu nerwowego poddano dalszym badaniom neurofizjologicznym. Od pracowników pobrano krew w okresie od 1. tygodnia do 5. tygodnia po ustaniu narażenia i oznaczono addukty akrylamidu z hemoglobina. Poziom adduktów z Hb oznaczono także u 18 niepalących osób, nienarażonych na akrylamid, u których poziom ten wynosił $0,02 \div 0,07 \text{ nmol/g}$ globiny. Wśród pracowników narażonych na akrylamid u 47 poziom adduktów był taki sam jak w grupie kontrolnej. Pozostałych 163 pracowników miało wyższy poziom

adduktów (maksymalnie 17 nmol/g globiny). Na podstawie wyników tych badań stwierdzono wyraźną zależność między poziomem adduktów z hemoglobina a występowaniem objawów ze strony obwodowego układu nerwowego. U 39% pracowników, u których poziom adduktów był większy niż 1 nmol/g globiny, występowało mrowienie lub drętwienie rąk lub nóg. Wartość NOAEL dla objawów drętwienia/cierpięcia stóp lub nóg ustalono na poziomie $0,51 \text{ nmol/g}$ globiny (górny przedział ufności). Dla 23 pracowników wykazano wyraźną zależność między zaburzeniami ze strony obwodowego układu nerwowego a zawodowym narażeniem na akrylamid. Objawy narażenia ustąpiły w ciągu 18 miesięcy, z wyjątkiem 2 pracowników. W grupie 50 pracowników, zgłaszających subiektywne dolegliwości i poddanych badaniu neurofizjologicznemu, u 29 osób poziom adduktów wynosił $> 0,3 \text{ nmol/g}$ globiny. Spośród tych 29 osób: 2 osoby wykazywały objawy polineuropatii, 8 osób miało niewielkie zaburzenia przewodnictwa nerwowego, 9 osób miało podwyższony próg percepcji czuciowej, a u 9 osób nie wykazywano zmian neurofizjologicznych. U 10 pracowników występowało zapalenie skóry, ale tylko u jednego wykazano dodatnią reakcję uczulenia skóry na *N*-metyloakrylamid. Ponadto, pracownicy narażeni na akrylamid o dużym stężeniu (wysoki poziom adduktów z Hb), istotnie częściej zgłaszali podrażnienie oczu oraz dróg oddechowych.

Kjuus i in. (2004) badali wpływ akrylamidu na obwodowy układ nerwowy u 24 pracowników zatrudnionych przy budowie tunelu kolejowego i narażonych na akrylamid oraz *N*-metyloakrylamid (stosowanych jako szczeliwo) po upływie 4 i 16 miesięcy od zakończenia prac. Grupę kontrolną tworzyło 50 pracowników niewykonywujących prac z akrylamidem. Narażeni pracownicy istotnie częściej zgłaszali dolegliwości w trakcie prac ze szczeliwem akrylamidowym niż 16 miesięcy

później. W 4. miesiącu po narażeniu stwierdzano istotnie zmniejszoną średnią szybkość przewodzenia czuciowego i wydłużenie średniego opóźnienia w dystalnym odcinku nerwu łokciowego w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Oba wskaźniki uległy poprawie po upływie roku. Związane z narażeniem zmiany w nerwie pośrodkowym (szybkość przewodzenia we włóknach czuciowych i ruchowych oraz amplituda odpowiedzi fali F) i łokciowym (szybkość przewodzenia we włóknach czuciowych i amplituda odpowiedzi fali F) uległy poprawie w czasie od 4. do 16. miesiąca po narażeniu. Stwierdzono także istotne,

odwracalne obniżenie średniej amplitudy odpowiedzi na bodźce czuciowe w nerwie pośrodkowym, podczas gdy średnia amplituda ruchowa w nerwie łydkowym była istotnie obniżona po 16 miesiącach. Wyniki te wskazują na demielinizację i zmiany w aksonach nerwów obwodowych, związane z narażeniem pracowników na akrylamid i *N*-metyloakrylamid podczas prac uszczelniających tunel. Zmiany były niewielkie, zwykle subkliniczne, większość skutków narażenia była odwracalna i normalizowała się po upływie roku.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Akrylamid jest substancją toksyczną po podaniu drogą pokarmową. Podany drogą inha-

cyjną oraz na skórę działa szkodliwie. Wartości DL_{50} i CL_{50} akrylamidu dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wartości median dawek i stężeń letalnych (DL_{50} i CL_{50}) akrylamidu dla zwierząt doświadczalnych (RAR 2002; RTECS 2012)

Gatunek zwierząt	Droga podania			
	dożołądkowa DL_{50} , mg/kg	dootrzewnowa DL_{50} , mg/kg	na skórę DL_{50} , mg/kg	inhalacyjna CL_{50} , mg/m ³
Szczur	203	90	400	> 5,7 ppm (16,5 mg/m ³)/6 h > 6000/1 h
Porton	124 175			
Mysz	107	170		> 5,7 ppm/6 h
Królik	150 126 (LDL_0)		1150	
Świnka morska	150 252 (LDL_0)	170	170 (podskórnice)	

Głównym skutkiem obserwowanym u zwierząt po jednorazowym podaniu dużych dawek (≥ 100 mg/kg mc.) akrylamidu były objawy neurotoksyczności. Fullerton i Barnes (1966) podawali szczurom szczepu Porton akrylamid w jednorazowej, dożołądkowej dawce 100 lub 203 mg/kg mc. (DL_{50} dla samicy). W grupie zwierząt otrzymującej dawkę 203 mg/kg akrylamidu obserwowano delikat-

ne drżenia, trwające około 48 h. Po tym czasie szczury albo szybko wracały do normy (2 do 3 dni) albo padały. Pojedyncza dawka akrylamidu wynosząca 100 mg/kg również u szczurów wywoływała delikatne drżenia. Podanie drugiej takiej dawki w ciągu 24 h wywoływało u szczurów ogólne osłabienie i padnięcie większości szczurów w ciągu 3 dni.

Działanie drażniące na skórę zwierząt

Wyniki licznych badań przeprowadzanych na królikach wykazały brak lub niewielką reakcję skóry po jednorazowym lub powtarzanym narażeniu zarówno na wodne roztwory akrylamidu (10- ÷ 51-procentowe), jak i sproszkowany akrylamid zwilżony wodą (SCOEL 2011).

Działanie drażniące na oczy

Testy podrażnienia oczu i odwracalności skutków przeprowadzone na zwierzętach dały różne wyniki dla krystalicznego akrylamidu i jego roztworów. W przypadku kryształów akrylamidu skutki obserwowane w: spojówkach, tęczęwce i rogówce, były od umiarkowanych do poważnych i nie ustępowały całkowicie w okresie 21 dni. Dla roztworów akrylamidu skutki były maksymalnie umiarkowane i całkowicie odwracalne w ciągu 7 dni (SCOEL 2011).

Działanie drażniące na drogi oddechowe zwierząt

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat badań na zwierzętach dotyczących działania drażniącego akrylamidu na drogi oddechowe.

Działanie uczulające na zwierzęta

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na świnkach morskich wykazano, że akrylamid jest związkiem powodującym uczulenie skóry zwierząt (RAR 2002).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Narażenie inhalacyjne

Informacje dotyczące skutków po podchrończym lub przewlekłym narażeniu zwierząt na akrylamid drogą inhalacyjną są ograniczone do trzech podchrończnich badań, pochodzących z lat 50. XX w., przeprowadzonych na: kotach, psach i szczurach. Na podstawie wyników tych badań wykazano zależność neurotoksycznego

działania akrylamidu od stężenia związku oraz badanego gatunku zwierząt. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych o przewlekłych badaniach inhalacyjnych zwierząt narażanych na akrylamid (EPA 2010).

Narażanie 4 kotów na pary akrylamidu o stężeniu 4,8 mg/m³ (1,65 ppm), 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 3 miesiące nie wykazało klinicznych objawów ani wpływu narażenia na masę ciała zwierząt. Okresowe pomiary parametrów hematologicznych oraz aktywności pseudocholinoesterazy w osoczu mieściły się w granicach normy (EPA 2010).

Narażenie psów i szczurów na aerozol pyłu akrylamidu o stężeniu 15,6 mg/m³ przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu do 12 ekspozycji spowodowało padnięcia i nasilające się objawy neurotoksyczności zwierząt. U narażanych jednocześnie świnkach morskich objawów neurotoksycznych działania akrylamidu nie obserwowano (EPA 2010).

Narażenie drogą pokarmową

Na podstawie wyników powtarzanego narażenia na akrylamid: szczurów, myszy, kotów, psów i małp (makaki), wykazano, że głównym układem docelowym działania związku jest układ nerwowy.

Dawki akrylamidu rzędu 5 ÷ 6 mg/kg mc./dzień i większe powodowały wyraźne objawy neurotoksyczności, obejmujące: niedowład tylnych kończyn, ataksję i drżenia. Zmiany morfologiczne w układzie nerwowym obserwowano po podaniu dawek ≥ 5 mg/kg mc./dzień akrylamidu. Zmiany te obejmowały: utratę i obrzęk aksonów, degenerację mieliny, zmiany zwyrodnieniowe w nerwach obwodowych i wzrokowych, obrzmiałe astrocyty i zmiany zwyrodnieniowe w jądrze kolankowym bocznym. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na naczelnych wykazano ponadto zmniejszenie ostrości widzenia po dawce akrylamidu wynoszącej 10 mg/kg mc./dzień (SCOEL 2011).

Istnieje w dostępnym piśmiennictwie wiele informacji na temat wyników badań na zwierzętach, głównie badań podprzewlekłych, dotyczących mechanizmów działania toksycznego akrylamidu, a szczególnie jego działania neurotoksycznego (LoPachin i in. 2003; 2004a;

Lehning i in. 2002; 2003; Ko i in. 2002.

W tabeli 3. przedstawiono wyniki badań, które wydają się najbardziej przydatne do ustalenia zależności dawka-skutek dla akrylamidu oraz zawierają najwięcej szczegółowych danych lub zostały niedawno opublikowane.

Tabela 3.

Skutki nienowotworowe podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt na akrylamid po podaniu drogą pokarmową

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Czas, sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc. (lub stężenie)	Skutki działania akrylamidu	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczury F344/N, 4/płeć/ grupę	2 tygodnie w wodzie do picia	0,14; 0,35; 0,70; 1,41 mmol/l 3,52 mmol/l 7,03 mmol/l	<p>samce: dawki obliczone^a: 1,4; 3,8; 7,8 lub 15,4 mg/kg mc./dzień bez skutków klinicznych</p> <p>samice: dawki obliczone^a: 1,7; 4,3; 8,3 lub 16,9 mg/kg mc./dzień bez skutków klinicznych</p> <p>samce: dawka obliczona^a 37,4 mg/kg mc./dzień</p> <p>samice: dawka obliczona^a 39,4 mg/kg mc./dzień; zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; zmniejszenie masy wątroby</p> <p>samce: dawka obliczona^a 67,6 mg/kg mc./dzień; zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; zmniejszenie masy wątroby; paraliż tylnych kończyn (4/4); rozszerzenie pęcherza moczowego (3/4); zmiany zwyrodnieniowe nabłonka rozrodczego w przewodach nasiennych (4/4)</p> <p>samice: dawka obliczona^a 70,0 mg/kg mc.; zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; zmniejszenie masy wątroby; zmniejszenie masy mózgu; paraliż tylnych kończyn (4/4); powiększenie pęcherza moczowego (4/4)</p>		NTP 2012
Szczury F344/N, 4/płeć/ grupę	2 tygodnie w paszy	7,4; 18,5; 37; 74; 185 mg/kg paszy 370 mg/kg paszy	<p>samce: dawki obliczone^a: 1,1; 2,7; 5,3; 11,4 lub 22,4 mg/kg mc./dzień; bez skutków klinicznych</p> <p>samice: dawki obliczone^a: 1,2; 2,7; 6,4; 11,5 lub 29,4 mg/kg mc./dzień; bez klinicznych skutków</p> <p>samce: dawka obliczona 51,7 mg/kg mc.; zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; zmniejszenie masy wątroby; paraliż tylnych kończyn (4/4);</p>		NTP 2012

cd. tab. 3.

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Czas, sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc. (lub stężenie)	Skutki działania akrylamidu	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczury Fischer 344, 10 samic/ grupę, 23 ÷ 29 samców/ grupę	92 ÷ 93 dni w wodzie do picia; 10 samców/ grupę; obserwacja przez 144 dni po narażeniu	0,05 mg/kg mc./ dzień	rozszerzenie pęcherza moczowego (4/4); zmiany zwyrodnieniowe nabłonka rozrodczego w przewodach nasiennych (2/4) samice: dawka obliczona 63,4 mg/kg mc.; zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; paraliż tylnych kończyn (4/4); powiększenie pęcherza moczowego (4/4)		Burek i in. 1980
		0,2 mg/kg mc./ dzień	samce i samice: bez klinicznych objawów neurotoksyczności	NOAEL	
		1,0 mg/kg mc./ dzień	samce: bez klinicznych objawów neurotoksyczności; badanie w mikroskopie elektronowym wykazało nieznaczne zwyrodnienie nerwów obwodowych, całkowicie ustępujące po 144 dniach obserwacji samice: bez klinicznych objawów neurotoksyczności	LOAEL	
		5,0 mg/kg mc./ dzień	samce: bez klinicznych objawów neurotoksyczności; zmiany zwyrodnieniowe nerwów obwodowych, ustępujące po 144 dniach obserwacji samice: bez klinicznych objawów neurotoksyczności; zmiany zwyrodnieniowe nerwów obwodowych; zmniejszenie hematokrytu, liczby krwinek czerwonych i stężenia Hb		
		20 mg/kg mc./ dzień	samce: zmniejszenie przyrostu masy ciała, wracające do normy po 92 dniach obserwacji; zmniejszenie bezwzględnej masy: mózgu, serca, wątroby, grasicy i jąder; zwiększenie względnej masy: mózgu, serca, wątroby i nerek; zmniejszenie względnej masy jąder; neuropatia obwodowa (<i>hindlimb splay test</i>) postępująca w okresie narażenia: utrata koordynacji ruchowej, zaburzenia chodu, przykurcze mięśni palców, osłabienie kończyn tylnych, powłóczenie tylnymi łapami; poprawa stanu klinicznego w ciągu 144 dni obserwacji; poważnego stopnia zwyrodnienie nerwów obwodowych i niewielkiego stopnia zwyrodnienie rdzenia kręgowego; zmiany częściowo ustępowały w ciągu		

cd. tab. 3.

Gatunek, płęć i liczba zwierząt	Czas, sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc. (lub stęzenie)	Skutki działania akrylamidu	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczury F344/N, 8/płęć/grupę	13 tygodni w wodzie do picia	0,14; 0,35 mmol/l 0,70 mmol/l	<p>144 dni obserwacji; zmiany histopatologiczne: zanik mięśni szkieletowych, wrzodziejące zapalenie lub hiperkeratoza żołądka, atrofia jąder (10/10), mineralne złogi w kanalikach nasiennych (5/10), zmniejszenie spermatogenezy w najądrzach (9/10), wakuolizacja mięśni gładkich pęcherza moczowego, zapalenie płuc; zmiany w jądrach częściowo ustępowały w okresie obserwacji; zmniejszenie hematokrytu, liczby krwinek czerwonych i stęzenia Hb; spadek liczby RBC utrzymywał się do 92. dnia obserwacji</p> <p>samice: zmniejszenie przyrostu masy ciała; zmniejszenie spożycia wody od 21. dnia; zmniejszenie bezwzględnej masy: mózgu, serca, wątroby i grasicy; zwiększenie względnej masy: mózgu, serca, wątroby i nerek; zmniejszenie względnej masy grasicy; neuropatia obwodowa (<i>hindlimb splay test</i>): postępująca w okresie narażenia utrata koordynacji ruchowej, zaburzenia chodu, przykurcze mięśni palców, osłabienie kończyn tylnych, powłóczenie tylnymi łapami; poważnego stopnia zwyrodnienie nerwów obwodowych i niewielkiego stopnia zwyrodnienie rdzenia kręgowego; zmiany histopatologiczne: atrofia mięśni szkieletowych, hemosyderoza śledziony, atrofia tłuszczu krezkowego, wakuolizacja mięśni gładkich pęcherza moczowego, zapalenie płuc; spadek aktywności cholinoesterazy w surowicy; zmniejszenie hematokrytu, liczby krwinek czerwonych oraz stęzenia Hb</p> <p>samce: dawki obliczone^a: 0,8 lub 2,1 mg/kg mc./dzień; bez skutków klinicznych</p> <p>samice: dawki obliczone^a: 1,1 lub 2,7 mg/kg mc./dzień; bez skutków klinicznych</p> <p>samce: dawka obliczona^a: 4,5 mg/kg mc./dzień; zmiany zwyrodnieniowe nabłonka rozrodczego jąder (5/8); złuszczone komórki rozrodcze (2/8) w najądrzach</p> <p>samice: dawka obliczona^a: 6,0 mg/kg mc./dzień</p>		NTP 2012

cd. tab. 3.

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Czas, sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc. (lub stężenie)	Skutki działania akrylamidu	Uwagi	Piśmiennictwo
		1,41 mmol/l	<p>samce: dawka obliczona^a: 8,6 mg/kg mc.; zmiany zwyrodnieniowe nabłonka rozrodczego jąder (8/8); złuszczające się komórki rozrodcze (8/8) w najądrzach</p> <p>samice: dawka obliczona^a: 12,3 mg/kg mc./dzień; istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; końcowa masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej</p>		
		3,52 mmol/l	<p>samce: dawka obliczona^a: 22,3 mg/kg mc./dzień; zmniejszenie spożycia wody w porównaniu z grupą kontrolną; istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; końcowa masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej (73%); zmniejszenie masy mózgu; zwiększenie względnej masy wątroby; zmiany zwyrodnieniowe aksonów i komórek Schwanna w nerwach obwodowych (nerw kulszowy), (8/8); zmiany zwyrodnieniowe aksonów w części lędźwiowej rdzenia kręgowego (8/8); atrofia mięśni szkieletowych (6/8); zwiększenie światła pęcherza moczowego (8/8); przekrwienie (7/8) i pigmentacja (8/8) śledziony; rozrost komórek erytroidalnych szpiku kostnego (8/8); zwyrodnienie nabłonka rozrodczego jąder (8/8); złuszczone komórki rozrodcze (8/8) i hipospermia (8/8) w najądrzach</p> <p>samice: dawka obliczona^a: 26,3 mg/kg mc.; zmniejszenie spożycia wody w porównaniu z grupą kontrolną; istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; końcowa masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej (71%); zmniejszenie masy mózgu; zwiększenie względnej masy wątroby; zmiany zwyrodnieniowe aksonów i komórek Schwanna w nerwach obwodowych (nerw kulszowy), (8/8);</p>		

cd. tab. 3.

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Czas, sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc. (lub stężenie)	Skutki działania akrylamidu	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczyry F344/N, 8/płeć/grupę	13 tygodni w paszy	7,4 mg/kg paszy	zmiany zwyrodnieniowe aksonów w części lędźwiowej rdzenia kręgowego (8/8); zanik mięśni szkieletowych (7/8); zwiększenie światła pęcherza moczowego (6/8); przekrwienie (8/8) i pigmentacja (8/8) śledziony; rozrost komórek erytroidalnych szpiku kostnego (8/8); anestrus w macicy (8/8)		NTP 2012
		18,5 mg/kg paszy	samce: dawka obliczona ^a : 0,5 mg/kg mc./dzień; zmiany zwyrodnieniowe nabłonka rozrodczego jąder (2/8); złuszczone komórki rozrodcze (1/8) w najądrzach; samice: dawka obliczona ^a : 0,6 mg/kg mc./dzień samce: dawka obliczona ^a : 1,4 mg/kg mc./dzień; zmiany zwyrodnieniowe nabłonka rozrodczego jąder (2/8) samice: dawka obliczona ^a : 1,6 mg/kg mc./dzień		
		37 mg/kg paszy	samce: dawka obliczona ^a : 2,8 mg/kg mc./dzień; zmiany zwyrodnieniowe nabłonka rozrodczego jąder (4/8); złuszczone komórki rozrodcze (3/8) w najądrzach samice: dawka obliczona ^a : 3,2 mg/kg mc./dzień		
		74 mg/kg paszy	samce: dawka obliczona ^a : 5,5 mg/kg mc./dzień; zmiany zwyrodnieniowe nabłonka rozrodczego jąder (7/8); złuszczone komórki rozrodcze (8/8) w najądrzach samice: dawka obliczona ^a : 6,6 mg/kg mc./dzień; zmiany zwyrodnieniowe aksonów (2/8) i komórek Schwanna (2/8) w nerwach obwodowych (nerw kulszowy)		
		185 mg/kg paszy	samce: dawka obliczona ^a : 14,2 mg/kg mc./dzień; istotne zmniejszenie spożycia paszy; końcowa masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej (86%); zwiększenie względnej masy wątroby zmiany zwyrodnieniowe nabłonka rozrodczego jąder (8/8); złuszczone komórki rozrodcze (8/8) i hipospermia (4/8) w najądrzach; zmiany zwyrodnieniowe aksonów (8/8) i komórek Schwanna (8/8) w nerwach obwodowych (nerw kulszowy); zanik mięśni szkieletowych (8/8); zwiększenie światła pęcherza moczowego		

cd. tab. 3.

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Czas, sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc. (lub stężenie)	Skutki działania akrylamidu	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczury F344, 90/pleć/ grupę	2 lata w wodzie do picia	0,01; 0,1 mg/kg mc./ dzień 0,5 mg/kg mc./ dzień 2,0 mg/kg mc./ dzień	go (3/8); pigmentacja śledziony (2/8) samice: 7dawka obliczona ^a : 17,9 mg/kg mc.; końcowa masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej (82%); zmniejszenie masy wątroby i mózgu; zmiany zwyrodnieniowe aksonów (8/8) i komórek Schwanna (8/8) w nerwach obwodowych (nerw kulszowy); zmiany zwyrodnieniowe aksonów w części lędźwiowej rdzenia kręgowego (1/8); zanik mięśni szkieletowych (7/8); poszerzenie pęcherza moczowego (3/7) samce i samice – bez zmian klinicznych samce: bez istotnych statystycznie zmian w nerwie piszczelowym w porównaniu z grupą kontrolną samice: bez istotnych statystycznie zmian w nerwie piszczelowym w porównaniu z grupą kontrolną	NOAEL LOAEL	Johnson i in. 1986
Szczury F344, 75-204♂/ grupę; 50 ÷ 100♀/ grupę	2 lata w wodzie do picia	0,1 mg/kg mc./ dzień 0,5 mg/kg mc./ dzień	samce – bez zmian klinicznych samce – bez zmian klinicznych	NOAEL	Friedman i in. 1995

cd. tab. 3.

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Czas, sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc. (lub stężenie)	Skutki działania akrylamidu	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczyry F344/N, 48/płeć/grupę	2 lata, w wodzie do picia	1,0 mg/kg mc./dzień	samice – bez zmian klinicznych	NOAEL	Beland i in. 2013
		2,0 mg/kg mc./dzień	<p>samce:</p> <p>zwiększona liczba padnięć w porównaniu z grupą kontrolną;</p> <p>istotne zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną;</p> <p>badanie w mikroskopie świetlnym – istotna statystycznie degeneracja nerwu kulszowego (26/49),</p>	LOAEL	
		3,0 mg/kg mc./dzień	<p>samice:</p> <p>istotne zmniejszenie masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; badanie w mikroskopie świetlnym – istotna statystycznie degeneracja nerwu kulszowego (38/86)</p>		
		0,0875 mmol/l	<p>samce:</p> <p>dawka obliczona^a: 0,33 mg/kg mc./dzień;</p> <p>bez istotnych statystycznie zmian w porównaniu z grupą kontrolną</p> <p>samice:</p> <p>dawka obliczona^a: 0,44 mg/kg mc./dzień;</p> <p>bez istotnych statystycznie zmian w porównaniu z grupą kontrolną</p>	NOAEL	
		0,175 mmol/l	<p>samce:</p> <p>dawka obliczona^a: 0,66 mg/kg mc./dzień;</p> <p>poszerzenie przewodu gruczołu napletkowego (11/48)</p> <p>samice:</p> <p>dawka obliczona^a: 0,88 mg/kg mc./dzień;</p> <p>przeżywalność istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej</p>		
		0,35 mmol/l	<p>samce:</p> <p>dawka obliczona^a: 1,32 mg/kg mc./dzień;</p> <p>poszerzenie przewodu gruczołu napletkowego (14/48)</p> <p>samice:</p> <p>dawka obliczona^a: 1,84 mg/kg mc./dzień;</p> <p>przeżywalność istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej;</p> <p>zwyrodnienie siatkówki (21/45);</p> <p>atrofia jajników (44/48)</p>		
		0,70 mmol/l	<p>samce:</p> <p>dawka obliczona^a: 2,71 mg/kg mc./dzień;</p> <p>istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała od 80. tygodnia;</p> <p>zwyrodnienie siatkówki (10/45);</p> <p>zwyrodnienie aksonów nerwu kulszowego (23/48);</p> <p>poszerzenie przewodu gruczołu napletkowego (10/48)</p>		

cd. tab. 3.

