

2-Naftyloamina i jej sole – w przeliczeniu na 2-naftyloaminę

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

2-Naphthylamine and its salts – calculated as 2-naphthylamine

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr inż. EWELINA CZUBACKA

<https://orcid.org/0000-0002-6158-536X>

prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK

<https://orcid.org/0000-0002-6371-1120>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, Łódź

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź

NDS 0,003 mg/m³

NDSch nie ustalono

NDSP nie ustalono

DSB nie ustalono

Carc. 1A substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1A (wykazuje potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi)

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.06.2019 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 16.12.2019 r.

Streszczenie

2