Gatunek, płęć i liczba zwierząt	Czas, sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc. (lub stężenie)	Skutki działania akrylamidu	Uwagi	Pięsmiennictwo
Myszki B6C3F1 48/płęć/grupę	2 lata, w wodzie do picia	0,0875 mmol/l	<p>samice: dawka obliczona^a: 4,02 mg/kg mc./dzień; przeżywalność istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej; istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała od 8. tygodnia; zwyrodnienie siatkówki (23/46); zwyrodnienie aksonów nerwu kulszowego (19/48); rozrost kory nadnerczy (10/48); wakuolizacja cytoplazmatyczna kory nadnerczy (9/48); proliferacja komórek hematopetycznych śledziony (15/48); rozrost szpiku kostnego (4/48); atrofia jajników (43/48)</p>		Beland i in. 2013
		0,175 mmol/l	<p>samce: dawka obliczona^a: 1,04 mg/kg mc./dzień; bez zmian klinicznych samice: dawka obliczona^a: 1,10 mg/kg mc./dzień; torbiele jajników (18/45)</p>		
		0,35 mmol/l	<p>samce: dawka obliczona^a: 2,20 mg/kg mc./dzień; bez zmian klinicznych samice: dawka obliczona^a: 2,23 mg/kg mc./dzień; bez zmian klinicznych</p>		
		0,70 mmol/l	<p>samce: dawka obliczona^a: 4,11 mg/kg mc./dzień; stan zapalny gruczołu napletkowego (14/47) samice: dawka obliczona^a: 4,65 mg/kg mc./dzień; przeżywalność istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej; zaćma (11/45); proliferacja komórek hematopetycznych śledziony (14/45); torbiele jajników (20/45)</p>		
			<p>samce: dawka obliczona^a: 8,93 mg/kg mc./dzień; przeżywalność istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej; istotny wzrost spożycia paszy w 88. i 96. tygodniu w porównaniu z grupą kontrolną; zaćma (9/41); rozrost nabłonka przedzoładka (8/44); proliferacja komórek hematopetycznych śledziony (14/45); stan zapalny gruczołu napletkowego (15/46); rozrost nabłonka pęcherzyków płuc (9/48)</p>		

cd. tab. 3.

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Czas, sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc. (lub stężenie)	Skutki działania akrylamidu	Uwagi	Piśmiennictwo
			samice: dawka obliczona ^a : 9,96 mg/kg mc./dzień; przeżywalność istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej; istotny wzrost spożycia paszy (od 92. tygodnia) i wody (w tygodniach: 76., 90. i 92. ÷ 104.) w porównaniu z grupą kontrolną; zaćma (13/38); rozrost nabłonka przedzołądka (11/42); proliferacja komórek hematopetycznych śledziony (18/44); torbiele jajników (18/42)		

Objaśnienia:

^a Dawka obliczona na podstawie spożycia wody lub paszy.

Inne drogi podania

Podobnie jak w przypadku drogi pokarmowej, większość doświadczeń przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt (szczury, myszy) po podaniu akrylamidu drogą parenteralną (np. dootrzewnową) koncentrowała się na badaniu neurotoksyczności i mechanizmach działania związku.

Crofton przeprowadził doświadczenie na szczurach samcach szczepu Long Evans, którym dootrzewnowo podawano akrylamid w różnych dawkach dziennych i w różnym czasie (*Crofton* i in. 1996). W doświadczeniu ostrym jednorazowe dawki wynosiły: 37,5; 75 lub 150 mg/kg mc. Dzielne dawki podawane przez 10 dni wynosiły odpowiednio: 7,5; 15 lub 30 mg/kg mc. W doświadczeniu 30-dniowym zastosowano dawki akrylamidu wynoszące: 5; 10; 15 lub 20 mg/kg mc./dzień, a w doświadczeniu 90-dniowym odpowiednio: 3,3; 6,7 lub 10 mg/kg mc./dzień. U zwierząt kliniczne objawy neuropatii obwodowej (osłabienie, ataksja, niezborność ruchowa tylnych łap) obserwowano w 30-dniowym doświadczeniu po dawce akrylamidu wynoszącej

20 mg/kg mc. w 3. tygodniu narażenia oraz w doświadczeniu 90-dniowym po największej dawce w 8. tygodniu narażenia. Objawy nasilały się w trakcie dalszego narażenia, a ustępowały po 3 ÷ 4 tygodniach od zakończenia narażenia. W badaniach neurobehawioralnych stwierdzano wpływ akrylamidu na: aktywność motoryczną zwierząt, siłę uchwytu oraz reakcję na bodziec akustyczny. Dawki akrylamidu, po których obserwowano te skutki, przedstawiono w tabeli 4.

Niektóre z tych skutków (obniżona aktywność pionowa, wspięcia) utrzymywały się także po zakończeniu narażenia. W badaniu neuropatologicznym stwierdzono zwyrodnienie aksonów w nerwie kulszowym i rdzeniu kręgowym. Zmiany te występowały jedynie w 30- i 90-dniowych eksperymentach i utrzymywały się także do 28. dnia po zakończeniu narażenia. Autorzy tego badania wnioskuje, że neurotoksyczność akrylamidu u zwierząt zależała zarówno od wielkości dawki, jak i czasu narażenia, jednak neurotoksyczność ta jest o mniejszym nasileniu, niż wynikałoby to tylko z dawki skumulowanej (dawka · czas).

Tabela 4.**Wartości NOAEL (lub LOAEL) dla szczurów, wyrażone w miligramach na kilogram masy ciała/dzień (Crofton i in. 1996)**

Badany skutek	Narażenie ostre (1 raz)	Narażenie przez 10 dni	Narażenie przez 30 dni	Narażenie przez 90 dni
Zmniejszenie masy ciała	75	15	10	10 ^a
Zmniejszenie siły uchwytu tylnych łap	150 ^a	30 ^a	10	6,7
Zmniejszenie aktywności ruchowej poziomej (ambulacja)	37,5	15	10	10 ^a
Zmniejszenie aktywności ruchowej pionowej (wspięcia)	37,5	15	5	3,3
Wzrost amplitudy reakcji zaskoczenia na nagły bodziec akustyczny	150 ^a	7,5	5	3,3 ^b
Zmiany patologiczne w nerwie kulszowym	125 ^a	30 ^a	5	3,3
Zmiany patologiczne w rdzeniu kręgowym	125 ^a	30 ^a	10	3,3

Objaśnienia:

^aNajwiększa zastosowana dawka akrylamidu była nie działająca.^bNajwiększa zastosowana dawka akrylamidu była działająca (LOAEL).

Informacje dotyczące danych doświadczalnych po wielokrotnym podawaniu akrylamidu na skórę zwierząt są ograniczone. W badaniu Drees i in. z 1979 r. (cyt. za SCOEL 2011) królikom podawano na skórę dawki: 0,5; 5 lub 50 mg/kg mc./dzień akrylamidu do 12 tygodni. U zwierząt kliniczne objawy neurotoksyczności (brak bliższych danych) stwierdzono jedynie po

dawce akrylamidu wynoszącej 50 mg/kg mc. Objawy były odwracalne i ustępowały po 7 tygodniach od zakończenia narażenia. U myszy otrzymujących na skórę dawki akrylamidu do 125 mg/kg przez 5 dni nie stwierdzano objawów neurotoksyczności (Gutierrez-Espeleta i in. 1992).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki badań nad działaniem mutagennym oraz genotoksycznym akrylamidu przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.**Wyniki badań działania mutagennego akrylamidu**

Rodzaj testu	Układ badawczy	Stężenie/dawka	Wynik		Piśmiennictwo
			- S9	+ S9	
Testy bakteryjne					
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98, 100, 1535, 1537	10 ÷ 10 000 µg/płytkę	-	(+)	Zeiger i in. 1987
	<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 97, 98, 100, 1535	10 ÷ 10 000 µg/płytkę	-	-	Zeiger i in. 1987
	<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA, 98, 100, 102, 1535, 1537	1 ÷ 100 mg/płytkę	-	-	Knaap i in. 1988

cd. tab. 5.

Rodzaj testu	Układ badawczy	Stężenie/dawka	Wynik		Piśmiennictwo
			- S9	+ S9	
Uszkodzenia DNA (<i>rec assay</i>) Mutacje genowe Test fluktuacji	<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA, 98, 100, 1535, 1537	0,5 ÷ 50 mg/płytkę	-	-	Tsuda i in. 1993
	<i>Bacillus subtilis</i>	1 ÷ 50 mg/dysk	+		Tsuda i in. 1993
	<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> ⁻	0,5 ÷ 50 mg/płytkę	-		Tsuda i in. 1993
	<i>K. pneumoniae</i> <i>ur</i> ⁻ <i>pro</i> ⁻	2 ÷ 10 mg/ml	-		Knaap i in. 1988
Testy na muszce owocowej					
Recesywne mutacje letalne związane z płcią	<i>Drosophila melanogaster</i>	0,25 ÷ 5 mM, karmienie larwy	+		Tripathy i in. 1991
	<i>Drosophila melanogaster</i>	40 ÷ 50 mM, wstrzyknięcie osobnikom dorosłym	-		Knaap i in. 1988
Mutacje somatyczne i/lub test rekombinacji	<i>Drosophila melanogaster</i>	1 ÷ 1,5 karmienie larwy	(+)		Knaap i in. 1988
Testy na komórkach ssaków w warunkach in vitro					
Mutacja genowe	ludzkie komórki białaczki promielocytarnej HL-60 i NB4, locus HPRT	50 ÷ 700 mg/l	+	nb	Ao i in. 2008
	komórki chomika chińskiego V79H3, locus HPRT	1 ÷ 7 mM	-	nb	Tsuda i in. 1993
	komórki chłoniaka myszy L5178Y TK ^{+/+} locus tk	10 mM	+	+	Barfknecht i in. 1988
	komórki chłoniaka myszy L5178Y TK ^{+/+} locus tk	0,5 ÷ 7,5 mg/ml	-	±	Knaap i in. 1988
	komórki chłoniaka myszy L5178Y TK ^{+/+} locus HPRT	0,5 ÷ 7,5 mg/ml	±		Knaap i in. 1988
	Test mikrojądrowy	komórki kanalika plemnikotwórczego szczura	5 ÷ 50 µg/ml	-	nb
ludzkie komórki wątrobiaka G2		0,625 ÷ 2,5 mM	+	nb	Jiang i in. 2007
ludzkie komórki limfoblastoidalne TK6		2,5 ÷ 14 mmol/l	+	nb	Koyama i in. 2006
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki V79 chomika chińskiego	0,1 ÷ 0,3 mg/ml	+	+	Knaap i in. 1988
	komórki V79 chomika chińskiego	0,5 ÷ 2,5 mM	+	nb	Tsuda i in. 1993
	komórki V79 chomika chińskiego	0,5 ÷ 2 mmol/l	+	nb	Martins i in. 2007
	komórki V79 chomika chińskiego	0,5 ÷ 2 mmol/l	+	nb	Martins i in. 2007
Aberracje chromosomowe	komórki chomika chińskiego CHL	0,1 ÷ 1 mg/ml	+	+	Sofuni i in. 1985
	komórki V79 chomika chińskiego	0,1 ÷ 3 mg/ml	+	+	Knaap i in. 1988
	komórki V79 chomika chińskiego	0,5 ÷ 5 mM	+	nb	Tsuda i in. 1993
	komórki V79 chomika chińskiego	0 ÷ 2 mmol/l	-	nb	Martins i in. 2007
	komórki V79 chomika chińskiego	0 ÷ 2 mmol/l	-	nb	Martins i in. 2007

cd. tab. 5.

Rodzaj testu	Układ badawczy	Stężenie/dawka	Wynik		Piśmiennictwo
			- S9	+ S9	
Poliploidalność	komórki V79H3 chomika chińskiego	0,5 ÷ 5 mM	+	nb	<i>Tsuda</i> i in. 1993
Zaburzenia wrzeciona	komórki V79 chomika chińskiego	0,01 ÷ 1 mg/ml	+	nb	<i>Adler</i> i in. 1993
Nieplanowa synteza DNA	hepatocyty szczura hepatocyty szczura F344	5 ÷ 20 mM 0,01 ÷ 1 mM	(+) -		<i>Barfknecht</i> i in. 1988 <i>Butterworth</i> i in. 1992
	ludzkie komórki nabłonkowe sutka (HMEC)	1 ÷ 10 mM	+		<i>Butterworth</i> i in. 1992
Uszkodzenia DNA	ludzkie limfocyty	brak danych	+	nb	<i>Błasiak</i> i in. 2004
Pęknięcia DNA	ludzkie komórki wątrobiaka G2	2,5 ÷ 20 mM	+	nb	<i>Jiang</i> i in. 2007
Oksydacyjne uszkodzenie DNA	ludzkie komórki wątrobiaka G2	5 ÷ 40 mM	+	nb	<i>Jiang</i> i in. 2007
Addukty z DNA	embrionowe fibroblasty myszy Big Blue	320 µM	+	nb	<i>Besaratinia</i> i <i>Pfeifer</i> 2004
	ludzkie komórki nabłonka oskrzelowego	320 µM	+	nb	
	komórki chomika chińskiego V79	500 ÷ 2000 µM	-	nb	<i>Martins</i> i in. 2007
	komórki chłoniaka myszy L5178T TK+/-	8 ÷ 20 mM	-	nb	<i>Mei</i> i in. 2008
Morfologiczna transformacja komórek	komórki myszy C3H/10T _{1/2}	10 ÷ 300 µg/ml	-	nb	<i>Abernethy, Boreiko</i> 1987
	komórki myszy C3H/10T _{1/2}	brak danych	+	nb	<i>Banerjee, Segal</i> 1986
	komórki myszy NIH/3T ₃	brak danych	+	nb	<i>Banerjee, Segal</i> 1986
	komórki myszy BALB/c 3T ₃	0,5 ÷ 2 mM	+	nb	<i>Tsuda</i> i in. 1993
	komórki embriona chomika syryjskiego	0,1 ÷ 0,7 mM	+	nb	<i>Park</i> i in. 2002
Rodzaj testu	Układ badawczy	Stężenie/dawka	Wynik		Piśmiennictwo
Testy na komórkach ssaków w warunkach in vivo					
Mutacje genowe	limfocyty śledziony myszy (B6C3F1/Tk1/1), locus HPRT i tk	0,14 ÷ 0,70 mmol/kg mc. <i>i.p.</i> , noworodki, 1. i 8. dnia po porodzie	+		<i>von Tungeln</i> i in. 2009
	komórki wątroby i limfocyty myszy Big Blue, HPRT locus	100 lub 500 mg/l wody do picia, przez 3 ÷ 4 tygodnie	+		<i>Manjanatha</i> i in. 2006
	myszy Muta® loci lacZ	5 · 50 mg/kg mc./dzień, <i>i.p.</i>	(+)		<i>Hoorn</i> i in. 1993
	embriony myszy (T × HT) F1 narażane	1 · 50 lub 75 mg/kg;	+		<i>Neuhauser-Klaus, Schmahl</i> 1989
	ciężarne samice myszy samce (C3H/R1 × 101/R1)F1	3 · 50 lub 75 mg/lg/dzień, <i>i.p.</i>			
	myszy samce (102/E1 × C3H/E1)F1	5 · 50 mg/kg mc/dzień, <i>i.p.</i>	+		<i>Russell</i> i in. 1991
	myszy samce (102/E1 × C3H/E1)F1	100 ÷ 125 mg/kg <i>i.p.</i>	+		<i>Ehling, Neuhauser-Klaus</i> 1992
Test mikrojądrowy	szpik kostny myszy samców i samic (101/E1 × C3H/E1) F1	50 ÷ 125 mg/kg <i>i.p.</i>	+		<i>Adler</i> i in. 1988
	szpik kostny, myszy samce ICR-SPF	1 · 100 mg/kg;	+		<i>Cihak, Vontorkowa</i> 1988
	szpik kostny myszy Swiss-NIH	2 · 25 mg/kg mc./dzień, <i>i.p.</i>	+		<i>Knaap</i> i in. 1988
		136 mg/kg, <i>i.p.</i>	+		

cd. tab. 5.

Rodzaj testu	Układ badawczy	Stężenie/dawka	Wynik	Piśmiennictwo
Testy na komórkach ssaków w warunkach in vivo				
	szpik kostny myszy ICR-SPF	1; 2 lub 3 · 42,5 lub 68 mg/kg mc./dzień (♀); 1; 2 lub 3 · 55 lub 88 mg/kg mc./dzień (♂); 1 lub 2 · 100 mg/kg mc./dzień (♂ i ♀), i.p.	+	<i>Cihak, Vontorkova</i> 1990
	szpik kostny szczura Sprague-Dawley	100 mg/kg, i.p.	-	<i>Krishna, Theiss</i> 1995; <i>Paulsson</i> i in. 2002
	szpik kostny szczura Sprague-Dawley	125; 150 lub 175 mg/kg mc., dożołądkowo	+	<i>Yener, Dikmenli</i> 2009
	retikulocyty myszy BALB/c	50 i 100 mg/kg, i.p.	+	<i>Russo</i> i in. 1994
	retikulocyty myszy	28 · 0,126 ÷ 24 mg/kg mc., dożołądkowo	+	<i>Zeiger</i> i in. 2009
	krew obwodowa myszy B6C3F1/Tk	0,14 ÷ 0,70 mmol/kg mc. i.p., noworodki, 1. i 8. dzień po porodzie	-	<i>von Tungeln</i> i in. 2009
	erytrocyty normochromatyczne myszy	28 · 0,126 ÷ 24 mg/kg mc., dożołądkowo	+	<i>Zeiger</i> i in. 2009
	limfocyty śledziony myszy C57BL/6J	50 ÷ 125 mg/kg, i.p.	+	<i>Backer</i> i in. 1989
	splenocyty myszy C57BL/6	100 mg/kg, i.p.	+	<i>Klingerman</i> i in. 1991
	spermatydy myszy C57BL/6J	10 ÷ 100 mg/kg, i.p.	+	<i>Collins</i> i in. 1992
	spermatydy myszy BALB/c	50 lub 100 mg/kg; 4 · 50 mg/kg mc./dzień, i.p.	+	<i>Russo</i> i in. 1994
	spermatydy szczurów Sprague-Dawley	50 lub 100 mg/kg; 4 · 50 mg/kg mc./dzień, i.p.	+	<i>Lahdetie</i> i in. 1994
	spermatydy szczurów Lewis	50 lub 100 mg/kg; 4 · 50 mg/kg mc./dzień, i.p.	+	<i>Xiao, Tates</i> 1994
Wymiana chromatyd siostrzanych	limfocyty śledziony myszy C57BL/6J	50 ÷ 126 mg/kg, i.p.	+	<i>Backer</i> i in. 1989
	splenocyty myszy C57BL/6	100 mg/kg, i.p.	+	<i>Klingerman</i> i in. 1991
	różnicujące się spermatogonie myszy BALB/c	50 lub 100 mg/kg, i.p.	+	<i>Russo</i> i in. 1994
Aberracje chromosomowe	szpik kostny myszy (101/E1 x C3H/E1) F1	50 ÷ 150 mg/kg, i.p.	+	<i>Adler</i> i in. 1988
	szpik kostny myszy ICR-SPF	100 mg/kg, i.p.	+	<i>Cihak, Vontorkova</i> 1988
	limfocyty śledziony myszy C57BL/6J	50 ÷ 125 mg/kg, i.p.	-	<i>Backer</i> i in. 1989
	splenocyty myszy C57BL/6	100 mg/kg, i.p.	-	<i>Klingerman</i> i in. 1991
	spermatogonie myszy (101/E1 x C3H/E1) F1	50 ÷ 150 mg/kg, i.p. 5 · 50 mg/kg mc./dzień, i.p.	-	<i>Adler</i> i in. 1988; <i>Adler</i> 1990
	spermatocyty myszy (101/E1 x C3H/E1) F1	100 mg/kg, i.p.	+	<i>Adler</i> 1990
	zygoty myszy B6C3F1, samce narażane przed kojarzeniem	75 lub 125 mg/kg; 5 · 50 mg/kg mc./dzień, i.p.	+	<i>Pacchierotti</i> i in. 1994

cd. tab. 5.

Rodzaj testu	Układ badawczy	Stężenie/dawka	Wynik	Piśmiennictwo
Testy na komórkach ssaków w warunkach in vivo				
Dziedziczne translokacje	spermatocyty myszy (C3H x 101)F1	5 · 40 ÷ 50 mg/kg mc./dzień, <i>i.p.</i>	+	<i>Shelby</i> i in. 1987
	spermatocyty myszy (102/E1 x C3H/E1) F1	5 · 50 mg/kg mc./dzień, na skórę	+	<i>Adler</i> i in. 2004
	spermatydy myszy C3H/E1	50 lub 100 mg/kg, <i>i.p.</i>	+	<i>Adler</i> i in. 1994
Poliploidalność lub aneuploidalność	szpik kostny myszy	50; 100 lub 150 mg/kg, <i>i.p.</i>	+	<i>Shiraishi</i> 1978
Zaburzenia wrzeciona	szpik kostny myszy	120 mg/kg, <i>i.p.</i>	+	<i>Adler</i> i in. 1993
Uszkodzenia DNA	spermatocyty i wczesne spermatydy myszy	100 mg/kg, <i>i.p.</i>	+	<i>Sega, Generoso</i> 1990
	komórki wątroby i płuc, leukocyty myszy	25 lub 50 mg/kg, <i>i.p.</i>	+	<i>Ghanayem</i> i in. 2005
	komórki śledziony, nerek, płuc i jąder myszy	5 · 25 lub 50 mg/kg, <i>i.p.</i>	+	<i>Dobrzyńska</i> 2007
Nieplanowa synteza DNA	hepatocyty szczura F344	1 · 100 mg/kg, <i>p.o.</i> 5 · 30 mg/kg mc./dzień, <i>per os</i>	-	<i>Butterworth</i> i in. 1992
	spermatocyty szczura F344	1 · 100 mg/kg, <i>p.o.</i> 5 · 30 mg/kg mc./dzień, <i>p.o.</i>	+	<i>Butterworth</i> i in. 1992
	komórki rozrodcze myszy (C3H x 101)F1 (C3H x BL10) F1	7,8 ÷ 125 mg/kg, <i>i.p.</i>	+	<i>Sega</i> i in. 1990
Addukty z DNA	komórki jąder i wątroby myszy (C3H x BL10) F1	46 mg/kg, <i>i.p.</i>	+	<i>Sega</i> i in. 1990
	komórki wątroby myszy	28 · 0,125 ÷ 24 mg/kg mc./dzień, <i>p.o.</i>	+	<i>Zeiger</i> i in. 2009
	komórki wątroby, płuc, nerek, śledziony, mózgu i jąder szczurów Sprague-Dawley i myszy BALB/c	szczury 46 mg/kg, <i>i.p.</i> myszy 53 mg/kg, <i>i.p.</i>	+	<i>Seegerback</i> i in. 1995
	komórki wątroby, płuc i nerek myszy C57B1/CN i C3H/HeNMTV	1; 10 lub 50 mg/kg, <i>i.p.</i>	+	<i>Gamboa da Costa</i> i in. 2003
	leukocyty, jądra, mózg, tarczycy, gruczoły sutkowe, wątroba myszy B6C3F1 i szczurów F344	1 · 50 mg/kg, <i>i.p.</i>	+	<i>Doerge</i> i in. 2005a
	komórki wątroby, śledziony i płuc myszy B6C3F1/Tk	do 50 mg/kg mc./dzień, 1., 8. i 15. dnia po urodzeniu lub 1. ÷ 8. dnia po urodzeniu, <i>i.p.</i>	+	<i>von Tungeln</i> i in. 2009
Test dominujących mutacji letalnych	szczury samce Fischer 344	0,5; 2,0 lub 5,0 mg/kg mc./dzień w wodzie do picia	+	<i>Tyl</i> i in. 2000a
	szczury samce Long Evans	5 · 5 ÷ 60 mg/kg mc./dzień, <i>p.o.</i>	+	<i>Tyl</i> i in. 2000b
	szczury samce Fischer 344	5 · 30 mg/kg mc./dzień, <i>p.o.</i>	+	<i>Working</i> i in. 1987
	myszy samce (C3H/RL x 101/RL) F1	1 · 125 mg/kg	+	<i>Generoso</i> i in. 1996
	myszy samce (C3H x 101) F1	5 · 40 mg/kg mc./dzień, <i>i.p.</i>	+	<i>Shelby</i> i in. 1987
	myszy samce ddY	0,3 ÷ 1,2 mM w wodzie do picia przez 4 tygodnie	+	<i>Sakamoto, Hashimoto</i> 1986

cd. tab. 5

Rodzaj testu	Układ badawczy	Stężenie/dawka	Wynik	Piśmiennictwo
Testy na komórkach ssaków w warunkach in vivo				
	myszy samce Swiss CD-1	3 ÷ 30 ppm w wodzie do picia przez 14 tygodni	+	<i>Chapin</i> i in. 1995
	myszy samce (C3H/R1 × 101/R1) F1	5 · 25 ÷ 125 mg/kg mc./dzień, na skórę	+	<i>Gutierrez-Espeleta</i> i in. 1992
	myszy samce (102/E1 × C3H/E1) F1	125 mg/kg, <i>i.p.</i>	+	<i>Adler</i> i in. 2000
	myszy samce CD-1	0,72 ÷ 9,2 mg/kg mc./ dzień w wodzie do picia przez 20 tygodni	+	<i>Fail</i> i in. 1992
	szczury samce	5 · 5 ÷ 60 mg/kg mc./dzień, <i>p. o.</i>	+	<i>Sublet</i> i in. 1989
	szczury samce	50 ÷ 200 ppm w wodzie do picia przez 10 tygodni	+	<i>Zenick</i> i in. 1986

Objaśnienia:

(+) wynik słabo dodatni.

Badania w warunkach in vitro

Na podstawie standardowych testów na bakteriach nie wykazano zdolności akrylamidu do indukowania mutacji punktowych. Badania mutacji genowych na komórkach ssaków dały wynik niejednoznaczny, np. wynik dodatni w locus tk, natomiast ujemny w locus HPRT. Istnieją sugestie, że aktywność akrylamidu może być związana ze skutkiem klastogennym (*Dearfield* i in. 1995).

Akrylamid indukował aberracje chromosomowe, a także powodował poliploidalność i zaburzenia wrzeciona w komórkach chomika chińskiego. Te dwa ostatnie skutki wskazują na działanie aneuploidalne akrylamidu (*Dearfield* i in. 1995).

W wielu testach potwierdzono także, że w niektórych komórkach akrylamid może powodować uszkodzenia DNA oraz nieplanową syntezę DNA, a także tworzyć addukty z DNA. Akrylamid indukował również wymianę chromatyd siostrzanych.

Badania w warunkach in vivo

Na podstawie wyników badań na gryzoniach otrzymano: dodatnie wyniki dla aberracji chromosomowych, tworzenia mikrojąder i aneuploidii w szpiku kostnym. Na podstawie tych wyników stwierdzono, że akrylamid jest bezpośrednio działającym mutagenem, lecz praw-

dopodobnie powoduje skutek klastogenny, a nie mutacje genowe (RAR 2002).

Akrylamid wykazywał działanie mutagenne w komórkach rozrodczych samców. Wyniki dodatnie otrzymano dla takich obserwowanych skutków, jak: aberracje chromosomowe (z wyjątkiem spermatogonii), tworzenie mikrojąder, wymianę chromatyd siostrzanych, nieplanową syntezę DNA, dominujące mutacje letalne oraz dziedziczne translokacje (SCOEL 2011).

Wśród 25 pracowników narażonych na akrylamid oraz *N*-metyloakrylamid i niewykazujących schorzeń neurologicznych przeprowadzono badania aberracji chromosomowych w próbach krwi. Pracownicy nie narażeni na akrylamid stanowili grupę kontrolną ($n = 25$). U narażonych pracowników nie stwierdzono wzrostu częstości pęknięć chromosomów ani aberracji chromosomowych, natomiast stwierdzono zwiększoną częstość luk w chromatydach (*chromatid gaps*). Wzrost ten u narażonych pracowników może wskazywać na niewielki skutek genotoksyczny, związany z narażeniem na akrylamid (*Kjuus* i in. 2005).

Istnieją pewne przesłanki, sugerujące, że za działanie mutagenne akrylamidu jest odpowiedzialny jego metabolit – glicydamid, który zarówno w warunkach in vitro, jak i in vivo działał mutagenie i genotoksycznie (*Dearfield* i in. 1995; *Koyama* i in. 2006; *Martins* i in. 2007; *Mei* i in. 2008; *von Tungeln* i in. 2009).

Na podstawie istniejących danych akrylamid został zaklasyfikowany jako substancja mutagenna kategorii 2. (1B).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

Collins i in. (1989) przeprowadzili badania kohortowe 8854 pracowników (w tym 2293 narażonych na akrylamid), zatrudnionych w czterech zakładach American Cyanamid, w tym trzech zlokalizowanych w USA oraz jednym w Holandii. Monitoring środowiska pracy był prowadzony we wszystkich zakładach od 1977 r. W zakładach zlokalizowanych w USA średnie stężenia akrylamidu w powietrzu wynosiły $0,007 \div 0,115 \text{ mg/m}^3$. Pracowników uznawano za „narażonych” na akrylamid, jeżeli skumulowana wartość narażenia była większa niż $0,001 \text{ mg/m}^3$ w roku, równoważna średniemu dziennemu narażeniu wynoszącemu $0,3 \text{ mg/m}^3$.

Wskaźniki umieralności pracowników z lat 1925-1983 były porównywane z oczekiwaną liczbą zgonów Amerykanów (1950-1982) i Holendrów (1950-1982). Nie stwierdzono wśród pracowników statystycznie istotnego wzrostu standaryzowanych wskaźników umieralności (SMR) ani dla ogólnej liczby zgonów na nowotwory, ani dla specyficznych nowotworów, w tym: układu pokarmowego, oddechowego, kości, skóry, narządów płciowych, pęcherza moczowego, nerek, oczu, ośrodkowego układu nerwowego, tarczycy czy układu limfatycznego.

Opisywaną kohortę uzupełniono o dane z lat 1984-1994 dla zakładów w USA i ponownie przeanalizowano przez *Marsha* i in. (1999). Nie stwierdzono istotnego, związanego z narażeniem na akrylamid, wzrostu wskaźnika *SMR* dla nowotworów: mózgu i OUN, tarczycy, jąder i męskich narządów płciowych oraz układu oddechowego. Stwierdzono natomiast znaczący wzrost ryzyka (2,26 razy; 95-procentowy CI $1,03 \div 4,29$)

nowotworu trzustki u pracowników z grupy największego narażenia (narażenie skumulowane $> 0,30 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{rok}$). W kolejnej analizie, która objęła także lata 1995-2002, włączono dodatkowe 275 zgonów do analizowanej kohorty (*Marsh* i in. 2007). W analizie tej nie potwierdzono wzrostu wskaźnika *SMR* dla nowotworu trzustki (*SMR* 0,94; 95-procentowy CI $0,70 \div 1,22$) ani nadwyżki zgonów z powodu nowotworów: mózgu, OUN, tarczycy, jąder i męskich narządów płciowych, układu oddechowego, przełyku, odbytnicy oraz nerek. *Marsh* i in. wnioskowali, że narażenie na akrylamid na opisywanym poziomie nie było związane ze zwiększonym ryzykiem umieralności na nowotwory (*Marsh* i in. 2007). Należy jednak odnotować, że narażenie na akrylamid było niewielkie, a przeważająca liczba pracowników była narażona w krótkim okresie (poniżej roku).

Wyniki analizy przeprowadzonej przez *Marsh* i in. zostały wzięte pod uwagę przez Institute of Occupational Medicine (IOM 2011) przy ocenie skutków: zdrowotnych, socjoekonomicznych i środowiskowych, narażenia na akrylamid jako związku, który powinien zostać objęty dyrektywą w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy (*Marsh* i in. 2007).

W zakładach w USA do 1999 r. wzrost ryzyka raka trzustki stwierdzono u pracowników, dla których skumulowane narażenie na akrylamid wynosiło $\geq 0,30 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{rok}$ (*SMR* = 2,26, 95-procentowy CI $1,03 \div 4,29$). Ryzyko raka trzustki uległo zmniejszeniu do 2002 r. wskutek zmniejszenia stężeń związku na stanowiskach pracy (średnio o 10,5% w roku) i wynosiło odpowiednio *SMR* = 1,71; 95-procentowy CI $0,78 \div 3,25$. Wskaźnik *SMR* raka trzustki dla średniego narażenia na akrylamid $\geq 0,30 \text{ mg/m}^3$ oszacowano na 1,85 (95-procentowy CI $0,68 \div 4,03$). Biorąc pod uwagę te dane oraz socjoekonomiczne i środowiskowe wskaźniki, zapropono-

nowano dla akrylamidu wartość OEL na poziomie $0,03 \text{ mg/m}^3$. Wprowadzenie tej wartości jako dopuszczalnej na stanowiskach pracy będzie związane z niewielkimi skutkami ekonomicznymi (analiza koszt-korzyść), gdyż zgodnie z rozporządzeniem REACH, producenci takie działania już podjęli. W 2010 r. zanotowano 7 przypadków zgonów z powodu raka trzustki (6 zarejestrowanych) spowodowanych narażeniem na akrylamid w przeszłości. Wyliczono, na podstawie dwóch scenariuszy narażenia, że w 2060 r. prawdopodobnie wystąpią 4 zgony (3 zarejestrowane) z powodu raka trzustki związane z zawodowym narażeniem na akrylamid (IOM 2011).

Sobel i in. przeprowadzili badanie epidemiologiczne kohorty liczącej 371 pracowników w zakładach Dow Chemical w USA, pracujących w latach 1955-1979 (*Sobel* i in. 1986). Średnie stężenie akrylamidu mieściło się w granicach $0,1 \div 1,0 \text{ mg/m}^3$ (przed 1957 r.), $0,1 \div 0,6 \text{ mg/m}^3$ (w latach 1957-1970) oraz $0,1 \text{ mg/m}^3$ (po 1970 r.). Spośród 371 pracowników 14 pracowało wcześniej w narażeniu na barwniki organiczne przez ponad 5 lat. Wskaźniki *SMR* porównywano ze wskaźnikami dla populacji Amerykanów rasy białej. Do 1982 r. zaobserwowano 29 zgonów (w stosunku do 38 oczekiwanych). Nie zaobserwowano żadnych istotnie statystycznych różnic w liczbie zgonów na skutek nowotworów: OUN, tarczycy, narządów wewnątrzwydzielniczych oraz mezoteliomy (nowotwory obserwowane u szczurów narażonych na akrylamid). Umieralność na nowotwory ogółem była nieznacznie większa od oczekiwanej (11 wobec oczekiwanej 7,9), ale po wykluczeniu pracowników wcześniej narażonych na barwniki była mniejsza od oczekiwanej (4 zgony wobec 6,5 oczekiwanych). Ograniczeniem tego badania jest mała liczebność kohorty oraz krótki czas pracy w narażeniu większości pracowników (276 osób ≤ 4 lat, z czego 167 osób \leq roku). Badanie tej kohorty zostało uaktualnione przez *Swaena* i in. (2007) o osoby zatrudnio-

ne po 1979 r. do ogółem 696 pracowników, których obserwowano od 1955 r. do 2001 r. Badanie to wykazało 141 zgonów wobec 172,1 oczekiwanych. Nie stwierdzono wzrostu umieralności z powodu specyficznych nowotworów, z wyjątkiem nieistotnego statystycznie wzrostu zgonów (5 wobec 2,3 oczekiwanych) z powodu raka trzustki (*SMR* 222,2; 95-procentowy CI $72,1 \div 518,5$). Wynik ten jednak zakwestionowano, gdyż 3 z 5 zgonów wystąpiły u osób narażonych na akrylamid o małym stężeniu. Zdaniem autorów, wynik tego badania nie potwierdza zwiększenia ryzyka nowotworowego u zawodowo narażonych na akrylamid, jednak problem ten wymaga dalszych analiz.

W ostatnich latach ukazało się wiele prac dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego akrylamidu występującego w żywności. Są to głównie badania kliniczno-kontrolne i badania prospektywne. Ilości akrylamidu wchłaniane z pożywienia w państwach europejskich oszacowano na: $13 \div 47 \text{ } \mu\text{g/dzień}$ dla mężczyzn oraz $12 \div 39 \text{ } \mu\text{g/dzień}$ dla kobiet (*Freisling* i in. 2013). W Polsce oszacowano dzienne pobranie akrylamidu z żywnością na poziomie $0,43 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ (*Mojska* i in. 2010). Poszukiwano zależności między narażeniem na akrylamid a powstawaniem nowotworów: jelita grubego, nerki oraz pęcherza moczowego (*Augustsson* i in. 1999; *Mucci* i in. 2003; *Pelucchi* i in. 2006; *Hogervorst* i in. 2008), raka komórek nerkowych (*Mucci* i in. 2004; *Pelucchi* i in. 2007; *Hogervorst* i in. 2008), nowotworów jamy ustnej, gardła, przełyku, krtani, gruczołów sutkowych, endometrium, jajników oraz prostaty (*Michels* i in. 2006; *Pelucchi* i in. 2006; *Hogervorst* i in. 2007; *Olesen* i in. 2008; *Wilson* i in. 2009a; 2009b; 2010; 2012; *Olsen* i in. 2012), raka okrężnicy i odbytu (*Mucci* i in. 2006), płuc (*Hogervorst* i in. 2009) i trzustki (*Obon-Santacana* i in. 2013).

W większości wyników badań nie znaleziono istotnego statystycznie związku między narażeniem na akrylamid a zwiększeniem

ryzyka powstawania nowotworów. Istotny związek akrylamidu z ryzykiem nowotworowym stwierdzono jedynie dla raka: nerkowo-komórkowego (Hogervorst i in. 2008), endometrium i jajników u kobiet po menopauzie (Hogervorst i in. 2007; Wilson i in. 2010) oraz hormonozależnego raka sutka (Olesen i in. 2008; Olsen 2012). Istnieją także doniesienia o ujemnej korelacji między narażeniem na akrylamid w diecie a występowaniem nowotworów, np. nowotworów płuc i pęcherza moczowego u kobiet (Hogervorst i in. 2009; 2010) oraz nowotworami prostaty i gardła u mężczyzn (Hogervorst i in. 2010). Obserwacje te wskazują, że genotoksyczne działanie akrylamidu może nie być jedynym mechanizmem rakotwórczego działania akrylamidu u ludzi (Hogervorst i in. 2009; 2010).

Lipworth i in. przeprowadzili analizę 15 badań epidemiologicznych dotyczących wpływu akrylamidu w diecie na ryzyko nowotworowe, uwzględniając wpływ palenia tytoniu (pobranie akrylamidu z dymem papierosowym ma większy udział w narażeniu niż akrylamid zawarty

w diecie). Autorzy wnioskuje, że nie ma podstaw do potwierdzenia wpływu akrylamidu na zwiększenie ryzyka nowotworowego u osób narażonych na tę substancję w diecie (Lipworth i in. 2012).

Pelucchi i in. przeprowadzili metaanalizę badań epidemiologicznych zawodowych oraz środowiskowych (narażenie na akrylamid w diecie). Z analizy tej wynika, że łączny *RR* dla wzrostu pobrania akrylamidu o 10 µg/dzień był bliski jedności i wynosił: od 0,98 dla raka przełyku do 1,01 dla raka: okrężnicy, endometrium, jajnika oraz nerek. Żadna z wartości *RR* nie była istotna statystycznie. Łączny wskaźnik *SMR* dla dużego narażenia zawodowego wynosił 1,67 (95-procentowy CI 0,83 ÷ 2,99) dla raka trzustki oraz 2,22 (95-procentowy CI 0,81 ÷ 4,84) dla raka nerek. Autorzy wnioskuje, że brak jest dowodów na to, że narażenie na akrylamid zwiększa ryzyko nowotworowe, jednak w dalszych badaniach należy zwrócić szczególną uwagę na raka nerki (Pelucchi i in. 2011). Wyniki tej metaanalizy przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6.

Wyniki metaanalizy badań epidemiologicznych narażenia na akrylamid i ryzyka nowotworowego (Pelucchi i in. 2011)

Umiejscowienie nowotworu	Narażenie	Zgony obserwowane	Zgony oczekiwane	Wskaźnik <i>SMR</i>	95-procentowy CI
Układ pokarmowy	nieokreślone	76	71,7	1,06	0,84 ÷ 1,33
Trzustka	nieokreślone	21	13,6	1,54	0,95 ÷ 2,36
	duże ^a	11	6,6	1,67	0,83 ÷ 2,99
Płuca	nieokreślone	110	110,7	0,99	0,82 ÷ 1,20
Nerki	nieokreślone	11	7,5	1,47	0,73 ÷ 2,63
	duże ^a	6	2,7	2,22	0,81 ÷ 4,84

Objaśnienia:

^a Narażenie skumulowane > 1 mg/m³ · miesiące (Swaen i in. 2007) lub ≥ 0,30 mg/m³ · lata (Marsh i in. 2007).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Działanie rakotwórcze akrylamidu na zwierzęta (szczury, myszy) badano jedynie po podaniu związku drogą pokarmową (w wodzie do picia).

Johnson i in. przeprowadzili przewlekłe badanie rakotwórczości akrylamidu podawanego w wodzie do picia przez 2 lata (Johnson i

in. 1986). Grupy szczurów szczepu F344 (po 60 na płęć/ grupę) pojono wodnymi roztworami akrylamidu, zapewniającymi otrzymanie następujących dawek akrylamidu: 0,01; 0,1; 0,5 lub 2 mg/kg mc./dzień. Wyniki tego badania dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie akrylamidu na zwierzęta narażane przewlekłe na duże dawki związku. Występowanie obserwo-

wanych nowotworów przedstawiono w tabeli 7. Statystycznie istotny wzrost występowania nowotworów obserwowano jedynie po dawce akrylamidu wynoszącej 2 mg/kg mc./dzień, z wyjątkiem międzybłoniaka osłonki jąder, który

wystąpił już po narażeniu na dawkę 0,5 mg/kg mc./dzień. Po mniejszych dawkach akrylamidu, tj.: 0,01 lub 0,1 mg/kg mc./dzień nie stwierdzono wzrostu częstości występowania zmian nowotworowych.

Tabela 7.

Występowanie nowotworów u szczurów F344, którym podawano akrylamid z wodą do picia przez 2 lata (Johnson i in. 1986)

Rodzaj nowotworu	Dawka akrylamidu, mg/kg mc./dzień				
	0	0,01	0,1	0,5	2,0
Samce					
Nowotwory OUN lub proliferacja komórek gęzowych, sugerująca wczesne zmiany nowotworowe	5/60	2/60	0/60	3/60	8/60
Guczolak pęcherzykowy tarczycy (raków nie stwierdzono)	1/60	0/58	2/59	1/59	7/59 ^a
Międzybłoniak osłonki jąder	3/60	0/60	7/60	11/60 ^a	10/60 ^a
Rak lub brodawczak kolczystokomórkowy jamy ustnej	6/60	7/60	1/60	5/60	6/60
Łagodny guz chromochłonny nadnerczy	3/60	7/59	7/60	5/60	10/60 ^a
Samice					
Guczolakorak gruczołów sutkowych	2/60	1/60	1/60	2/58	6/61
Łagodne nowotwory sutka (gruczolaki, włókniakoguczolaki lub włókniaki)	10/60	11/60	9/60	19/58	23/61 ^a
Nowotwory OUN wywodzące się z komórek gęzowych	1/60	2/59	1/60	1/60	9/61 ^a
Guczolaki lub guczolakoraki pęcherzykowe tarczycy	1/58	0/59	1/59	1/58	5/60
Rak kolczystokomórkowy jamy ustnej	0/60	0/60	0/60	2/60	1/61
Brodawczak kolczystokomórkowy jamy ustnej	0/60	3/60	2/60	1/60	7/61 ^a
Guczolakorak macicy	1/60	2/60	1/60	0/59	5/60 ^a
Łagodny guczolak łechtaczki	0/2	1/3	3/4	2/4	5/5 ^a
Guczolak przysadki mózgowej	25/59	30/60	32/60	27/60	32/60 ^a

Objaśnienia:

^a Różnica istotna ($p < 0,05$) w porównaniu z grupą kontrolną.

Kolejnym eksperymentem potwierdzającym rakotwórcze działanie akrylamidu na zwierzęta było badanie *Friedmana* i in. przeprowadzone na szczurach szczepu F344, którym podawano akrylamid z wodą do picia w dawkach: 0,1; 0,5 lub 2 mg/kg mc./dzień (samcom) oraz 1,0 lub 3,0 mg/kg mc./dzień (samicom) przez 2 lata (*Friedman* i in. 1995). Rodzaj i częstość występowania nowotworów zestawiono w tabeli 8. U samców otrzymujących największą dawkę akrylamidu stwierdzono, podobnie jak w badaniu *Johnsona* i in.,

istotny wzrost występowania międzybłoniaków osłonki jąder oraz nowotworów tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną (*Johnson* i in. 1986).

W obu grupach samic znacząco częściej występowały nowotwory sutka i tarczycy. Nie stwierdzono natomiast zwiększenia częstości występowania nowotworów o innej lokalizacji, opisywanych w pracy *Johnsona* i in. (1986), a w szczególności nowotworów OUN. Przeglądu danych z badań *Friedmana* i in. (1995) dokonał *Rice* (2005) i zauważył, że

choć glejaki mózgu i rdzenia kręgowego nie występowały istotnie częściej niż w grupie kontrolnej, to jednak nie wszystkie zwierzęta były pod tym kątem analizowane, a 7 przypadków nowotworów mózgu, opisanych jako siatkowica złośliwa (*malignant reticulosis*),

nie zostało włączonych do opracowania. Dlatego Rice (2005) stwierdził, że przypadki nowotworów mózgu w badaniu *Friedmana* i in. (1995) mogą być niedoszacowane i problem ten wymaga dalszych badań.

Tabela 8.

Występowanie nowotworów u szczurów F344 otrzymujących akrylamid w wodzie do picia przez 2 lata (*Friedman* i in. 1995)

Rodzaj nowotworu	Dawka akrylamidu, mg/kg mc./dzień						
	0	0	0,1	0,5	1,0	2,0	3,0
Samce							
Mózg, nowotwory wywodzące się z komórek glejowych:							
– gwiaździak (astrocytoma)	1/102	0/102	0/98	0/50		2/75	
– skapodrzewiak (oligodendroglioma)	0/102	1/102	1/98	1/50		0/75	
Rdzeń kręgowy, nowotwory wywodzące się z komórek glejowych:							
– gwiaździak (astrocytoma)	0/82	0/90	1/68	0/37		1/51	
Jądra, międzybłonniak osłonki jądra	4/102	4/102	9/204	8/102		13/75 ^a	
Tarczycza:							
– gruczolaki pęcherzykowe	2/100	0/102	9/203	5/101		15/75 ^a	
– raki pęcherzykowe	1/100	2/102	3/203	0/101		3/75	
– gruczolaki lub raki pęcherzykowe	3/100	2/102	12/203	5/101		17/75 ^a	
Samice							
Mózg, nowotwory wywodzące się z komórek glejowych:							
– gwiaździak (astrocytoma)	0/50	0/50			2/100		2/100
– skapodrzewiak (oligodendroglioma)	0/50	0/50			0/100		0/100
Rdzeń kręgowy, nowotwory wywodzące się z komórek glejowych:							
– gwiaździak (astrocytoma)	0/45	0/44			0/21		1/90
Gruczoł sutkowy:							
– włókniakogruczolak	5/46	4/50			20/94 ^a		26/95 ^a
– gruczolakorak	2/46	0/50			2/94		4/95
– gruczolak lub rak	7/46	4/50			21/94 ^a		30/95 ^a
Tarczycza:							
– gruczolaki pęcherzykowe	0/50	0/50			7/100		16/100
– raki pęcherzykowe	1/50	1/50			3/100		7/100
– gruczolaki lub raki pęcherzykowe	1/50	1/50			10/100		23/100 ^a

Objaśnienia:

^a Różnica istotna ($p < 0,05$) w porównaniu z grupą kontrolną.

Najnowsze wyniki badań przeprowadzonych przez NTP (2012) zostały opublikowane przez *Belanda* i in. (2013). Badaniom tym poddano dwa gatunki zwierząt – myszy B6C3F1 oraz szczury F344/N. Dotychczas badania na myszach w warunkach narażenia przewlekłego nie były prowadzone, a myszy mogą być gatunkiem bardziej wrażliwym niż szczury na rako-

twórcze działanie akrylamidu. Badania przeprowadzono także na szczurach, aby wyjaśnić kontrowersje dotyczące powstawania nowotworów w ośrodkowym układzie nerwowym.

W przewlekłym doświadczeniu, opublikowanym przez *Belanda* i in. szczury F344/N oraz myszy B6C3F1 (po 48 zwierząt każdej płci na grupę) otrzymywały wodę do picia z

dotatkami akrylamidu o stężeniach: 0; 0,0875; 0,175; 0,35 lub 0,70 mmol/l przez 2 lata (Beland i in. 2013). Obliczone na podstawie spożycia wody dawki dzienne akrylamidu wynosiły dla szczurów: 0; 0,33; 0,66; 1,32 lub 2,71 mg/kg mc. (dla samców) oraz 0; 0,44; 0,88; 1,84 lub 4,02 mg/kg mc. (dla samic). Dzielne dawki akrylamidu dla myszy wynosiły dla samców odpowiednio: 0; 1,04; 2,20;

4,11 lub 8,93 mg/kg mc. oraz dla samic: 0; 1,10; 2,23; 4,65 lub 9,96 mg/kg mc. Obserwowane u zwierząt w tym badaniu zmiany nienowotworowe przedstawiono w tabeli 3. (w rozdziale: „Toksyczność podprzewlekła i przewlekła”), natomiast w tabeli 9. (szczury) oraz tabeli 10. (myszy) zestawiono przypadki występowania nowotworów.

Tabela 9.

Występowanie nowotworów u szczurów F344/N otrzymujących akrylamid w wodzie do picia przez 2 lata (NTP 2012; Beland i in. 2013)

Rodzaj nowotworu	Stężenie akrylamidu w wodzie do picia, mmol/l					Analiza trendu
	0	0,0875	0,175	0,35	0,70	
Samce						
Tarczycza, gruczolak pęcherzykowy	0/47	1/48	1/47	1/48	3/48	$p < 0,05$
Tarczycza, rak pęcherzykowy	1/47	2/48	3/47	6/48	6/48 ^a	$p < 0,05$
Tarczycza, rak lub gruczolak pęcherzykowy	1/47	3/48	4/47	6/48	9/48 ^b	$p < 0,01$
Serce, złośliwy nerwiak osłonkowy (<i>malignant Schwannoma</i>)	1/48	2/48	3/48	4/48	6/48 ^a	$p < 0,05$
Najądrza, międzybłoniak złośliwy	2/48	2/48	1/48	5/48	8/48 ^a	$p < 0,01$
Jądra, międzybłoniak złośliwy	1/48	2/48	1/48	1/48	5/48	$p < 0,05$
Najądrza lub jądra, międzybłoniak złośliwy	2/48	2/48	1/48	5/48	8/48 ^a	$p < 0,01$
Wyspy trzustki, gruczolak	1/46	2/48	4/48	1/48	6/48 ^a	$p < 0,05$
Samice						
Tarczycza, gruczolak pęcherzykowy	0/48	0/48	1/48	0/48	2/47	Ns
Tarczycza, rak pęcherzykowy	0/48	0/48	1/48	3/48	2/47	$p < 0,05$
Tarczycza, rak lub gruczolak pęcherzykowy	0/48	0/48	2/48	3/48	4/47 ^a	$p < 0,01$
Serce, złośliwy nerwiak osłonkowy (<i>malignant Schwannoma</i>)	2/48	1/48	0/48	2/48	4/48	$p < 0,05$
Gruczoł sutkowy, włóknakogruczołak	16/48	18/48	24/46 ^a	22/47 ^a	31/48 ^c	$p < 0,001$
Gruczoł łechtaczki, rak	1/48	6/48 ^a	12/47 ^c	3/48	8/47 ^b	$p < 0,05$
Gruczoł łechtaczki, brodawczak kolczystokomórkowy	0/48	0/48	1/47	0/48	3/47	$p < 0,01$
Śluzówka jamy ustnej lub język, brodawczak kolczystokomórkowy lub rak	0/48	2/48	1/48	3/48	5/48	$p < 0,01$
Skóra (tkanka podskórna), włóknak, włóknakomięsak lub mięsak	1/48	0/48	0/48	1/48	5/48 ^a	$p < 0,001$
Wątroba, gruczolak wątrobowokomórkowy	0/48	0/48	1/48	1/48	3/48	$p < 0,01$

Objaśnienia:

^a Różnica istotna ($p < 0,05$) w porównaniu z grupą kontrolną.

^b Różnica istotna ($p < 0,01$) w porównaniu z grupą kontrolną.

^c Różnica istotna ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną.

Tabela 10.

Występowanie nowotworów u myszy B6C3F1 otrzymujących akrylamid w wodzie do picia przez 2 lata (NTP 2012; Beland i in. 2013)

Rodzaj nowotworu	Stężenie akrylamidu w wodzie do picia, mmol/l					Analiza trendu
	0	0,0875	0,175	0,35	0,70	
Samce						
Gruczoł Hardera, gruczolak	2/46	13/46 ^b	27/47 ^c	36/47 ^c	39/47 ^c	$p < 0,001$
Płuca, gruczolak pęcherzyków/oskrzelików	5/47	6/46	13/47*	10/45	19/48 ^c	$p < 0,001$
Żołądek (przedżołądek), brodawczak kolczystokomórkowy	0/46	2/45	2/46	6/47 ^a	6/44 ^b	$p < 0,01$
Samice						
Gruczoł Hardera, gruczolak	0/45	8/44 ^b	20/48 ^c	32/47 ^c	31/43 ^c	$p < 0,001$
Płuca, gruczolak pęcherzyków/oskrzelików	1/47	4/47	6/48	11/45 ^c	19/45 ^c	$p < 0,001$
Żołądek (przedżołądek), brodawczak kolczystokomórkowy	4/46	0/46	2/48	5/45	8/42	$p < 0,001$
Gruczoł sutkowy, gruczolakorak owiec	0/47	1/46	1/48	2/45	4/42 ^b	$p < 0,01$
Gruczoł sutkowy, gruczolakorak	0/47	4/46	6/48 ^a	2/45	13/42 ^c	$p < 0,001$
Gruczoł sutkowy, gruczolakorakowiec lub gruczolakorak	0/47	4/46	7/48 ^b	4/45 ^a	17/42 ^c	$p < 0,001$
Jajnik, ziarniszczyk (<i>benign granulosa cell tumor</i>), łagodny guz komórek warstwy ziarnistej pęcherzyka Graffa	0/46	1/45	0/48	1/45	5/42 ^a	$p < 0,001$
Skóra, włókniakomięsak, naczyniakomięsak krwionośny, tłuszczakomięsak, śluzakomięsak, nerwiakowłókniakomięsak (<i>neurofibrosarcoma</i>) lub mięsak	0/48	0/46	3/48	10/45 ^c	6/43 ^b	$p < 0,001$

Objaśnienia:

^a Różnica istotna ($p < 0,05$) w porównaniu z grupą kontrolną.

^b Różnica istotna ($p < 0,01$) w porównaniu z kontrolną.

^c Różnica istotna ($p < 0,001$) w porównaniu z kontrolną.

Przeprowadzono także badania inicjacji/promocji nowotworów skóry oraz gruczolaka płuc. W testach inicjacji raka skóry podanie myszom akrylamidu różnymi drogami (*per os*, dootrzewnowo lub na skórę) prowadziło jedynie wtedy do wzrostu częstości występowania raka skóry, gdy podano także modelowy promotor raka skóry – octan tetradekanoiloforbolu. Podanie samego akrylamidu nie prowadziło do nowotworów skóry. Akrylamid także powodował wzrost częstości występowania gruczolaków płuc u myszy po podaniu *per os* lub dootrzewnowym (Bull i in. 1984a; 1984b).

W 2012 r. opublikowano (von Tungeln i in. 2012) wyniki badania działania rakotwórczego akrylamidu i glicydamidu podawanych noworodkom myszy B6C3F1 dootrzewnowo w: 1., 8. lub 15. dniu po urodzeniu. Akrylamid podawano w dawkach 0,14 mmol/kg mc. (≈ 10 mg/kg mc.) lub 0,70 mmol/kg (≈ 50 mg/kg mc.). Obserwację zwierząt prowadzono przez rok. Występowanie nowotworów stwierdzano tylko w wątrobie (tab. 11.). Na podstawie wyników badania wykazano, że za powstawanie nowotworów wątroby jest odpowiedzialny glicydamid, metabolit powstający z akrylamidu w wyniku przemian, które u nowo narodzonych myszy nie są jeszcze wykształcone.

Tabela 11.

Nowotwory wątroby obserwowane po podaniu akrylamidu lub glicydamidu noworodkom myszy (von Tungeln i in. 2012)

Typ nowotworu	Grupa kontrolna	Akrylamid, mmol/kg m.c.		Glicydamid, mmol/kg m.c.	
		0,14	0,70	0,14	0,70
Guczolak wątrobowokomórkowy	1/26	2/24	1/24	2/24	2/21
Guczolak wątrobowokomórkowy, wielokrotny	0/26	0/24	0/24	0/24	13/21 ^a
Guczolak wątrobowokomórkowy, pojedynczy lub wielokrotny	1/26	2/24	1/24	2/24	15/21 ^a
Rak wątrobowokomórkowy	0/26	0/24	0/24	0/24	2/21
Guczolak lub rak wątrobowokomórkowy	1/26	2/24	1/24	2/24	15/21 ^a

Objaśnienia:

^aRóżnica istotna w porównaniu z kontrolą ($p < 0,0001$).

Także w NTP (2013) przeprowadzono przewlekłe doświadczenia dla glicydamid, głównego metabolitu akrylamidu. W badaniu tym szczury F344/N Nctr oraz myszy B6C3F1/Nctr (po 48 zwierząt każdej płci w grupie) otrzymywały wodę do picia z dodatkiem glicydamid o stężeniach: 0; 0,0875; 0,175; 0,35 lub 0,70 mmol/l przez 2 lata. Obliczone na podstawie spożycia wody dawki dzienne glicydamid wynosiły dla szczurów: 0; 0,39; 0,79; 1,56 lub 3,34 mg/kg mc. (dla samców) oraz: 0; 0,54; 1,08; 2,23 lub 4,65 mg/kg mc. (dla samic). Dzielne dawki glicydamid dla myszy wynosiły dla samców odpowiednio: 0; 1,20; 2,65; 5,13 lub 9,55 mg/kg mc. oraz dla samic: 0; 1,37; 2,89; 5,64 lub 12,99 mg/kg mc. U narażanych przez 2 lata zwierząt zaobserwowano powstawanie następujących nowotworów:

- samce szczurów: złośliwe międzybłoniaki osłonki jąder i najądrzy, złośliwe nerwiaki osłonkowe serca, gruczolaki lub raki pęcherzykowe tarczycy, brodawczaki lub raki jamy ustnej, wzrost liczby przypadków białaczki mononuklearnej (*mononuclear cell leukemia*)
- samice szczurów: włóknakoguczolaki gruczołów sutkowych, raki lub brodawczaki koczystokomórkowe jamy ustnej, gruczolaki lub raki pęcherzykowe tarczycy, raki gruczołu łechtaczkowego oraz wzrost liczby przypadków brodawczaków

kolczystokomórkowych przedzwołodka oraz białaczki mononuklearnej (*mononuclear cell leukemia*)

- samce myszy: gruczolaki gruczołu Harde-
ra, nowotwory (głównie gruczolaki) pęcherzyków płuc i oskrzelików, nowotwory kolczystokomórkowe skóry oraz nowotwory kolczystokomórkowe przedzwołodka
- samice myszy: gruczolaki gruczołu Harde-
ra, nowotwory (głównie gruczolaki) pęcherzyków płuc i oskrzelików, gruczolakorakowce i gruczolaki gruczołu sutkowego, brodawczaki kolczystokomórkowe przedzwołodka, złośliwe nowotwory skóry pochodzenia mezenchymalnego oraz wzrost przypadków ziarniszczaaków jajników.

Świdwińska-Gajewska i Szymczak (2012) przeprowadzili ilościową ocenę rakotwórczości akrylamidu, biorąc za podstawę częstość występowania raka tarczycy u szczurów samców, narażanych przez 2 lata na ten związek, na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez NTP (2012) i opublikowanego przez Belanda i in. (2013). Podczas ekstrapolacji wyników uzyskanych na zwierzętach do rezultatów dla narażonych ludzi przyjęto, że w czasie zmiany roboczej człowiek zużywa 10 m³ powietrza, pracuje przez 240 dni w roku przez maksymalnie 40 lat, średnia masa ciała człowieka wynosi 70 kg, a średni czas życia człowieka wynosi 70 lat.

W celu przeliczenia średniej dawki dla okresu całego życia człowieka na średnią dawkę dla całego życia szczura przyjęto masę samca szczura równą 0,35 kg. Z przyjętego do obliczeń modelu wynika, że w narażeniu na akrylamid, równym dotychczasowej wartości NDS akrylamidu ($0,1 \text{ mg/m}^3$) przez okres 40 lat pracy odpowiada ryzyko raka tarczycy wynoszące $8,8 \cdot 10^{-5}$.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) uznała, że dowód na rakotwórcze działanie akrylamidu u ludzi jest niewystarczający, natomiast dowody działania rakotwórczego akrylamidu na zwierzęta doświadczalne są wystarczające. W ogólnej ocenie w IARC zaliczono akrylamid do grupy 2A – związków o prawdopodobnym działaniu rakotwórczym na ludzi (IARC 1994).

W USA, w ACGIH uznano akrylamid za związek o potwierdzonym działaniu rakotwórczym dla zwierząt i nieznanym działaniu rakotwórczym dla ludzi, czyli zaliczono związek do grupy A3 (ACGIH 2005).

W Unii Europejskiej akrylamid zaliczono do grupy B – genotoksycznych kancerogenów, dla których istniejące dane są niewystarczające do zastosowania modelu bezprogowego (SCOEL 2011).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji dotyczących wpływu akrylamidu na rozrodczość ludzi. Istnieją tylko ograniczone informacje sugerujące, że akrylamid może przechodzić przez barierę łożyska (Schettgen i in. 2004) oraz jest wydalany z mlekiem matki (Sorgel i in. 2002).

Wpływ na rozrodczość zwierząt

Istnieje wiele wyników badań przeprowadzonych na szczurach i myszach, w których obserwowano szkodliwy wpływ akrylamidu

na płodność (*fertility*) samców, w tym badania wskazujące na zmniejszenie liczby plemników po narażeniu na dawki akrylamidu $5 \text{ mg/kg mc./dzień}$ i większe (Tyl i in. 2000a; Sublet i in. 1989; Chapin i in. 1995). Zaburzenia kopulacji wynikające z niemożności używania tylnych łap obserwowano przy podobnym poziomie narażenia.

Obserwowany w badaniach wielopokoleniowych wzrost strat postimplantacyjnych oraz zmniejszenie liczby żywych płodów w każdym stadium kojarzenia jest zgodny z dominującą mutacją letalną w komórkach rozrodczych samców. Natomiast wydaje się, że akrylamid nie wywiera wpływu na płodność (*fertility*) samic, co wykazano w badaniach typu „cross-over” (Sakamoto, Hashimoto 1986; Zenick i in. 1986).

Praca Tyl i in. (2000b) daje najwięcej danych dotyczących zależności dawka-skutek dla parametrów rozrodczości/płodności. Autorzy prowadzili badanie dwupokoleniowe, połączone z badaniem dominującej letalności, w którym samce i samice szczurów były narażane na dawki akrylamidu w wodzie do picia: 0,5; 2 lub $5 \text{ mg/kg mc./dzień}$. W obu pokoleniach F_0 i F_1 stwierdzono zmniejszoną liczbę implantacji na matkę i liczbę żywych płodów w miocie po narażeniu na dawkę $5 \text{ mg/kg mc./dzień}$ akrylamidu. Przy tym samym narażeniu obserwowano zmniejszoną przeżywalność osesków w pokoleniu F_0 oraz F_1 . W badaniu dominującej mutacji letalnej liczba zdolnych do życia (*viable*) implantacji była zmniejszona po dawce akrylamidu wynoszącej $5 \text{ mg/kg mc./dzień}$, ponadto po tej dawce stwierdzano wzrost resorpcji płodów (14% w porównaniu z 6% w grupie kontrolnej), co wskazuje na mutacje letalne. Podsumowując, akrylamid po dawce $5 \text{ mg/kg mc./dzień}$, upośledzał płodność/rozrodczość natomiast wartość NOAEL dla takich skutków ustalono na poziomie $2 \text{ mg/kg mc./dzień}$ (SCOEL 2011).

W tabeli 12. przedstawiono wyniki badań dotyczących wpływu akrylamidu na rozrodczość zwierząt doświadczalnych.

Tabela 12.
Wpływ akrylamidu na rozrodczość szczurów i myszy

Gatunek i płeć zwierząt	Dawka i sposób narażenia	Wpływ na rozrodczość	Uwagi	Piśmiennictwo
Myszy ddY, samce i samice	0,3; 0,6; 0,9 lub 1,2 mM w wodzie do picia, 4 ÷ 6 tygodni przed kojarzeniem	samce: zmniejszenie liczby plemników (0,6 ÷ 1,2 mM); wzrost nieprawidłowych plemników (1,2 mM) narażane samce i nienarażane samice: obniżenie płodności (1,2 mM); zmniejszenie liczebności miotów (0,9 lub 1,2 mM); zwiększenie liczby resorpcji płodów (1,2 mM) samice: bardzo niewielkie objawy neurotoksyczności – osłabienie tylnych łap (1,2 mM) narażane samice i nienarażane samce: bez wpływu na rozrodczość	NOAEL: 1,25 ÷ 2,5 mg/kg/dzień (0,3 mM) LOAEL: 2,5 ÷ 5,0 mg/kg/dzień (0,6 mM) NOAEL: 2,5 ÷ 5,0 mg/kg mc./dzień (0,6 mM) LOAEL: 3,75 ÷ 7,7 mg/kg mc./dzień (0,9 mM) LOAEL: 12 ÷ 24 mg/kg mc./dzień (1,2 mM)	<i>Sakamoto, Hashimoto 1986</i>
Szczury Long-Evans, samce	100 ppm w wodzie do picia, 10 tygodni przed kojarzeniem	samce: upośledzenie kopulacji i ejakulacji narażane samce i nienarażane samice: obniżenie wskaźnika ciążowego; wzrost strat postimplantacyjnych		<i>Zenick i in. 1986</i>
Szczury Long-Evans, samice	25; 50 lub 100 ppm w wodzie do picia, 2 tygodnie przed zapłodnieniem, przez okres ciąży i laktacji	samice: objawy neurotoksyczności – <i>hindlimb splay</i> (100 ppm) narażane samice i nienarażane samce: brak istotnych statystycznie zmian w parametrach rozrodczości w porównaniu z grupą kontrolną	LOAEL: 10 ÷ 14 mg/kg mc./dzień (100 ppm)	
Szczury Long-Evans, samce	5; 15; 30; 45 lub 60 mg/kg mc./dzień przez 5 dni, sondą dożołądkowo; 8. dnia pierwsze kojarzenie	zaburzenia transportu spermy (45 mg/kg); zmniejszona płodność (15 ÷ 60 mg/kg); wzrost strat postimplantacyjnych (15 ÷ 60 mg/kg)	NOAEL: 5 mg/kg mc./dzień LOAEL: 15 mg/kg mc./dzień	<i>Sublet i in. 1989</i>

cd. tab. 12.

Gatunek i płeć zwierząt	Dawka i sposób narażenia	Wpływ na rozrodczość	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczury Long-Evans, samce	5; 15; 30; 45 lub 60 mg/kg mc./dzień przez 5 dni, sondą dożołądkowo; 8. dnia kojarzenie	zmniejszenie częstości krycia, zmniejszenie płodności i wskaźnika ciężowego – istotny trend zależny od dawki, zmiany istotne w porównaniu z grupą kontrolną przy 60 mg/kg; wzrost strat postimplantacyjnych i wskaźnika dominującej letalności po 45 i 60 mg/kg mc./dzień	LOAEL: 45 mg/kg mc./ dzień	Tyl i in. 2000a
Szczury Fischer 344 obu płci	0,5; 2,0; 5,0 mg/kg mc./dzień w wodzie do picia przez 10 tygodni przed kojarzeniem; następnie narażenie dwupokoleniowe	zmniejszona liczba implantacji i żywych płodów w miocie (F ₀ i F ₁) po 5 mg/kg; zmniejszona przeżywalność osesków w pokoleniu F ₁ i F ₂ po 5 mg/kg	NOAEL: 2 mg/kg mc./dzień	Tyl i in. 2000b
Myszy CD-1, samce i samice	3; 10 lub 30 ppm w wodzie do picia przez 27 tygodni (badanie dwupokoleniowe) 30 ppm przez 1. tydzień w wodzie do picia	zmniejszenie liczebności miotów w pokoleniu F ₁ i F ₂ (30 ppm) narażane samice oraz nienarażane samce: brak wpływu na parametry rozrodu; narażane samce oraz nienarażane samice: nieistotne statystycznie zmniejszenie liczby żywych płodów w miocie	LOAEL: 7 ÷ 8 mg/kg mc./dzień (30 ppm)	Chapin i in. 1995
Szczury SD, samce	0,5 lub 10 mg/kg mc./ dzień, dożołądkowo, przez 8 tygodni	istotne, zależne od dawki, zmniejszenie stężenia spermy/plemników w najądrzach; hiperplazja komórek Leydiga w jądrach; wzrost stężenia testosteronu w surowicy		Wang i in. 2010
Szczury SD, samce 3- i 7-tygodniowe	50; 100 lub 200 ppm w wodzie do picia przez 4 tygodnie	w jądrach znacznego stopnia zwyrodnienie i eksfoliacja spermatyd, tylko u młodych szczurów po 100 i 200 ppm		Takahashi i in. 2011
Szczury F344, samce	2,5; 10 lub 50 mg/kg mc./ dzień, w wodzie do picia przez 14 dni	zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy i aktywacja osi podwzgórze-przysadka-jądra; zmiany histopatologiczne w jądrach (zmniejszenie ilości oraz złuszczenie komórek rozrodczych, zatrzymanie spermatyd w najądrzach, zależne od dawki		Camacho i in. 2012

cd. tab. 12.

Gatunek i płeć zwierząt	Dawka i sposób narażenia	Wpływ na rozrodczość	Uwagi	Piśmiennictwo
Myszy NMRL, samce	5 lub 10 mg/kg mc./dzień, dozołdkowo przez 2 miesiące	zmniejszenie całkowitej ruchliwości plemników po obu dawkach; zmniejszenie integralności błony ogona plemnika (po obu dawkach) i główki plemnika (po dawce 10 mg/kg mc.)		<i>Kermani-Alghoraishi</i> i in. 2010

Toksyczność rozwojowa

Toksyczność rozwojowa akrylamidu była badana na szczurach i myszach (tab. 13.). Na podstawie wyników tych badań wykazano jedynie niewielkie objawy toksyczności rozwojowej (wzrost przypadków zmian/anomalii w układzie kostnym oraz zmniejszony przyrost masy ciała) po dawkach akrylamidu, które działały toksycznie na matki. Nie stwierdzono objawów wybiórczej/selektywnej toksyczności rozwojowej.

W dostępnym piśmiennictwie istnieją także informacje o badaniach dotyczących toksyczności akrylamidu dla osesków narażonych w czasie laktacji, jednak dawki akrylamidu stosowane w tych doświadczeniach były toksyczne dla matek, dlatego z doświadczeń tych nie można wyciągnąć wniosku dotyczącego określonych skutków powstających u osesków w wyniku karmienia mlekiem matki (SCOEL 2011).

Tabela 13.

Wyniki badań toksyczności rozwojowej akrylamidu u szczurów i myszy

Gatunek i płeć zwierząt	Sposób narażenia	Toksyczność matczyna	Toksyczność rozwojowa	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczury Long Evans, samice	25; 50 lub 100 ppm w wodzie do picia, 2 tygodnie przed zapłodnieniem, przez okres ciąży i laktacji	50 lub 100 ppm: zmniejszenie spożycia wody i przyrostu masy ciała; 100 ppm: objawy neurotoksyczności (<i>hindlimb splaying</i>)	100 ppm: istotne zmniejszenie masy urodzeniowej; 50 lub 100 ppm: zmniejszenie przyrostu masy ciała podczas karmienia mlekiem matki i po odstawieniu od matki		<i>Zenick</i> i in. 1986
Szczury CD, ciężarne samice	2,5; 7,5 lub 15 mg/kg mc./dzień, dozołdkowo, 6. ÷ 20. dniem ciąży	zmniejszenie przyrostu masy ciała po dawce 7,5 i 15 mg/kg mc.	bez embrio- i fetotoksyczności; nieistotny wzrost częstości przypadków dodatkowych żeber	NOAEL: dla matek – 2,5 mg/kg/dzień; NOAEL: dla toksyczności rozwojowej ≥ 15 mg/kg mc./dzień	<i>Field</i> i in. 1990
Szczury Sprague-Dawley, ciężarne samice	5; 10; 15 lub 20 mg/kg mc./dzień, dozołdkowo, od 6. dnia ciąży do porodu	zmniejszenie przyrostu masy ciała od dawki 10 mg/kg mc.; objawy neurotoksyczności (<i>hindlimb splay</i>) po dawkach 15 lub 20 mg/kg mc.	istotny wzrost śmiertelności osesków po dawkach 15 lub 20 mg/kg; zależne od dawki zmniejszenie masy ciała (przejściowe po 5 mg/kg); zmniejszenie aktywności motorycznej i reakcji na bodziec słuchowy u osesków po dawce 15 mg/kg mc.	NOAEL: dla matek – 5 mg/kg/dzień NOAEL: dla toksyczności rozwojowej < 5 mg/kg mc./dzień	<i>Wise</i> i in. 1995

cd. tab. 13.

Gatunek i płeć zwierząt	Sposób narażenia	Toksyczność matczyzna	Toksyczność rozwojowa	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, samice	25 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo przez okres laktacji; od zerowego do 21. dnia po porodzie)	dwie matki padły, zmniejszenie spożycia paszy oraz wody, zmniejszenie masy ciała i przyrostu masy ciała, zaburzenia neurobehawioralne (bez zmian patologicznych w nerwie kulszowym)	wzrost śmiertelności u osesków oraz zmniejszenie masy ciała związane z niewielką ilością lub brakiem mleka; po odstawieniu od matek wzrost przyrostu masu ciała i siły uchwytu		Friedman i in. 1999
Szczury Fischer 344, ciężarne samice i oseski	0,5; 1,0; 2,5; 5,0 lub 10 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo, od 7. dnia ciąży do porodu; młode od 1. do 22. dnia po urodzeniu	bez zmian związanych z narażeniem	istotne zmniejszenie masy ciała osesków po dawce 1 mg/kg i większych; zaburzenia w teście ujemnej geotaksji (10 mg/kg), trend zależny od dawki w teście walca obrotowego	LOAEL: dla toksyczności rozwojowej 1,0 mg/kg mc./dzień	Garey i in. 2005
Szczury Fischer 344, ciężarne samice i młode	0,1; 0,3; 1,0 lub 5,0 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo od 6. dnia ciąży do porodu; młode od 1. do 22. dnia po urodzeniu jak matki; po odstawieniu od matek 1; 3; 10 i 50 ppm w wodzie do picia	bez zmian związanych z narażeniem	po dawce 5 mg/kg zaburzenia w zachowaniu motywowanym przyjmowaniem pokarmu	LOAEL: dla toksyczności rozwojowej 5 mg/kg mc./dzień	Garey, Paule 2007
Szczury Sprague-Dawley, ciężarne samice i młode	25; 50 lub 100 ppm w wodzie do picia, od 6. dnia ciąży do 21. dnia po porodzie młode – 3 razy tydz. 50 mg/kg <i>i.p.</i> od 2. do 21. dnia życia	objawy neurotoksyczności po dawce ok. 14,5 mg/kg (100 ppm); istotne zmiany zwyrodnieniowe aksonów i osłonek mieliny (100 ppm), chromatoliza komórek zwojowych nerwu trójdzielnego 50 ppm (około 8 mg/kg); w mleku i surowicy nie stwierdzono akrylamidu	zmniejszenie masy ciała po dawce 14,5 mg/kg (100 ppm); bez histopatologicznych zmian sugerujących neurotoksyczność lub toksyczność dla jąder; w surowicy nie stwierdzono akrylamidu istotne zmniejszenie masy ciała; chromatoliza komórek zwojowych nerwu trójdzielnego; zatrzymanie komórek ziarnistych w mózdku oraz opóźnienie spermatogenezy	NOAEL: dla matek – ok. 3,7 mg/kg mc./dzień (25 ppm) NOAEL: dla toksyczności rozwojowej – około 8 mg/kg mc./dzień (50 ppm)	Takahashi i in. 2009

cd. tab. 13.

Gatunek i płeć zwierząt	Sposób narażenia	Toksyczność matczyna	Toksyczność rozwojowa	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczury Fischer 344, ciężarne samice i młode	0,1; 0,3; 1,0 lub 5,0 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo, od 6. dnia ciąży do 21. dnia po porodzie; młode od 1. do 21. dnia po urodzeniu jak matki		zmniejszenie masy ciała po 5 mg/kg; zmniejszenie aktywności ruchowej w teście otwartego pola (5 mg/kg); inne testy neurobehawioralne bez zmian; w 20. dniu ciąży poziomy akrylamidu w surowicy matek i płodów były porównywalne		Ferguson i in. 2010
Szczury, ciężarne samice	10 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo, od 7. dnia ciąży do porodu lub od 7. dnia ciąży do 28. dnia po porodzie		istotny wzrost peroksydacji lipidów i obniżenie GSH w wątrobie; histopatologia – uszkodzenie wątroby depozyty tłuszczowe, wakuolizacja i chromatoliza w hepatocytach) istotne zmniejszenie masy ciała; stres oksydacyjny i zmiany strukturalne w rozwijającym się mózgdzku		Allam i in. 2010 Allam i in. 2011
Myszy CD-1, ciężarne samice	3; 15 lub 45 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo, 6. ÷ 17. dnia ciąży	zmniejszenie przyrostu masy ciała i objawy neurotoksyczności (<i>hindlimb foot splay</i>) po dawce 45 mg/kg mc.	zmniejszenie masy urodzeniowej płodów po dawce 45 mg/kg mc.; nieistotny wzrost przypadków występowania dodatkowych zeber	NOAEL: dla matek i toksyczności rozwojowej – 15 mg/kg mc./dzień	Field i in. 1990

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Na podstawie analizy adduktów akrylamidu z hemoglobina u badanych narażanych pracowników oraz ochotników wykazano, że akrylamid jest wchłaniany do organizmu drogą: inhalacyjną, pokarmową oraz przez skórę (Toxicological... 2009).

U pracowników, których byli przez 2 miesiące narażani na akrylamid łącznie drogą inhalacyjną i dermalną podczas prac podziemnych, badano krew na obecność adduktów akrylamidu z *N*-końcowymi resztami waliny w

hemoglobinie. Na podstawie analizy ilościowej powietrza stwierdzono, że stężenia akrylamidu i *N*-metyloakrylamidu (w proporcji 1:1) wyniosły odpowiednio: 0,27 i 0,34 mg/m³. Stężenie adduktów u 18 nienarażonych i niepalących pracowników mieściło się w granicach 0,02 ÷ 0,07 nmol/g globiny. Wśród 210 narażonych pracowników wykryto addukty o stężeniach: < 0,08 nmol/g globiny (u 47 osób); 0,08 ÷ 0,29 nmol/g (u 89); 0,3 ÷ 1,0 nmol/g (u 36 osób) i 1,0 ÷ 17,7 nmol/g globiny (u 38 osób), (Hagmar i in. 2001).

U ochotników narażanych drogą pokarmową na dawkę 3 mg/kg mc. akrylamidu obserwowano średni poziom adduktów hemoglobiny wynoszący 2,479 nmol/g globiny (addukt akrylamid-Val) oraz 1,076 nmol/g globiny (addukt glicydamid-Val) 24 h po podaniu. Na podstawie otrzymanych wyników wykazano, że akrylamid łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego (Fennell i in. 2005).

Wśród 24 ochotników narażanych dermalnie na trzy dawki (3 mg/kg/dzień przez trzy dni) akrylamidu średnie stężenie adduktów hemoglobiny po pierwszej dawce wynosiło 0,116 nmol/g globiny (addukt akrylamid-Val) oraz 0,055 nmol/g globiny (addukt glicydamid-Val), a po trzeciej dawce odpowiednio: 0,464 oraz 0,316 nmol/g globiny (Fennell i in. 2005).

Akrylamid łatwiej wchłania się drogą pokarmową niż przez skórę. Porównując wyniki powyższych doświadczeń, oszacowano, że po narażeniu przez skórę powstaje średnio 4,9 nmol/g globiny/mmol akrylamidu/kg mc., a po podaniu doustnym – 74,7 nmol/g globiny/mmol akrylamidu/kg mc. (Fennell i in. 2005).

Na podstawie dostępnych wyników badań na zwierzętach wykazano, iż akrylamid łatwo absorbuje się w następstwie narażenia drogą inhalacyjną i pokarmową, a w mniejszym stopniu przez skórę. Absorpcja dermalna została potwierdzona również na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach in vitro (Toxicological... 2009).

U szczurów wydajność wchłaniania akrylamidu podanego w wodzie do picia wynosiła od 60 ÷ 98%, natomiast po podaniu w paszy – 32 ÷ 44% (Doerge i in. 2005a).

Rozmieszczanie

Na podstawie licznych wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że wchłonięty, znakowany radioaktywnie akrylamid był transportowany do wielu tkanek i wiązał się

specyficznie z czerwonymi krwinkami i spermatozoidami (Toxicological... 2009).

U szczurów narażanych inhalacyjnie na akrylamid o stężeniu 15 mg/m³ przez 6 h rozmieszczenie tego związku w narządach było następujące: 7 µg/g (krwinki czerwone), 6 µg/g (jądra, skóra, wątroba i nerki), 4 µg/g (mózg, śledziona, płuca, najądrza). U myszy narażanych w podobnych warunkach akrylamid znaleziono w: jądrach (14 µg/g), w skórze i wątrobie (11 µg/g), najądrzach (8 µg/g), mózgu (7 µg/g), płucach i krwi (6 µg/g) oraz tkance tłuszczowej (5 µg/g), (Sumner i in. 2003).

U szczurów pojętych wodnym roztworem akrylamidu (30 mg/kg mc./dz. przez 13 dni) najwięcej tego związku obserwowano w erytrocytach (383,7 µg/g). Akrylamid był obecny także w: wątrobie (87,74 µg/g), nerkach (70,43 µg/g), najądrzach (70,6 µg/g), jądrach (67,14 µg/g), nerwie kulszowym (54 µg/g), mózgu (53,52 µg/g), skórze (39,11 µg/g) oraz surowicy (16,45 µg/g), (Ramsey i in. 1984).

Po dożylnym podaniu akrylamidu ciężarnym samicom: myszy, szczurów, psów i miniaturowych świń, akrylamid i/lub jego metabolity przekraczały łatwo barierę krew-łożysko, rozmieszczając się w rozwijających zarodkach, w sposób podobny jak u matek (Ikeda i in. 1983; 1985; Marlowe i in. 1986). Mierzono poziom adduktów hemoglobiny u ciężarnych kobiet i we krwi pępowinowej noworodków. We krwi pępowinowej znaleziono addukty odpowiadające 50% ilości adduktów obecnych we krwi matki (Schettgen i in. 2004; Toxicological... 2009).

Metabolizm

Na podstawie wyników przeprowadzanych eksperymentów na myszach i szczurach wykazano, iż akrylamid jest szybko metabolizowany, a metabolity są następnie wydane z moczem.

Akrylamid ulega przemianie przez sprzężenie z glutationem lub oksydacji z udziałem

cytochromu. Sprzężony z glutationem akrylamid jest następnie metabolizowany do *N*-acetylo-*S*-(3-amino-3-oksopropilo)cysteiny lub *S*-(3-amino-3-oksopropilo)cysteiny.

Utlenianie katalizowane przez CYP2E1 prowadzi do powstania epoksydowej pochodnej akrylamidu – glicydamid, która następnie po koniugacji z glutationem jest metabolizowana do *N*-acetylo-*S*-(3-amino-2-hydroksy-3-oksopropilo)cysteiny lub *N*-acetylo-*S*-(1-karbamoilo-2-hydroksyetylo)cysteiny.

Glicydamid może ulec również hydrolizie, prawdopodobnie przy udziale hydrolaz epoksydowych, prowadząc do powstania 2,3-dihydroksypropionamidu i kwasu dihydroksypropionowego (Toxicological... 2009).

Zarówno akrylamid, jak i glicydamid reagują z takimi miejscami nukleofilowymi makrocząsteczek, jak hemoglobina czy DNA w reakcji addycji Michaela (Segerbäck i in. 1995). U szczurów akrylamid wykazuje większe powinowactwo do Hb niż glicydamid. Indeks wiązania akrylamidu z cysteiną hemoglobiny jest bardzo duży (6400 pmol/g Hb/μmol akrylamidu/kg) w porównaniu z indeksem wiązania glicydamidu (1820 pmol/g Hb/μmol glicydamidu/kg). Pomiary adduktów DNA po podaniu pojedynczej dawki 50 mg/kg mc. dootrzewnowo myszom B6C3F1 i szczurom F344 wykazały obecność adduktów adeninowych i guaninowych z glicydamidem we wszystkich badanych narządach. U zwierząt, którym podano zbliżone dawki glicydamidu i akrylamidu (61 mg/kg mc.), więcej adduktów DNA zaobserwowano u zwierząt narażonych na glicydamid (Doerge i in. 2005b).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na ochotnikach i porównaniu metabolitów z wynikami badań na zwierzętach ustalono, iż metabolizm akrylamidu u ludzi jest bardziej zbliżony do metabolizmu u szczurów niż u myszy (Boettcher i in. 2006).

Wydalanie

W badaniu na 24 ochotnikach, którym podano wodny roztwór (1,2,3-¹³C) akrylamidu doustnie w jednorazowych dawkach: 0,5; 1,0; lub 3 mg/kg mc./dzień oraz dermalnie 3 mg/kg mc./dzień przez 3 dni, wykazano duże różnice w wydalaniu ¹³C z moczem, w zależności od drogi podania. Po podaniu doustnym w ciągu doby z moczem wydalilo się od 40 do około 50% podanej dawki, a okres połowicznego wydalania wynosił 3,1 ÷ 3,5 h. Natomiast po narażeniu dermalnym z moczem wydalilo się jedynie 4,5% podanej dawki w ciągu 4 dni (Fennel i in. 2006).

Addukty hemoglobiny z akrylamidem i glicydamidem oraz metabolity obecne w moczu mogą służyć jako biomarkery narażenia na akrylamid. Oszacowano, że poziom *N*-acetylo-*S*-(2-karbamoiloetylo)-cysteiny najbardziej znacząco odzwierciedla wielkość narażenia ($p < 0,001$), spośród metabolitów akrylamidu obecnych w moczu. U pracowników narażonych na akrylamid w powietrzu środowiska pracy o stężeniu 0,03 mg/m³ stężenie *N*-acetylo-*S*-(2-karbamoiloetylo)-cysteiny w moczu wynosiło 3,0 mg/g kreatyniny (Huang i in. 2011). U osób narażonych na akrylamid, gdzie stężenie tego związku nie przekraczało wartości 0,35 mg/m³, poziom adduktów akrylamidu z hemoglobina we krwi mieścił się w granicach: 15 ÷ 1884 pmol/g globiny, a glicydamidu – 17,8 ÷ 1376 pmol/g globiny (Moorman i in. 2012). U szczurów główną drogą wydalania również były nerki. Badanym zwierzętom podano jednorazowo akrylamid (znakowany węglem ¹³C lub ¹⁴C) drogą dootrzewnową (47 mg/kg mc.), *p.o.* (50 mg/kg mc.), dermalną (162 lub 13,8 mg/kg mc.) oraz inhalacyjną (jednorazowe narażenie na związek o stężeniu 8,5 mg/m³ przez 6 h). Po 24 h z moczem wydalilo się: 62% podanej dawki oraz 53; 44 oraz 31% wchłoniętej dawki (Sumner i in. 2003).

Monitoring biologiczny

Opublikowano wiele artykułów, których celem było wykorzystanie tworzenia się adduktów akrylamidu (AA) i jego metabolitów z hemoglobina jako biomarkerów narażenia.

Jones i in. przeprowadzili badania u 60 pracowników narażonych na akrylamid (monomer i polimer) w jednej z fabryk w Wielkiej Brytanii (Jones i in. 2006). Oznaczone we krwi pracowników stężenia adduktów akrylamidu z hemoglobina porównywano ze stężeniami akrylamidu w powietrzu oznaczonymi metodą indywidualnych dozymetrów oraz stężeniami zmierzonymi w podszewce rękawic ochronnych. Pomiar wykonywane w kwartale 2-krotnie wykazały względnie stałe wartości stężeń akrylamidu.

Na podstawie wyników badań wykazano dobrą korelację między stężeniem adduktów akrylamidu z hemoglobina i stężeniami AA w powietrzu. Narażenie dermalne wykazało duży zakres stężeń (od kilku wyników poniżej zakresu wykrywalności), ale pomimo tego wystąpiła znamienna korelacja między tymi wynikami i adduktami z hemoglobina. Narażenie pracowników na AA było małe, poniżej wartości normatywu higienicznego obowiązującego w Wielkiej Brytanii ($0,3 \text{ mg/m}^3$); 90. percentyl dla adduktów wynosił $0,514 \text{ nmol/g}$ globiny. U badanych pracowników nie wystąpiły żadne objawy neuropatii obwodowej. Autorzy obliczyli, że długotrwałe narażenie na akrylamid o stężeniu $0,3 \text{ mg/m}^3$ odpowiada średniemu stężeniu adduktów z hemoglobina 1550 nmol/g globiny (98-procentowy CI $1150 \div 1950 \text{ nmol/g}$ globiny). W przeprowadzonym badaniu nie było grupy kontrolnej, ale dozymetry 13 pracowników, wśród których było 5 palących papierosy, wykazały bardzo małe narażenie, poniżej $0,01 \text{ mg/m}^3$. Średni poziom adduktów akrylamidu z hemoglobina w tej grupie wynosił $0,032 \text{ nmol/g}$ globiny dla niepalących i odpowiednio $0,051 \text{ nmol/g}$ globiny dla palących. Wartości te są zbliżone

do danych uzyskanych przez Schettgen i in. (2004), którzy uzyskali wyniki dla nienarażonych zawodowo: $19 \pm 7 \text{ pmol/g}$ globiny u 13 niepalących oraz $80 \pm 48 \text{ pmol/g}$ globiny u 18 palących. Odpowiednie wartości dla adduktów glicydamidu (GA) wynosiły 17 ± 4 i $53 \pm 30 \text{ pmol/g}$ globiny. Otrzymane wyniki wskazują na możliwość zastosowania pomiaru adduktów akrylamidu z hemoglobina do oceny narażenia zawodowego, pomimo „zakłóceń” z powodu narażenia środowiskowego (palenie papierosów, dieta).

Akrylamid i jego metabolit, glicydamid, zostały wykryte w moczu ludzi i gryzoni po podaniu akrylamidu drogą pokarmową, ale stężenia obydwu związków w moczu były bardzo małe (poniżej 5% związków wydalonych z moczem). Główny metabolit AAMA, który stanowi około 50% wszystkich związków wydalonych z moczem, jest wydalany również bardzo wolno w porównaniu do akrylamidu, ale jest bardziej stabilnym markerem narażenia (Fuhr 2006).

Zależność między stężeniem akrylamidu w powietrzu zakładu pracy a stężeniem głównych metabolitów wydalanych z moczem u 8 narażonych pracowników badali Huang i in. (2011). Badaniami objęto ponadto 36 osób nienarażonych na akrylamid (grupa kontrolna). W pobranych przez 8 kolejnych dni zbiórkach moczu oznaczono stężenia: *N*-acetylo-*S*-(2-karbamoiloetylo)cysteiny (AAMA) i izomery *N*-acetylo-*S*-(2-hydroksy-2-karbamoiloetylo)cysteiny GAMA2 i GAMA3. Stężenie akrylamidu w powietrzu oznaczano, stosując dozymetry indywidualne. Średnie stężenie akrylamidu w powietrzu wynosiło $0,0181 \text{ mg/m}^3$. Metabolit AAMA wykryto we wszystkich próbkach moczu pobranych od pracowników i w 88,9% próbkach moczu w grupie kontrolnej. GAMA2 i GAMA3 wykryto w 56,5 i 76,5% próbkach moczu pobranych od pracowników i niewykryto tych związków w grupie kontrolnej. W

próbkach moczu pobranych po zakończeniu pracy średnie stężenia: AAMA, GAMA2 i GAMA3, wynosiły odpowiednio: 2972,5; 32,1 i 93,9 µg/g kreatyniny. Średnie stężenie AAMA w moczu było znamienne większe (2972,5 µg/g kreatyniny) niż w grupie kontrolnej (114,6 µg/g kreatyniny).

W porównaniu do pomiaru stężeń metabolitów akrylamidu w moczu, monitorig adduktów akrylamidu we krwi ma tę zaletę, że

umożliwia pomiar (ocenę) łącznego narażenia przez wiele tygodni.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma wystarczających danych umożliwiających ustalenie wartości dopuszczalnego stężenia akrylamidu w materiale biologicznym (DSB) na podstawie wydalania z moczem metabolitów akrylamidu, pochodnych kwasów merkapturowych.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Na podstawie wyników badań na zwierzętach doświadczalnych można stwierdzić, że akrylamid powoduje uszkodzenie komórek zarówno w układzie nerwowym, jak i w rozrodczym oraz powoduje występowanie nowotworów w niektórych tkankach hormonozależnych. Szczególnie istotne jest poznanie mechanizmu neurotoksyczności, ponieważ takie działanie w wyniku narażenia na akrylamid obserwowano nie tylko u zwierząt, lecz także u ludzi.

Obrzęk części dystalnych aksonów i w końcowym etapie degeneracja aksonów w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym była uważana za charakterystyczną cechę zmian neuropatologicznych wywołanych przez akrylamid. Stanowiło to podstawę do zaklasyfikowania neuropatii wywołanej przez akrylamid jako aksonopatii ośrodkowo-obwodową. Obecnie uważa się, że zakończenia nerwów (*nerve terminals*), a nie aksony są podstawowym miejscem działania akrylamidu. Wyniki badań na zwierzętach pozwoliły stwierdzić wczesną, postępującą/progresywną degenerację zakończeń nerwowych we wszystkich obszarach OUN i uszkodzenie komórek Purkiniego w mózdzku, a także fakt, że degeneracja aksonów była procesem wtórnym (*LoPachin* i in. 2002a ; 2002b; 2003; *LoPachin* 2004).

Próby wyjaśnienia mechanizmu działania akrylamidu na układ nerwowy zakładały różne hipotezy, np. oddziaływanie na metabolizm energetyczny nerwów czy oddziaływanie na równowagę jonową. Wykazano, że akrylamid hamuje transport aksonalny przez wiązanie z mikrotubulami. Ostatnio stwierdzono, że akrylamid wykazuje działanie neurotoksyczne przez wiązanie z bogatymi w cysteinę białkami receptorowymi, biorącymi udział w presynaptycznym uwalnianiu neurotransmitera (czynnik wrażliwy na *N*-etylo-maleimid), błonowym wychwycie zwrotnym (błonowy transporter dopaminy) i magazynowaniem neurotransmitera w pęcherzykach (pęcherzykowy transporter monoaminy), powodując zaburzenia przewodnictwa nerwowego i funkcji nerwów, co prowadzi ostatecznie do zmian morfologicznych (np. obrzęk aksonów) i biochemicznych (np. zakłócenie Na^+/K^+ -ATPazy) oraz widocznej neurotoksyczności (*Shipp* i in. 2006; *LoPachin* i in. 2006; *Barber* i in. 2007; *LoPachin, Gavin* 2012). Wiązanie akrylamidu z grupami tiolowymi białek może także odgrywać istotną rolę w zaburzeniu funkcji rozrodczych i skutkach rakotwórczych (*LoPachin* 2004).

Proponowany mechanizm działania neuro-

toksycznego akrylamidu (wiązanie z białkami bogatymi w grupy SH) jest zgodny z wynikami badań nad mechanizmem działania związku na komórki rozrodcze samców. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań: DNA, plemników i alkilowania protaminy w spermie/plemnikach, można przypuszczać, że różna, zależna od stadium rozwoju, wrażliwość komórek rozrodczych na akrylamid może być wyjaśniona preferencyjnym wiązaniem z grupami sulfhydrylowymi cysteiny w protaminie nasienia/spermy. W stadium środkowego do późnego spermatydu histony chromosomalne są zastępowane przez protaminy, które są względnie bogate w argininę i cysteinę. Alkilowanie wolnych grup SH w „nie-dojrzałej” protaminie późnych spermatydów i wczesnych spermatozoach nie pozwala na normalną kondensację chromatyny, prowadząc do uszkodzenia struktury chromatyny i pęknięcia nici DNA (Tyl, Friedman 2003; Shipp i in. 2006).

Obserwowane w badaniach na szczurach zaburzenia zachowań kopulacyjnych także mogą być związane z neurotoksycznym działaniem akrylamidu. Wiązanie akrylamidu z białkami motorycznymi – kinezyną i dyneiną, prowadzi do dystalnej aksonopatii (przez oddziaływanie z transportem molekularnym między ciałem komórki i aksonem), stąd osłabienie tylnych kończyn (przechodzące w niedowład) i być może także znieczulenie penisa, prowadzące do utraty możliwości krycia i penetracji oraz do wpływu na ruchliwość plemników (przez interferencję z funkcją wici), (Tyl, Friedman 2003).

U szczurów akrylamid powodował powstawanie nowotworów w niektórych tkankach regulowanych hormonalnie (tarczyca, gruczoły sutkowe, międzybłoniak osłonki jąder), co uprawnia do przypuszczenia, że zaburzenia endokrynne leżą u podstaw mechanizmu powstawania nowotworów (Bowyer i in. 2008; Camacho i in 2012). Proponowany mechanizm działania rakotwórczego zakłada, że akrylamid przez zmianę napięcia dopaminergicznego (*dopaminergic tone*) wskutek interakcji z receptorami dopaminowymi D1 i D2 lub innymi białkami błonowymi potęguje związane z wiekiem zmiany hormonalne, które mogą prowadzić do powstawania nowotworów (Shipp i in. 2006). Akrylamid jednak powoduje zarówno wzrost syntezy DNA, jak i uszkodzeń DNA w tkankach ssaków, co sugeruje, że reaktywność z DNA i proliferacja komórkowa mogą mieć udział w obserwowanym rakotwórczym działaniu akrylamidu (Klaunig, Kamendulis 2005; Klaunig 2008). Akrylamid ponadto jest metabolizowany przez CYP2E1 do epoksydu – glicydamid, który reaguje z DNA, tworząc kilka adduktów.

Na podstawie wyników wielu badań można stwierdzić, że za działanie rakotwórcze akrylamidu jest odpowiedzialny właśnie jego metabolit – glicydamid (von Tungeln i in. 2012). Dokładny mechanizm działania rakotwórczego u gryzoni nadal jednak pozostaje niewyjaśniony. Wiele danych wskazuje na mechanizm genotoksyczny, nie można jednak wykluczyć potencjalnej roli modyfikacji endokrynnej.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących badań łącznego narażenia na akrylamid i inne związki chemiczne,

przeprowadzonych w warunkach doświadczalnych. Należy jednak podkreślić, że większość danych o narażeniu zawodowym na akrylamid

dotyczy narażenia łącznego. Badania pracowników zatrudnionych np. przy budowie tuneli dotyczą co najmniej dwóch, pokrewnych substancji – akrylamidu i *N*-metyloakrylamidu. Istnieją dane, że w powietrzu środowiska pracy stężenia tych związków były porównywalne (Hagmar i in. 2001). *N*-Metyloakrylamid jest związkiem neurotoksycznym i rakotwórczym dla zwierząt, choć o mniejszej sile działania niż akrylamid (Paulsson i in. 2002).

Akrylamid jest metabolizowany do glicydamid przy udziale CYP 2E1. Uważa się, że glicydamid jest odpowiedzialny za większość skutków obserwowanych po narażeniu na akrylamid. Dlatego też związki, które będą indukowały aktywność CYP2E1, będą promowały powstawanie glicydamidu, zwiększając tym samym toksyczność akrylamidu. Należy przypuszczać, że dla związków hamujących aktywność CYP2E1 skutek będzie odwrotny, tj. zmniejszenie toksyczności akrylamidu. Ten ostatni skutek badano, podając myszom 1-aminobenzotriazol (inhibitor cytochromu P-450), a następnie akrylamid. Punktem końcowym badania był skutek dominujących mutacji letalnych. W wyniku tego badania stwierdzono, że 1-aminobenzotriazol hamował lub istotnie zmniejszał występowanie do-

minujących mutacji letalnych w porównaniu z grupą kontrolną, która otrzymywała tylko sam akrylamid. Doświadczenie to potwierdziło także, że za działanie akrylamidu na spermatydy odpowiedzialny jest metabolit – glicydamid (Adler i in. 2000).

Badano także wpływ picia alkoholu na poziom adduktów akrylamidu z Hb (AA-Hb) i adduktów glicydamidu z Hb (GA-Hb) u ludzi i stwierdzono ujemny, liniowy trend dla stosunku GA-Hb/AA-Hb wraz ze wzrostem ilości spożywanego alkoholu w grupie mężczyzn o najniższym poziomie adduktów. Skutek ten jest prawdopodobnie wynikiem kompetycji między etanolem i akrylamidem, ponieważ oba związki są substratami dla cytochromu 2E1 (Vikstrom i in. 2010).

Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano także, że akrylamid już w bardzo małych dawkach powoduje stres oksydacyjny w różnych narządach (Yousef, El-Demerdash 2006). W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na komórkach HepG2 wykazano, że hydroksytyrozol (naturalny antyoksydant) wykazuje bardzo silny efekt ochronny przeciw cytotoxyczności oraz uszkodzeniu DNA przez akrylamid (Zhang i in. 2009).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych dostarczyły dowodów, że akrylamid: wywołuje działanie neurotoksyczne, wpływa na rozrodczość oraz powoduje występowanie nowotworów, szczególnie w narządach pozostających pod wpływem regulacji hormonalnej. Szczególny nacisk kładzie się na działanie neurotoksyczne, ponieważ skutki takie obserwowano również u ludzi narażonych zawodowo lub przypadkowo na akrylamid.

Pracownicy narażeni zawodowo na akrylamid o stężeniu przekraczającym $0,3 \text{ mg/m}^3$ istotnie częściej odczuwali takie objawy narażenia, jak: łuszczenie się skóry oraz drętwienie dłoni i stóp, niż pracownicy narażeni na stężenia poniżej $0,3 \text{ mg/m}^3$. W badaniach pracowników narażonych na akrylamid stwierdzono wyraźną zależność między poziomem adduktów akrylamidu z hemoglobina (AA-Hb) a występowaniem objawów ze strony obwodowego układu

nerwowego. Dla objawów drętwienia/mrowienia stóp lub nóg (najwcześniej występujących) ustalono wartość NOAEL na poziomie 0,51 nmol AA-Hb/g globiny. Wartość ta odpowiada stężeniu akrylamidu w powietrzu około 0,1 mg/m³.

Działanie neurotoksyczne akrylamidu było badane na różnych: modelach zwierzęcych (szczury, myszy, małpy, psy i koty), poziomach dawkowania i czasach trwania narażenia. W opracowaniu przedstawiono

głównie badania przeprowadzone na szczurach i myszach. Wyniki tych badań są zgodne co do tego, że, niezależnie od modelu zwierzęcego, akrylamid wywołuje podobne skutki neurotoksyczne, kiedy jego działanie jest badane po podobnych dawkach i czasie narażenia

W tabeli 14. przedstawiono wartości LOAEL i NOAEL dla skutków neurotoksycznych stwierdzanych u szczurów i myszy po podaniu akrylamidu drogą pokarmową.

Tabela 14.

Wartości NOAEL i LOAEL dla działania neurotoksycznego akrylamidu u szczurów oraz myszy po podaniu drogą pokarmową

Gatunek zwierząt, czas narażenia	Sposób podania	Wartość LOAEL, mg/kg mc./dzień	Wartość NOAEL, mg/kg mc./dzień	Piśmiennictwo
Szczury, jednorazowo	dożołądkowo sondą	≥100 (objawy kliniczne)		<i>Fullerton, Barnes</i> 1966
Szczury, 2 tygodnie	w wodzie do picia	68 ÷ 70 (objawy kliniczne)	37 ÷ 39 (objawy kliniczne)	NTP 2012
	w paszy	52 ÷ 63 (objawy kliniczne)	22 ÷ 29 (objawy kliniczne)	
Szczury, 13 tygodni	w wodzie do picia	1 (mikroskop elektronowy) 20 (objawy kliniczne)	0,2 (mikroskop elektronowy) 5 (objawy kliniczne)	<i>Burek i in.</i> 1980
	w wodzie do picia w paszy	22 ÷ 26 14 ÷ 18	8,6 ÷ 12,3 5,5 ÷ 6,6	NTP 2012
Szczury, 2 lata	w wodzie do picia	2 (mikroskopowo)	0,5	<i>Johnson i in.</i> 1986
	w wodzie do picia	2 (mikroskopowo)	0,5 ÷ 1	<i>Friedman i in.</i> 1995
	w wodzie do picia	2,7 ÷ 4 (mikroskopowo)	1,3 ÷ 1,8	<i>Beland i in.</i> 2013
Myszy, 2 lata	w wodzie do picia	bez objawów neurotoksyczności do dawki 9 ÷ 10 mg/kg mc./dzień		<i>Beland i in.</i> 2013

Zwiększoną częstość zmian morfologicznych w nerwach obwodowych (badanych w mikroskopie elektronowym) stwierdzano u szczurów po dawkach ≥1 mg/kg mc./dzień, podawanych przez 90 dni. U zwierząt w badaniu 2-letnim nie obserwowano klinicznych objawów wyraźnej neurotoksyczności, jednak zmiany zwyrodnieniowe w nerwach obwodowych istotnie częściej stwierdzano u szczurów otrzymujących dawkę akrylamidu wynoszącą ≥ 2 mg/kg mc./dzień (tab. 14.). Na podstawie tych wyników można ustalić wartość NOAEL dla przewlekłej neurotoksyczności akrylamidu u szczurów na poziomie 0,5 mg/kg mc./dzień.

Oprócz badań przeprowadzonych po podaniu akrylamidu drogą pokarmową, przeprowadzono także liczne badania na szczurach i myszach otrzymujących akrylamid dootrzewnowo. Wyniki tych badań są podobne do rezultatów otrzymanych po podaniu akrylamidu drogą pokarmową, z wyraźnymi objawami działania toksycznego oraz zmianami biochemicznymi i morfologicznymi w neuronach.

Po podaniu akrylamidu drogą pokarmową obserwowano także u samców szczurów zmiany patologiczne w narządach rozrodczych. Zmiany takie pojawiały się u szczurów po podaniu następujących dawek akrylamidu:

- 51,7 ÷ 67,6 mg/kg mc./dzień przez 2 tygodnie – zwyrodnienie nabłonka rozrodczego w przewodach nasiennych)
 - 20 mg/kg mc./dzień przez 13 tygodni – atrofia jąder
 - 4,5 mg/kg mc./dzień przez 13 tygodni – złuszczenie komórek rozrodczych w najądrzach
 - 0,5 mg/kg mc./dzień przez 13 tygodni – zmiany zwyrodnieniowe nabłonka rozrodczego jąder
 - 0,66 mg/kg mc./dzień przez 2 lata – poszerzenie gruczołu napletkowego.
- cyjnych oraz dominujące mutacje letalne). Skutki takie obserwowano po dawce akrylamidu wynoszącej średnio 5 mg/kg mc./dzień (myszy 2,5 ÷ 8 mg/kg mc./dzień; szczury 2,5 ÷ 15 mg/kg mc./dzień). Wartość NOAEL dla tych skutków ustalono na poziomie 2 mg/kg mc./dzień.

Stwierdzono także szkodliwy wpływ akrylamidu na płodność samców (zmniejszenie liczby plemników, zmiany morfologiczne nasienia, zaburzenia w zachowaniach kopula-

W badaniach toksyczności rozwojowej większość objawów u potomstwa obserwowano po dawkach akrylamidu, które działały toksycznie na matki (około 5 mg/kg mc./dzień).

Dla skutków działania rakotwórczego akrylamidu obserwowanych u szczurów i myszy w badaniach chronicznych najmniejsza dawka powodująca wystąpienie nowotworów wynosiła dla szczurów około 0,5 mg/kg mc./dzień, a dla myszy około 1 mg/kg mc./dzień.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Istniejące wartości normatywów higienicznych akrylamidu w różnych państwach zamieszczono w tabeli 15.

Tabela 15.

Wartości dopuszczalnych stężeń dla akrylamidu przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2005; CIOP 2010; RTECS 2012; IOM 2011; SCOEL 2011; ACSH 2012; DFG 2013)

Państwo/organizacja/rok	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³	Uwagi	Wartość DSB
Australia (2008)	0,3	–	carcinogen	
Austria (2006)	0,03	0,12	carcinogen, wartość techniczna	
Belgia (2002)	0,03	–	Skin, carcinogen	
Dania (2011)	0,03	–	Skin, carcinogen	
Finlandia (2011)	0,3	0,9	Skin	
Francja (2006)	0,3	–	Skin, C2	
Hiszpania (2012)	0,03	–	carcinogen	
Japonia (2009)	0,1	–	Skin, 2A carcinogen	
Meksyk (2004)	0,03	0,06	Skin	
Niemcy (2013)	nie ustalono	nie ustalono	H, Sh, carcinogen cat. 2, germ cell mutagen cat. 2	EKA BLW: 550 pmol AAVal/g globiny BAR: 50 pmol AAVal/g globiny

cd. tab. 15.

Państwo/organizacja/rok	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi	Wartość DSB
Nowa Zelandia (2002)	0,03	–	Skin	
Norwegia (1999)	0,3	–		
Polska (2002)	0,1	–	rakotw. kat. 2 muta kat. 2 Ft, Sk	
Rosja (2003)	0,05	0,2	Skin	
Szwecja (2005)	0,03	0,1	Skin, carcinogen	
Szwajcaria (2006)	0,03	–	Skin, carcinogen	
Propozycja SCOEL (2011; 2012)	nie ustalono	nie ustalono	Skin, grupa rakotwórczości B	BGV: 80 pmol AAVal/g globiny dla osób niepalących
Propozycja wartości BOELV przyjęta przez ACSH (2012)	0,07 ÷ 0,1	–	przyjęto na 3 lata	
Propozycja Institute of Occupational Medicine (IOM 2011)	0,03	–	analiza socjoekonomiczna	
Węgry (2000)	–	0,03 (CL- pułapowe)	carcinogen	
Wielka Brytania (2007)	0,3	–	Skin, carc.	
USA: – OSHA	0,3	–	Skin	
– ACGIH (2005)	0,03	–	Skin, A3	

Objaśnienia:

Skin – substancja wchłania się przez skórę.

EKA – równoważnik dopuszczalnego narażenia dla substancji rakotwórczych.

BLW – dopuszczalna wartość w materiale biologicznym.

BAR – wartość referencyjna w materiale biologicznym.

BGV – wartość wskaźnikowa w materiale biologicznym.

H, Niemcy – niebezpieczeństwo wchłaniania przez skórę.

Sh, Niemcy – niebezpieczeństwo działania uczulającego na skórę.

Rakotwórczy kat. 2, Niemcy – substancje, które rozważa się jako rakotwórcze dla ludzi, ponieważ istnieją dowody z badań długoterminowych na zwierzętach lub ograniczone dowody z badań na zwierzętach potwierdzone wynikami badań epidemiologicznych, które wskazują, że mogą być one przyczyną chorób nowotworowych.

Grupa A3, ACGIH – związki o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla zwierząt oraz nieznanym znaczeniu dla człowieka.

W Niemczech, w MAK-Commission dla akrylamidu nie ustalono wartości MAK, a w ocenie narażenia uwzględniono dopuszczalne wartości w materiale biologicznym (DFG 2013). Przyjęto trzy wskaźniki narażenia: EKA (równoważnik stężenia w materiale biologicznym do stężenia w powietrzu dla substancji rakotwórczych), BLW (*Biologischer Leitwert*) dopuszczalna wartość w

materiale biologicznym) oraz BAR (*Biologischer Arbeitsstoff-referenzwert*) wartość referencyjna w materiale biologicznym).

Wartość EKA jest oparta na pomiarze w erytrocytach pełnej krwi adduktu akrylamidu z hemoglobina, *N*-(2-karbamoiloetylo)-waliny. Wartości EKA, w zależności od stężenia akrylamidu w powietrzu, podano w tabeli 16.

Tabela 16.

Zależność wartości równoważnika stężenia w materiale biologicznym (EKA) od stężenia akrylamidu w powietrzu (DFG 2013)

Stężenie akrylamidu w powietrzu, mg/m ³	<i>N</i> -(2-karbamoiloetylo)-walina we frakcji erytrocytarnej pełnej krwi, pmol/g globiny
0,035	200
0,07	400

cd. tab. 16.

Stężenie akrylamidu w powietrzu, mg/m ³	N-(2-karbamoiloetylo)-walina we frakcji erytrocytarnej pełnej krwi, pmol/g globiny
0,10	550
0,15	800
0,30	1600

Wartość BLW (dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym) ustalono na poziomie 550 pmol N-(2-karbamoiloetylo)-waliny/g globiny, mierzonym we frakcji erytrocytarnej pełnej krwi, a wartość referencyjna (BAR) ustalono na poziomie 50 pmol N-(2-karbamoiloetylo)-waliny/g globiny. Ustalono także wartość BAR opartą na pomiarze N-acetylo-S-(2-karbamoiloetylo)-cysteiny w moczu zbieranym po zakończeniu narażenia na akrylamid lub pod koniec zmiany roboczej. Wartość ta wynosi 100 µg N-acetylo-S-(2-karbamoiloetylo)-cysteiny/g kreatyniny w moczu.

W Niemczech proces ustalenia wartości dopuszczalnych stężeń dla substancji rako-

twórczych został rozłożony na lata 2012-2015. Wartości dopuszczalnych stężeń dla substancji rakotwórczych będą ustalane na dwóch poziomach ryzyka: akceptowanego ($4 \cdot 10^{-4}$) oraz tolerowanego ($4 \cdot 1000, 4 \cdot 10^{-3}$). W 2015 r. przewidziano weryfikację ustawy o substancjach niebezpiecznych, w której te wartości zostaną umieszczone. W kolejnych latach poziom ryzyka akceptowanego będzie ulegać zmniejszeniu do poziomu ($4 \cdot 10^{-5}$) w 2018 r.

Dla akrylamidu przyjęto następujące dane do oceny ryzyka oraz zaproponowano wartości dopuszczalne na dwóch poziomach (tab. 17.).

Tabela 17.

Stężenia akrylamidu w powietrzu w zależności od przyjętej wartości ryzyka

Ryzyko	Stężenie akrylamidu
1:10 (BMD10) punkt wyjścia do oceny ryzyka	18 mg/m ³
Ryzyko tolerowane	0,7 mg/m ³
Neurotoksyczność	0,15 mg/m ³
Ryzyko akceptowane	
4:10 000	0,07 mg/m ³
4:100 000 (w 2018 r.)	0,007 mg/m ³

W SCOEL, w aneksie do dokumentacji opracowanym w 2012 r. zalecono wartość BGV (*biological guidance value* – wartość wskaźnikowa w materiale biologicznym) dla akrylamidu, wynoszącą 80 pmol AAVal/g globiny dla osób niepalących. Wartość BGV może być ustalona, wówczas gdy dane toksykologiczne nie pozwalają na wyrowadzenie opartej na skutkach zdrowotnych wartości BLV (odpowiednik DSB). Wartość BGV reprezentuje górne stężenie substancji lub metabolitu tej substancji w odpowiednim medium biologicznym, które odpowiada 90.

lub 95. percentylowi stężenia obserwowanego w populacji referencyjnej (nienarażonej zawodowo). Stwierdzenie przekroczenia tej wartości może świadczyć, że istnieje potrzeba rozważenia, czy istniejące warunki pracy są odpowiednie, a także, czy nie istnieje potrzeba poprawy warunków higienicznych pracy (Annex SCOEL 2012).

Zgodnie z opinią Doc. 2011/12 Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy (*Advisory Committee for Safety and Health at Work*, ACSH) przyjął dla akrylamidu propozycję wartości wiążącej w zakre-

się stężeń $70 \div 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0,07 \div 0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$) na okres 3 lat. Grupa Pracodawców wskazała, że mogą istnieć techniczne problemy utrzymania stężeń wiążących dla akrylamidu w zakresie $0,07 \div 0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ na niektórych stanowiskach pracy.

W dokumentacji Institute of Medicine (IOM, Research Project: P937/6, May 2011) zaproponowano przyjęcie wartości OEL dla akrylamidu na poziomie $0,03 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($30 \mu\text{g}/\text{m}^3$), na podstawie: analizy socjoekonomicznej, aspektów środowiskowych oraz ryzyka wystąpienia u pracowników zawodowo narażonych na akrylamid raka trzustki (IOM 2011).

Uzasadnienie wartości TLV

Akrylamid łatwo wchłaniał się do organizmu ludzi oraz zwierząt po podaniu wszystkimi z badanych dróg (droga inhalacyjna u zwierząt nie była badana) i powodował podobne skutki neurotoksyczne. Skutki te były szybko odwracalne po przerwaniu narażenia na akrylamid w przypadku zatruc łagodnych (niezbyt ciężkich). Jeżeli narażenie było kontynuowane (nadal występuje) okres powrotu do zdrowia mógł być znacznie wydłużony. Z wyników doświadczeń po podaniu akrylamidu drogą pokarmową najbardziej wrażliwemu gatunkowi zwierząt (kot) wynika wniosek, że pracownicy wchłaniają nie więcej niż $0,05 \text{ mg}/\text{kg mc.}/\text{dzień}$ akrylamidu, co odpowiada stężeniu $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ (McColliste i in. 1964). Na podstawie dwóch dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych (Sobel i in. 1986; Marsh i in. 1999) w ACGIH przyjęto, że ten poziom narażenia na akrylamid praktycznie zapobiega zaburzeniom neurologicznym i powstawaniu nowotworów. Biorąc jednakże pod uwagę niepewność w określeniu potencjalnego działania rakotwórczego akrylamidu u ludzi po narażeniu zawodowym (Calleman 1996; Granath i in. 2001) i mutagenne działanie akrylamidu na komórki rozrodcze (Dearfield i in. 1995; Sublet i in. 1989), zaleca

się w ACGIH przyjęcie za wartość 8-h TLV-TWA dla frakcji wdychalnej i par stężenie akrylamidu wynoszące $0,03 \text{ mg}/\text{m}^3$ (ACGIH 2005). Ponieważ szacuje się, że stężenie par nasyconych może mieć znaczny udział w narażeniu na akrylamid oraz mogą występować straty w ilości zbieranego materiału w czasie poboru prób, spowodowane odparowywaniem, dlatego obie fazy – pary i cząstki stałe, powinny być sumowane, aby określić całkowite stężenie związku w powietrzu.

Akrylamid wywoływał wzrost częstości występowania nowotworów u myszy i szczurów po przewlekłym podawaniu dawki $2,0 \text{ mg}/\text{kg mc.}/\text{dzień}$ akrylamidu, natomiast dawka $0,5 \text{ mg}/\text{kg mc.}/\text{akrylamidu}$ takiego skutku nie powodowała (Friedman i in. 1995). Znaczenie tego skutku dla ludzi zawodowo narażonych na akrylamid pozostaje niejednoznaczne, związek zaklasyfikowano do grupy A3 związków rakotwórczych, czyli związków o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla zwierząt i nieznanym znaczeniu dla człowieka. Ze względu na to, że akrylamid szybko wchłania się przez skórę, powodując skutki ogólnoustrojowe/układowe oraz, że narażenie dermalne występowało w większości przypadków zatruc u ludzi, normatyw oznakowano zwrotem „skin”. W ACGIH stwierdzono, że brak jest wystarczających danych, aby wprowadzić oznakowanie o działaniu uczulającym „SEN” oraz ustalić wartość chwilową TLV-STEL. Addukty akrylamidu z hemoglobina były proponowane jako biomarker wewnętrznej dawki akrylamidu (Hagmar i in. 2001), jednak do chwili obecnej nie ustalono wartości BEI.

Uzasadnienie SCOEL

U pracowników narażenie na akrylamid powodowało wystąpienie takich klinicznych objawów działania neurotoksycznego związku, jak: drżenia, zaburzenia koordynacji ruchowej, zmniejszenie szybkości przewodzenia w

nerwach, mrowienie i drętwienie dłoni oraz stóp. Istnieją także doniesienia na temat podrażnienia skóry przez akrylamid o nietypowym przebiegu, tj. łuszczenie się skóry na dłoniach i stopach.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że akrylamid wykazuje wiele niebezpiecznych właściwości: działa neurotoksycznie, upośledza płodność samców, powoduje mutację komórek somatycznych i rozrodczych oraz jest rakotwórczy. W odniesieniu do neurotoksyczności, u zwierząt akrylamid zaburzał transport aksonalny, prowadząc do obrzęku i zwyrodnienia aksonów i degeneracji mieliny w rdzeniu kręgowym i obwodowym układzie nerwowym oraz zmian w komórkach glejowych mózgu.

Badania działania rakotwórczego akrylamidu na gryzoniach, którym podawano związek w wodzie do picia, wykazały wzrost przypadków nowotworów w wielu narządach/tkankach, w tym w: śródbłonku jąder, nadnerczach, gruczołach sutkowych i tarczycy. Takie występowanie nowotworów może sugerować, że mechanizm działania rakotwórczego akrylamidu może przebiegać przez zaburzenia hormonalne, jakkolwiek nie ma pewnego dowodu na zaburzenia endokrynne, mogące wywołać tak szeroki zakres występowania nowotworów. Ponadto fakt, że akrylamid nie wpływa na płodność samic, również nie potwierdza proponowanego hormonalnego mechanizmu powstawania nowotworów. Należy także odnotować, że istnieją dowody sugerujące wzrost nowotworów komórek glejowych (glejaków) mózgu i rdzenia kręgowego po narażeniu na akrylamid. Z punktu widzenia genotoksycznych właściwości akrylamidu nie można wykluczyć roli genotoksyczności w powstawaniu nowotworów.

W odniesieniu do działania rakotwórczego akrylamidu u ludzi, istnieją dwa badania kohortowe pracowników oraz wiele badań

dotyczących narażenia populacji generalnej na akrylamid pochodzący z żywności. Żadne z tych badań nie wykazało jakiegokolwiek związku między narażeniem na akrylamid a występowaniem nowotworów, ale badania te mają pewne ograniczenia (małe narażenie skumulowane u zawodowo narażonych pracowników i możliwe błędne sklasyfikowanie narażenia w badaniach populacyjnych).

Podsumowując, z punktu widzenia dowodów na działanie rakotwórcze u zwierząt, jak również dowody na działanie mutagenne w komórkach somatycznych i rozrodczych, istnieje obawa, że akrylamid może być potencjalnym kancerogenem dla ludzi oraz powodować dziedziczne mutacje. Nie można zidentyfikować dokładnie progów działania dla tych skutków akrylamidu. Bardzo wyraźne i silne działanie neurotoksyczne akrylamidu już w przeszłości doprowadziło do zmniejszenia narażenia na akrylamid na stanowiskach pracy w przemyśle. Może to być przyczyną niezyskania bezpośrednich dowodów działania akrylamidu u narażonych osób.

Niepewności dotyczące ryzyka powstawania nowotworów i działania genotoksycznego (w szczególności dziedzicznych mutacji) u pracowników narażonych na akrylamid sugerują, że opartego na skutkach zdrowotnych limitu narażenia zawodowego (OEL) nie można ustalić. Chociaż są publikowane próby wyjaśnienia mechanizmów powstawania różnego typu nowotworów obserwowanych u zwierząt doświadczalnych (*Shipp i in.* 2006) narażonych na akrylamid, to różnorodność miejsc docelowych w połączeniu z bezpośrednią genotoksycznością głównego metabolitu – glicydamid, wprowadza dodatkową niepewność do tych wyjaśnień.

W SCOEL (2011) akrylamid zaliczono do związków rakotwórczych grupy B (*Bolt, Huici-Montagud* 2008), czyli genotoksycznych kancerogenów, dla których obecnie nie można z wystarczającą pewnością ustalić progów dzia-

łania. Konsekwencją tego jest brak ustalenia wartości OEL i STEL.

Ilościowa ocena ryzyka powstawania nowotworów u ludzi narażonych na akrylamid nie jest możliwa z dwóch powodów:

- wyniki badań działania rakotwórczego u ludzi nie dają jasnego obrazu, mogącego być podstawą ilościowej oceny ryzyka
- na powstawanie nowotworów obserwowanych u szczurów (międybłoniak jąder, nowotwory sutka, glejaki, nowotwory tarczycy, barwiaki nadnerczy – pheochromocytomas) istotny wpływ mają czynniki specyficzne dla tego gatunku, które powodują, że ilościowa ekstrapolacja na ludzi jest praktycznie niemożliwa.

Istotne jest ponadto, aby wszelkie regulacje (normatywy), które mogą być określone dla akrylamidu, chroniły przed działaniem neurotoksycznym, ponieważ istnieje bardzo wiele dowodów na neurotoksyczne działanie akrylamidu u osób narażonych zawodowo.

Najmniejsza dawka (LOAEL) akrylamidu, po której występowało działanie neurotoksyczne akrylamidu, została ustalona doświadczalnie na poziomie 1 mg/kg mc./dzień, natomiast za wartość NOAEL uznano następną dawkę mniejszą (0,2 mg/kg mc./dzień) w 90-dniowym eksperymencie na szczurach, otrzymujących akrylamid w wodzie do picia (Burek i in. 1980). Johnson i in. powtórzyli to badanie jako część doświadczenia przewlekłego i wykazali, że dawka 0,5 mg/kg mc./dzień nie wywołuje działania neurotoksycznego (Johnson i in. 1984; 1986). W obu tych badaniach zmiany w układzie nerwowym oceniano przy wykorzystaniu mikroskopu elektronowego. Ustalona wartość NOAEL dla działania neurotoksycznego akrylamidu wynosi 0,5 mg/kg mc./dzień, co odpowiada stężeniu akrylamidu w powietrzu wynoszącemu 1,32 mg/m³, tj. 0,45 ppm.

W badaniach prowadzonych w środowisku pracy trudno jest ustalić zależność dawka-

-odpowiedź dla działania neurotoksycznego akrylamidu z powodu niemożności rozróżnienia względnego udziału narażenia dermalnego i inhalacyjnego. Mimo to, w badaniach pracowników narażonych na akrylamid w pracach podziemnych ustalono zależność dawka-odpowiedź między skutkami neurologicznymi i stężeniami adduktów akrylamidu z hemoglobina (Hagmar i in. 2001). W badaniu tym pracownicy byli narażeni na akrylamid głównie przez kontakt dermalny. Stosując monitoring biologiczny w postaci adduktów akrylamidu z hemoglobina (N-2-karbamoiloetylo)-walina), ustalono wartość NOAEL dla działania neurotoksycznego akrylamidu u osób zawodowo narażonych na związek na poziomie 0,5 nmol adduktów/g globiny. Zostało to poparte wynikami uzyskanymi w innych badaniach, w których u pracowników nie obserwowano objawów neuropatii obwodowej, u których w monitoringu biologicznym stwierdzono taki sam poziom adduktów (Jones i in. 2006). Na podstawie wyników tych badań poziom adduktów wynoszący 0,5 nmol/g globiny odpowiada stężeniu akrylamidu w powietrzu wynoszącemu około 0,1 mg/m³ lub 0,035 ppm (8 h TWA).

Wchłanianie akrylamidu przez skórę jest istotne w warunkach narażenia zawodowego, dlatego wprowadzono oznakowanie „skin”. Ze względu na małą lotność akrylamidu istnieje prawdopodobieństwo, że w rzeczywistości wchłanianie przez skórę jest główną drogą narażenia zawodowego na akrylamid.

Uzasadnienie wartości BGV

Biomonitoring może być użyty jako metoda komplementarna do monitoringu narażenia inhalacyjnego pracowników na akrylamid, zwłaszcza w sytuacjach, gdy brak jest odpowiedniego systemu monitoringu powietrza lub kiedy narażenie przez kontakt ze skórą (także kontakt skóra-usta) może występować. Obecnie najczęściej stosowaną metodą bio-

monitoringu narażenia pracowników na akrylamidu jest pomiar adduktów z hemoglobina, chociaż jest to metoda inwazyjna i bardziej skomplikowana niż pomiar metabolitów w moczu. Metoda ta daje dodatkowo informacje na temat skumulowanego narażenia na akrylamid w czasie kilku tygodni, podczas gdy analiza metabolitów w moczu daje informacje dotyczące tylko narażenia bieżącego.

Istnieje duża baza danych dotyczących adduktów akrylamidu z walina hemoglobiny (AA-Val) w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych przez *Vesper* i in. przypuszcza się, że 95-percentyl dla adduktów AA-Val w populacji europejskiej osób niepalących wynosi 88 pmol/g globiny (*Vesper* i in. 2008). W innych badaniach 95-percentyl dla adduktów AA-Val wynosił od 30 do 89 pmol/g globiny.

Na podstawie dostępnych danych w SCOEL (Annex SCOEL 2012) zaproponowano przyjęcie za biologiczną wartość wskaźnikową (BGV, *biological guidance value*) wartość równą 80 pmol/g globiny dla niepalących osób dorosłych. U osób palących poziom adduktów jest 3- ÷ 4-krotnie większy niż u niepalących. Z badania *Vesper* i in. wynika, że 95. percentyl dla palących wynosi 285 pmol/g globiny (*Vesper* i in. 2008).

Należy podkreślić, że istnieje duża zmienność populacyjna w poziomie adduktów akrylamidu z hemoglobina. Niemiecka Federalna Agencja Środowiska podaje wartość 1,2 µg AAVal/l krwi (tj. 45 pmol/g globiny) jako poziom tła dla niepalących osób dorosłych w Niemczech. Istnieje także duża zmienność osobnicza w zależności od rodzaju stosowanej diety, która również może być głównym czynnikiem wpływającym na poziom adduktów akrylamidu z hemoglobina. Stężenie akrylamidu w powietrzu większe niż $\approx 10 \div 15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ prowadzi do zwiększenia poziomu stężeń adduktów AA-Val powyżej poziomu tła u niepalącej populacji generalnej.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę do zaproponowania wartości NDS akrylamidu przyjęto działanie neurotoksyczne związku u ludzi.

U pracowników narażonych zawodowo na akrylamid o stężeniu przekraczającym $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ istotnie częściej występowało drętwienie dłoni i stóp niż w grupie pracowników narażonych na stężenia akrylamidu poniżej $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ (*Myers, Macum* 1991; *Bachmann* i in. 1992). Na podstawie wyników badań pracowników narażonych na akrylamid, stwierdzono wyraźną zależność między poziomem adduktów akrylamidu z hemoglobina (AA-Hb) a występowaniem objawów ze strony obwodowego układu nerwowego. Dla objawów drętwienia/mrowienia stóp lub nóg (najwcześniej występujących) ustalono wartość NOAEL na poziomie $0,51 \text{ nmol AA-Hb}/\text{g}$ globiny (*Hagmar* i in. 2001). Wartość ta odpowiada stężeniu akrylamidu w powietrzu wynoszącemu około $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ (*Jones* i in 2006; DFG 2013). Jest to wartość obowiązującej w Polsce wartości NDS dla akrylamidu.

Do ustalenia wartości NDS przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

$A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,

$B = 1$ – współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi (badanie na ludziach narażanych zawodowo),

$C = 1$ – przejście z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (narażenie zawodowe),

$D = 1$ – zastosowanie wartości odpowiadającej NOAEL,

$E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny.

Przyjmując wymienione wartości współczynników niepewności, obliczono wartość NDS akrylamidu na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{0,1 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = 0,05 \text{ mg/m}^3.$$

Współczynnik modyfikacyjny w powyższym wzorze przyjmuje wartość 1, gdyż wyniki badań epidemiologicznych nie dają jasnego obrazu zależności między narażeniem na związek a występowaniem nowotworów u ludzi zawodowo narażonych na jego działanie. Ilościowa ekstrapolacja wyników badań działania rakotwórczego związku u zwierząt na ludzi jest praktycznie niemożliwa, gdyż na powstawanie nowotworów obserwowanych u szczurów istotny wpływ mają czynniki specyficzne dla tego gatunku.

Obliczona wartość NDS akrylamidu wynosi $0,05 \text{ mg/m}^3$. Dla państw członkowskich UE istotne znaczenie mają wartości wiążące BOELV, a dla akrylamidu Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy (ACSH) przyjął w 2012 r. propozycję wartości BOELV w zakresie stężeń $0,07 \div 0,1 \text{ mg/m}^3$. Również w Niemczech dla ryzyka akceptowanego $4 \cdot 10^{-4}$ zaproponowano wartość dopuszczalną dla akrylamidu na poziomie $0,07 \text{ mg/m}^3$. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, zaproponowano przyjęcie stężenia $0,07 \text{ mg/m}^3$ akrylamidu za wartość NDS związku. Ze względu na wchłanianie akrylamidu przez

skórę związek oznakowano także literami "Sk".

Istnieją próby wykorzystania stężenia adduktów akrylamidu z hemoglobina (*N*-(2-karbamoiloetylo)-waliny) do wyznaczenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym i w ten sposób monitorowania narażenia na akrylamid. W Niemczech przyjęto dwie wartości: dopuszczalną wartość w materiale biologicznym (BLW) na poziomie $550 \text{ pmol AA-Val/g}$ globiny oraz wartość referencyjną w materiale biologicznym (BAR) na poziomie 50 pmol AA-Val/g globiny (DFG 2013). Także w SCOEL ustalono wartość referencyjną (BGV) dla niepalącej populacji generalnej na poziomie 80 pmol AA-Val/g globiny (Annex SCOEL 2012). Żadna z tych wartości nie jest porównywana z wartościami dopuszczalnych stężeń akrylamidu w powietrzu, gdyż zarówno w SCOEL, jak i w Niemczech wartości dopuszczalnych stężeń akrylamidu w środowisku pracy nie ustalono.

Ze względu na dużą zmienność stężeń adduktów akrylamidu z hemoglobina w populacji nienarażonej zawodowo na akrylamid oraz fakt, że pomiar adduktów z hemoglobina jest metodą inwazyjną i wymagającą ponadto wyspecjalizowanej aparatury, zrezygnowano z ustalenia wartości DSB dla akrylamidu.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Institut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i badanie neurologiczne.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę oraz badanie neurologiczne, a w zależności od wskazań dermatologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań badanie przewodnictwa nerwów obwodowych (ENeG).

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę oraz badanie neurologiczne, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań badanie przewodnictwa nerwów obwodowych (ENeG).

Narządy (układy) krytyczne

Układ nerwowy (szczególnie obwodowy układ nerwowy) oraz skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe choroby układu nerwowego oraz choroby, w których przebiegu występuje: polineuropatia, nawrotowe zapalenie skóry o charakterze wyprysku kontaktowego i atopowego zapalenia skóry.

U w a g a:

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

Ze względu na działanie prawdopodobnie rakotwórcze na ludzi, w narażeniu na akrylamid nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży i pracowników młodocianych.

W trakcie badań profilaktycznych należy poinformować pracowników o prawdopodobnie rakotwórczym działaniu akrylamidu.

Ze względu na możliwe działanie uczulające, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych skóry.

PIŚMIENNICTWO

Abernethy D., Boreiko C. (1987) Acrylonitrile and acrylamide fail to transform C3H/10T_{1/2} cells. Environ. Mutagen. 9 (suppl 8), 2 [cyt. za: Dearfield i in. 1995].

ACGIH (2005) Acrylamide.

ACSH, The Advisory Committee on Safety and Health at Work (2012) Opinion on the approach and content of an envisaged proposal by the Commission on the amendment of Directive 2004/37/EC on Carcinogens and Mutagens at the workplace.

Adler I.D. i in. (1988) Clastogenic effects of acrylamide in mouse bone marrow cells. Mutat. Res. 206, 379–385 [cyt. za: Dearfield i in. 1995].

Adler I.D. (1990) Clastogenic effects of acrylamide in different germ-cell stages of male mice. [W:] Biology of mammalian germ cell mutagenesis. Banbury Report vol. 34 [cyt. za: Dearfield i in. 1995].

Adler I.D. i in. (1993) Perturbation of cell division by acrylamide in vitro and in vivo. Mutat. Res.

201(4), 249–254.

Adler I.D. i in. (1994) Dose response for heritable translocations induced by acrylamide in spermatids of mice. *Mutat. Res.* 309(2), 285–291.

Adler I.D. i in. (2000) 1-Aminobenzotriazole inhibits acrylamide-induced dominant lethal effects in spermatids of male mice. *Mutagenesis* 15(2), 133–136.

Adler I.D. i in. (2004) Heritable translocations induced by dermal exposure of male mice to acrylamide. *Cytogenet. Genome Res.* 104(1-4), 271–276.

Allam A.A. i in. (2010) Effect of prenatal and perinatal acrylamide on the biochemical and morphological changes in liver of developing albino rat. *Arch. Toxicol.* 84, 129–141

Allam A.A. i in. (2011) Prenatal and perinatal acrylamide disrupts the development of cerebellum in rat: biochemical and morphological studies. *Toxicol. Ind. Health* 27(4), 291–306 [PubMed 2013].

Annex to SCOEL/SUM/139, December 2012. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure limits for a biological guidance value for acrylamide. European Commission 2012.

Ao L. i in. (2008) Acrylamide-induced molecular mutation spectra at HPRT locus in human promyelocytic leukaemia HL-60 and NB4 cell lines. *Mutagenesis* 23(4), 309–315.

Augustsson K. i in. (1999) Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *Lancet* 353, 703–707.

Bachmann M. i in. (1992) Acrylamide monomer and peripheral neuropathy in chemical workers. *Amer. J. Ind. Med.* 21, 212–222 [cyt. za: SCOEL 2011].

Backer L. i in. (1989) The effects of acrylamide on mouse germ-line and somatic cell chromosomes. *Environ. Mol. Mutagen.* 13, 218–226 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].

Banerjee S., Segal A. (1986) In vitro transformation of C3H/10T_{1/2} and NIH/3T3 cells by acrylonitrile and acrylamide. *Cancer Lett.* 32, 293–304 [cyt. za: *Świdwińska-Gajewska, Szymczak* 2012].

Barber D.S. i in. (2007) Proteomic analysis of rat

striatal synaptosomes during acrylamide intoxication at a low dose rate. *Toxicol. Sci.* 100(1), 157–167.

Barfknecht T. i in. (1988) The genotoxic activity of acrylamide. *Environ. Mol. Mutagen.* 11(suppl 11), 9 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].

Beland F.A. i in. (2013) Carcinogenicity of acrylamide in B6C3F1 mice and F344/N rats from a 2-year drinking water exposure. *Food Chem. Toxicol.* 51, 149–159.

Bergmark E. i in. (1993): Determination of hemoglobin adducts in humans occupationally exposed to acrylamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 120, 45–54

Besaratinia A., Pfeifer G.P. (2004) Genotoxicity of acrylamide and glycidamide. *J. Natl. Cancer Inst.* 96(13), 1023–1029.

Blasiak J. i in. (2004) Genotoxicity of acrylamide in humans lymphocytes. *Chem. Biol. Inter.* 149, 137–149.

Boettcher M.I. i in. (2006) Excretion of mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of deuterium-labelled acrylamide. *Arch. Toxicol.* 80(2), 55–61.

Bolt H.M., Huici-Montagud A. (2008) Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch. Toxicol.* 82, 61–64.

Bowyer J.F. i in. (2008) The effects of subchronic acrylamide exposure on gene expression, neurochemistry, hormones, and histopathology in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis of male Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 230, 208–215.

Bull R.J. i in. (1984a) Carcinogenic effects of acrylamide in SENCAR and A/J mice. *Cancer Res.* 44, 107–111 [cyt. za: *Świdwińska-Gajewska, Szymczak* 2012].

Bull R.J. i in. (1984b) Carcinogenic activity of acrylamide in the skin and lung of Swiss-ICR mice. *Cancer Lett.* 24, 209–212 [cyt. za: *Świdwińska-Gajewska, Szymczak* 2012].

Burek J.D. i in. (1980) Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 4, 157–182 [cyt. za:

NTP-CERHR 2005; SCOEL 2011].

Butterworth B. i in. (1992) Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. *Environ. Mol. Mutagen.* 20, 148–155 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].

Calleman C.J. (1996) The metabolism and pharmacokinetics of acrylamide: implications for mechanisms of toxicity and human risk estimation. *Drug Metab. Rev.* 28(4), 527–590 [cyt. za: ACGIH 2005].

Camacho L. i in. (2012): Effects of acrylamide exposure on serum hormones, gene expression, cell proliferation, and histopathology in male reproductive tissues of Fischer 344 rats. *Toxicol. Lett.* 211, 135–143.

Chapin R.E. i in. (1995): The reproductive and neural toxicities of acrylamide and three analogues in Swiss mice, evaluated using continuous breeding protocol. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27(1), 9–24.

Cihak R., Vontorkova M. (1988) Cytogenetic effects of acrylamide in the bone marrow of mice. *Mutat. Res.* 209, 91–94 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].

Cihak R., Vontorkova M. (1990) Activity of acrylamide in single-, double-, and triple-dose mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutat. Res.* 234, 125–127 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].

Collins J.J. i in. (1989) Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. *J. Occup. Med.* 31, 614–617 [cyt. za: SCOEL 2011].

Collins B. i in. (1992) Kinechore-staining of spermatid micronuclei: studies of mice treated with X-radiation or acrylamide. *Mutat. Res.* 281, 287–294 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].

Crofton K.M. i in. (1996) The impact of dose rate on the neurotoxicity of acrylamide: the interaction of administered dose, target tissue concentrations, tissue damage and functional effects. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 139, 163–176.

Czynniki szkodliwe w środowisku pracy. Wartości dopuszczalne. Warszawa, CIOP 2012.

Dearfield K.L. i in. (1995) Acrylamide: a review of its genotoxicity and an assessment of heritable genetic risk. *Mutat. Res.* 330, 71–99.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2007): Acrylamid. [W:] Gesundheitsschadliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begrün-

dungen von MAK-Werten 1–52, Wiley-VCH, Weinheim [cyt. za: SCOEL 2011].

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2009) Acrylamide. [W:] Occupational Toxicants. Vol. 25 [Red.] H. Greim. Wiley-VCH, Weinheim [cyt. za: SCOEL 2011].

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2013) List of MAK and BAT values 2013. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 49.

Dobrzyńska M.M. (2007) Assessment of DNA damage in multiple organs from mice exposed to X-rays or acrylamide or a combination of both using the comet assay. *In Vivo* 21(4), 657–662.

Doerge D.R. i in. (2005a) Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 208, 199–209.

Doerge D.R. i in. (2005b) DNA adducts derived from administration of acrylamide and glycidamide to mice and rats. *Mutat. Res.* 580(1–2), 131–141.

Doerge D.R. i in. (2007) Urinary excretion of acrylamide and metabolites in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice administered a single dose of acrylamide. *Toxicol. Lett.* 169, 34–42.

Drees D. i in. (1979) Subchronic percutaneous toxicity of acrylamide and methylacrylamide in the new-born rabbit. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37, A234 190 [cyt. za: SCOEL 2011].

Dz.Urz. UE (2008) L353: Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 (ze zm.)

Ehling U., Neuhauser-Klaus A. (1992) Reevaluation of the induction of specific-locus mutations in spermatogonia of the mouse by acrylamide. *Mutat. Res.* 283, 185–191 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].

EPA (2010) Toxicological review of acrylamide. US Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-07/009F [www.epa.gov/iris].

Fail P. i in. (1992) Acrylamide (ACRL): reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in drinking water. Final study report, NTP/NIEHS No N01-ES-65141 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].

- Fennel T.R.* i in. (2005) Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicol. Sci.* 85, 447–459.
- Fennel T.R.* i in. (2006) Kinetics of elimination of urinary metabolites of acrylamide in humans. *Toxicol. Sci.* 93(2), 256–267.
- Ferguson S.A.* i in. (2010) Prewaning behaviors, developmental landmarks, and acrylamide and glycidamide levels after pre- and postnatal acrylamide treatment in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 32, 373–382.
- Field E.A.* i in. (1990) Developmental toxicity evaluation of acrylamide in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 14, 502–512 [cyt. za: *Tyl, Friedman* 2003].
- Freisling H.* i in. (2013) Dietary acrylamide intake of adults in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition differs greatly according to geographical region. *Eur. J. Nutr.* 52(4), 1369–1380.
- Friedman M.* i in. (1995) A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27, 95–105 [cyt. za: EPA 2010].
- Friedman M.A.* i in. (1999) Effects of lactational administration of acrylamide on rat dams and offspring. *Reprod. Toxicol.* 13, 511–520.
- Fulerton P., Barnes J.* (1966) Peripheral neuropathy in rats produced by acrylamide. *Br. J. Ind. Med.* 23, 210–221 [cyt. za: *Shipp* i in. 2006].
- Fuhr U.* i in. (2006) Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15(2), 266–271.
- Gamboa da Costa G.* i in. (2003) DNA adduct formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. *Chem. Res. Toxicol.* 16(10), 1328–1337.
- Garey J.* i in. (2005) Developmental and behavioral effects of acrylamide in Fischer 344 rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 27, 553–563.
- Garey J., Paule M.G.* (2007) Effects of chronic low-dose acrylamide exposure on progressive ratio performance in adolescent rats. *Neurotoxicology* 28, 998–1002.
- Generoso W.M.* i in. (1996) Dominant lethal mutations, heritable translocations, and unscheduled DNA synthesis induced in male mouse germ cells by glycidamide, a metabolite of acrylamide. *Mutat. Res.* 371, 175–183.
- Ghanayem B.I.* i in. (2005) Absence of acrylamide-induced genotoxicity in CYP2E1-null mice: evidence consistent with a glycidamide-mediated effect. *Mutat. Res.* 578 (1–2), 284–297.
- Główny Inspektor Sanitarny, GIS (2013) [dane nieopublikowane].
- Goffeng L.O.* i in. (2008a) Nerve conduction, visual evoked responses and electroretinography in tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide containing grouting agents. *Neurotoxicol. Teratol.* 30, 186–194.
- Goffeng L.O.* i in. (2008b) Colour vision and light sensitivity in tunnel workers previously exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide containing grouting agents. *NeuroToxicology* 29, 31–39.
- Granath F.* i in. (2001) Cancer risk from exposure to occupational acrylamide. *Occup. Environ. Med.* 58, 608–609.
- Gutierrez-Espeleta G.* i in. (1992) Acrylamide: dermal exposure produces genetic damage in male mouse germ cells. *Fund. Appl. Toxicol.* 18, 189–192 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Hagmar L.* i in. (2001) Effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scand. J. Work Environ. Health* 27(4), 219–226.
- He F.S.* i in. (1989) Neurological and electro-neuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 15, 125–129 [cyt. za: SCOEL 2011].
- Hogervorst J.G.* i in. (2007) A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16(11), 2304–2313.
- Hogervorst J.G.* i in. (2008) Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder, and prostate cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 87(5), 1428–1438.
- Hogervorst J.G.* i in. (2009) Lung cancer risk in relation to dietary acrylamide intake. *J. Natl. Cancer Inst.* 101(9), 651–662.
- Hogervorst J.G.* i in. (2010) The carcinogenicity of dietary acrylamide intake: a comparative

- discussion of epidemiological and experimental animal research. *Crit. Rev. Toxicol.* 40(6), 485–512.
- Hoorn A. i in. (1993) Detection of chemical mutagens using Muta® Mouse: a transgenic mouse model. *Mutagenesis* 8, 7–10 [cyt. za: Dearfield i in. 1995].
- Huang Y.F. i in. (2011) Biological monitoring for occupational exposure from acrylamide production workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 84, 303–313.
- IARC (1994) IARC Monographs. Some industrial chemicals, vol. 60.
- Ikeda G.J. i in. (1983) Distribution of ¹⁴C-labelled acrylamide and betaine in fetuses of rats, rabbits, beagle dogs and miniature pigs. *Food Chem. Toxicol.* 21, 49–58.
- Ikeda G.J. i in. (1985) Maternal-foetal distribution studies in late pregnancy. II. Distribution of [¹⁴C]acrylamide in tissues of beagle dogs and miniature pigs. *Food Chem. Toxicol.* 23(8), 757–761.
- IOM (2011) Health, socio-economic and environmental aspects of possible amendments to the EU Directive on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens and mutagens at work. Acrylamide. IOM Research Project: P937/6, May 2011.
- Jiang L. i in. (2007) Genotoxicity of acrylamide in human hepatoma G2 (HepG2) cells. *Toxicol. In Vitro* 21, 1486–1492.
- Johnson K.A. i in. (1984) Acrylamide: a two-year drinking water chronic toxicity-oncogenicity study in Fischer 344 rats. Midland, Dow Chemical USA [cyt. za: RAR 2002].
- Johnson K.A. i in. (1986) Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 85, 154–168 [cyt. za: EPA 2010; SCOEL 2011].
- IOM Research Project: P937/6 (2011) Health, socio-economic and environmental aspects of possible amendments to the EU Directive on the protection of workers from the risk related to exposure to carcinogens and mutagens at work.
- Jones K. i in. (2006) Correlation of haemoglobin-acrylamide adducts with airborne exposure: An occupational survey. *Toxicol. Lett.* 162, 174–180.
- Kermani-Alghoraishi M. i in. (2010) The effects of acrylamide on sperm parameters and membrane integrity of epididymal spermatozoa in mice. *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* 153, 52–55.
- Kjuus H. i in. (2004) Effects on the peripheral nervous system of tunnel workers exposed to acrylamide and *N*-methylolacrylamide. *Scand. J. Work Environ. Health* 30, 21–29.
- Kjuus H. i in. (2005) Chromosome aberration in tunnel workers exposed to acrylamide and *N*-methylolacrylamide. *Scand. J. Work Environ. Health* 31(4), 300–306.
- Klaunig J.E., Kamendulis L.M. (2005) Mechanism of acrylamide induced rodent carcinogenicity. [W:] *Chemistry and Safety of Acrylamide in Food*. Springer Science + Business Media, Inc.
- Klaunig J.E. (2008) Acrylamide carcinogenicity. *J. Agric. Food Chem.* 56, 5984–5988.
- Klingerman A. i in. (1991) Cytogenetic studies of ethylacrylate using C57CL/6 mice. *Mutagenesis* 6, 137–141 [cyt. za: Dearfield i in. 1995].
- Knaap A. i in. (1988) Mutagenic activity of acrylamide in eukaryotic systems but not in bacteria. *Mutagenesis* 3, 263–268 [cyt. za: Dearfield i in. 1995].
- Ko M.H. i in. (2002) Neuropathology of skin denervation in acrylamide-induced neuropathy. *Neurobiol. Dis.* 11, 155–165 [cyt. za: SCOEL 2011].
- Konieczko K. i in. (2012) Sprawozdanie z realizacji tematu IMP 24.3/2012. Tworzenie bazy Danych Centralnego Rejestru danych o Narażeniu na Substancje , Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagenym. 2012 (badanie ciągłe) [dane niepublikowane].
- Koyama N. i in. (2006) Genotoxicity of acrylamide and glycidamide in human lymphoblastoid TK6 cells. *Mutat. Res.* 603(2), 151–158.
- Krishna G., Theiss C. (1995) Concurrent analysis of cytogenetic damage in vivo: A multiple endpoint multiple approach. *Environ. Mol. Mutagen.* 25, 314–320 [cyt. za: Świdwińska-Gajewska, Szymczak 2012].
- Lahdetie J. i in. (1994) The spermatid micronucleus test with the dissection technique detects the germ cell mutagenicity of acrylamide in rat meiotic cells. *Mutat. Res.* 309, 255–262 [cyt. za: Dear-

- field* i in. 1995].
- Lehning E.J.* i in. (2002) Acrylamide neuropathy. I. Spatiotemporal characteristics of nerve cell damage in rat cerebellum. *Neurotoxicology* 23, 397–414.
- Lehning E.J.* i in. (2003) Acrylamide neuropathy. III. Spatiotemporal characteristics of nerve cell damage in forebrain. *Neurotoxicology* 24, 125–136.
- Lipworth L.* i in. (2012) Review of epidemiologic studies of dietary acrylamide intake and the risk of cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* 21(4), 375–386.
- LoPachin R.M.* i in. (2002a) Neurological evaluation of toxic axonopathies in rats: acrylamide and 2,5-hexanedione. *NeuroToxicology* 23, 95–110.
- LoPachin R.M.* i in. (2002b) Nerve terminals as the primary site of acrylamide action: a hypothesis. *NeuroToxicology* 23, 43–59.
- LoPachin R.M.* i in. (2003) Acrylamide axonopathy revisited. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 188, 135–153.
- LoPachin R.M.* i in. (2004) In vivo and in vitro effects of acrylamide on synaptosomal neurotransmitter uptake and release. *NeuroToxicology* 25, 349–363.
- LoPachin R.M.* (2004) The changing view of acrylamide neurotoxicity. *NeuroToxicology* 25, 617–630.
- LoPachin R.M.* i in. (2006) Acrylamide inhibits dopamine uptake in rat striatal synaptic vesicles. *Toxicol. Sci.* 89(1), 224–234.
- LoPachin R.M., Gavin T.* (2012) Molecular mechanism of acrylamide neurotoxicity: lessons learned from organic chemistry. *Environ. Health Persp.* 120(12), 1650–1657.
- Manjanatha M.G.* i in. (2006) Genotoxicity of acrylamide and its metabolite glycidamide administered in drinking water to male and female Big Blue mice. *Environ. Mol. Mutagen.* 47(1), 6–17.
- Manson J.* i in. (2005) NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of acrylamide. *Birth Def. Res. (Part B)* 74, 17–113.
- Marlowe C.* i in. (1986) The distribution of [¹⁴C]acrylamide in male and pregnant Swiss-Webster mice studied by whole-body autoradiography. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 86, 457–465.
- Marsh G.M.* i in. (1999) Mortality pattern among workers exposed to acrylamide: 1994 follow-up. *Occup. Environ. Med.* 56(3), 181–190.
- Marsh G.M.* i in. (2007) Mortality pattern among workers exposed to acrylamide: updated follow up. *J. Occup. Environ. Med.* 49(1), 82–95.
- Martins C.* i in. (2007) Cytogenetic damage induced by acrylamide and glycidamide in mammalian cells: correlation with specific glycidamide-DNA adducts. *Toxicol. Sci.* 95(2), 383–39.
- McColliste D.D.* i in. (1964) Toxicology of acrylamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6, 172–181 [cyt. za: ACGIH 2005].
- Mei N.* i in. (2008) Genotoxic effects of acrylamide and glycidamide in mouse lymphoma cells. *Food Chem. Toxicol.* 46, 628–63.
- Michels K.B.* i in. (2006) Preschool diet and adult risk of breast cancer. *Int. J. Cancer* 118, 749–75.
- Mojska H.* i in. (2010) Estimation of the dietary acrylamide exposure of the Polish population. *Food Chem. Toxicol.* 48, 2090–209.
- Moorman W.J.* i in. (2012) Occupational exposure to acrylamide in closed system production plants: air levels and biomonitoring. *J. Toxicol. Environ. Health Part A*, 75, 100–11.
- Mucci L.A.* i in. (2003) Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney and bladder. Absence of an association in a population-based study in Sweden. *Brit. J. Cancer* 88, 84–8.
- Mucci L.A.* i in. (2004) Dietary acrylamide and risk of renal cell cancer. *Int. J. Cancer* 109(5), 774–77.
- Mucci L.A.* i in. (2006) Prospective study of dietary acrylamide and risk of colorectal cancer among women. *Int. J. Cancer* 118(1), 169–173.
- Myers J.E., Macun I.* (1991) Acrylamide neuropathy in a South African factory: an epidemiologic investigation. *Amer. J. Ind. Med.* 19, 487–493 [cyt. za: SCOEL 2011].
- Neuhauser-Klaus A., Schmahl W.* (1989) Mutagenic and teratogenic effects of acrylamide in the mammalian spot test. *Mutat. Res.* 226, 157–162 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- NTP, National Toxicology Program (2012) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of acrylamide in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed and drinking water studies). NTP TR 5.

- NTP, National Toxicology Program (2013) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of glycidamide in F344/N Nctr rats and B6C3F1/Nctr mice (drinking water study). NTP TR 5.
- Obon-Santacana M.* i in. (2013) Dietary intake of acrylamide and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Ann. Oncol.* 24(10), 2645–2651.
- Olesen P.T.* i in. (2008) Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the Danish diet, cancer and health study. *Int. J. Cancer* 122(9), 2094–2100.
- Olsen A.* i in. (2012) Prediagnostic acrylamide exposure and survival after breast cancer among postmenopausal Danish women. *Toxicology* 296, 67–72.
- Pacchierotti F.* i in. (1994) Acrylamide-induced chromosomal damage in male mouse germ cells detected by cytogenetic analysis of one-cell zygotes. *Mutat. Res.* 309, 273–284 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Park J.* i in. (2002) Acrylamide-induced cellular transformation. *Toxicol. Sci.* 65, 177–183.
- Paulsson B.* i in. (2002) Hemoglobin adducts and micronucleus frequencies in mouse and rat after acrylamide or *N*-methylolacrylamide treatment. *Mutat. Res.* 516(1-2), 101–111.
- Pelucchi C.* i in. (2006) Dietary acrylamide and human cancer. *Int. J. Cancer* 118(2), 467–471.
- Pelucchi C.* i in. (2007) Dietary acrylamide and renal cell cancer. *Int. J. Cancer* 120(6), 1376–1377.
- Pelucchi C.* i in. (2011) Exposure to acrylamide and human cancer – a review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Ann. Oncol.* 22, 1487–1499.
- PubMed (2013) [Bibliograficzna komputerowa baza danych].
- Ramsey J.C.* i in. (1984) Acrylamide: toxicodynamics in rat. Dow Chemical USA, Midland, MI. 87-8213943 [cyt. za: Toxicological Profile 2009].
- RAR (2002) European Union Risk Assessment Report. Acrylamide. vol. 24. European Chemicals Bureau, Luxembourg, 2002.
- Rice J.M.* (2005) The carcinogenicity of acrylamide. *Mutat. Res.* 580, 3–20.
- RTECS (2012) Registry of Toxic Effects on Chemical Substances. Acrylamide.
- Russel L.* i in. (1991) Induction of specific-locus mutations in male germ cells of the mouse by acrylamide monomer. *Mutat. Res.* 262, 101–107 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Russo A.* i in. (1994) Weak genotoxicity of acrylamide on premeiotic and somatic cells of the mouse. *Mutat. Res.* 309, 263–272 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Sakamoto J., Hashimoto K.* (1986) Reproductive toxicity of acrylamide and related compounds in mice – effects on fertility and sperm morphology. *Arch. Toxicol.* 59, 201–205 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Schettgen T.* i in. (2004) Determination of haemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide in smoking and non-smoking persons of the general population. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207, 531–539.
- SCOEL (2011) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for acrylamide. SCOEL/SUM/139, European Commission, September 2011.
- Sega G.A.* i in. (1990) Acrylamide exposure induces a delayed unscheduled DNA synthesis in germ cells of male mice that is correlated with the temporal pattern of adduct formation in testis DNA. *Environ. Mol. Mutagen.* 16, 137–142 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Sega G.A., Generoso E.E.* (1990) Measurement of DNA breakage in specific germ-cell stages of male mice exposed to acrylamide, using an alkaline-elution procedure. *Mutat. Res.* 242(1), 79–87.
- Segeberback D.* i in. (1995) Formation of N-7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)guanine in DNA of mouse and the rat following intraperitoneal administration of [¹⁴C] acrylamide. *Carcinogenesis* 16(5), 1161–1165.
- Shelby M.* i in. (1987) Acrylamide: induction of heritable translocations in male mice. *Environ. Mol. Mutagen.* 9, 363–368 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Shipp A.* i in. (2006) Acrylamide: review of toxicity data and dose-response analyses for cancer and non-cancer effects. *Crit. Rev. Toxicol.* 36, 481–608.
- Shiraishi Y.* (1978) Chromosome aberration induced by monomeric acrylamide in bone marrow

- and germ cells of mice. *Mutat. Res.* 57(3), 313–324 [cyt. za: PubMed2013].
- Sobel W.* i in. (1986) Acrylamide cohort mortality study. *Brit. J. Ind. Med.* 43, 785–788 [cyt. za: ACGIH 2005; SCOEL 2011].
- Sofuni T.M.* i in. (1985) Mutagenicity test on organic chemical contaminants in city water and related compounds. II. Chromosome aberration test in cultured mammalian cells. *Eisei Shiken Hok.* 103, 64–75 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Sorgel F.* i in. (2002) Acrylamide: increased concentrations of homemade food and first evidence of its variable absorption from food, variable metabolism and placental and breast milk transfer in humans. *Chemotherapy* 48, 267–274 [cyt. za: SCOEL 2011].
- Sublet V.H.* i in. (1989) Factors associated with reduced fertility and implantation rates in females mated to acrylamide-treated rats. *Toxicology* 55, 53–67 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995; ACGIH 2005].
- Sumner S.C.* i in. (2003) Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. *Toxicol. Sci.* 75, 260–270.
- Swaen G.M.* i in. (2007) Mortality study update of acrylamide workers. *Occup. Environ. Med.* 64, 396–401
- Świdwińska-Gajewska A., Szymczak W.* (2012) Akrylamid [W:] Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynn timerakotwórczych 1(30), 5–40.
- Takahashi M.* i in. (2009) Limited lactational transfer of acrylamide to rat offspring on maternal oral administration during the gestation and lactation periods. *Arch. Toxicol.* 83, 785–793.
- Takahashi M.* i in. (2011) Life stage-related differences in susceptibility to acrylamide-induced neural and testicular toxicity. *Arch. Toxicol.* 85(9), 1109–1120.
- Toxicological Profile for Acrylamide (2009) US Department of Health and Human Services, Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Tripathy N.* i in. (1991) Acrylamide is genotoxic to the somatic and germ cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 259, 21–27 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Tsuda H.* i in. (1993) Acrylamide; induction of DNA damage, chromosomal aberrations and cell transformation without gene mutations. *Mutagenesis* 8, 23–29 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Tyl R.W.* i in. (2000a) Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking water. *Reprod. Toxicol.* 14, 385–401.
- Tyl R.W.* i in. (2000b) Relationship between acrylamide reproductive and neurotoxicity in male rats. *Reprod. Toxicol.* 14, 147–157.
- Tyl R.W., Friedman M.A.* (2003) Effects of acrylamide on rodent reproductive performance. *Reprod. Toxicol.* 17, 1–13.
- Vesper H.W.* i in. (2008) Cross-sectional study on acrylamide haemoglobin adducts in subpopulations from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *J. Agric. Food Chem.* 56(15), 6046–6053.
- Vikstrom A.C.* i in. (2010) Alcohol influence on acrylamide to glycidamide metabolism assessed with hemoglobin-adducts and questionnaire data. *Food Chem. Toxicol.* 48, 820–824.
- von Tunglen L.S.* i in. (2009) DNA adduct formation and induction of micronuclei and mutations in B6C3F1/Tk mice treated neonatally with acrylamide or glycidamide. *Int. J. Cancer* 124, 2006–2015.
- von Tunglen L.S.* i in. (2012) Tumorigenicity of acrylamide and its metabolite glycidamide in the neonatal mouse bioassay. *Int. J. Cancer* 131, 2008–2015.
- Wang H.* i in. (2010) Reproductive toxicity of acrylamide-treated male rats. *Reprod. Toxicol.* 29, 225–230.
- Wilson K.M.* i in. (2009a) Acrylamide exposure measured by food frequency questionnaire and hemoglobin adduct levels and prostate cancer risk of the prostate in Sweden study. *Int. J. Cancer* 124(10), 2384–2390.
- Wilson K.M.* i in. (2009b) Dietary acrylamide intake and risk of premenopausal breast cancer. *Am. J. Epidemiol.* 169(8), 954–961.
- Wilson K.M.* i in. (2010) A prospective study on dietary acrylamide intake and the risk for breast, endometrial and ovarian cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 19(10), 2503–2515.
- Wilson K.M.* i in. (2012) Dietary acrylamide and

- risk of prostate cancer. *Int. J. Cancer* 131, 479–487.
- Wise L.D.* i in. (1995) Developmental neurotoxicity evaluation of acrylamide in Sprague-Dawley rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 17(2), 189–198.
- Working P.* i in. (1987) Comparison of the dominant lethal effects of acrylonitrile and acrylamide in male Fischer 344 rats. *Mutagenesis* 2, 215–220 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Xiao Y., Tate A.* (1994) Increased frequencies of micronuclei in early spermatid of rats following exposure of young primary spermatocytes to acrylamide. *Mutat. Res.* 309, 245–254 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Yener Y., Dikmenli M.* (2009) Increased micronucleus frequency in rat bone marrow after acrylamide treatment. *Food Chem. Toxicol.* 47(8), 2120–2123.
- Yousef M.I., El-Demerdash F.M.* (2006) Acrylamide-induced oxidative stress and biochemical perturbations in rats. *Toxicology* 219, 133–141.
- Zeiger E.* i in. (1987) *Salmonella* mutagenicity tests. III. Results from testing of 255 chemicals. *Environ. Mutagen. (suppl 9)*, 1–110 [cyt. za: *Dearfield* i in. 1995].
- Zeiger E.* i in. (2009) Investigation of the low-dose response in the in vivo induction of micronuclei and adducts by acrylamide. *Toxicol. Sci.* 107(1), 247–257.
- Zenick H.* i in. (1986) Reproductive toxicity associated with acrylamide treatment in male and female rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 17(4), 457–472 [cyt. za: PubMed 2013].
- Zhang X.* i in. (2009) Protective effect of hydroxytyrosol against acrylamide-induced cytotoxicity and DNA damage in HepG2 cells. *Mutat. Res.* 664, 64–68.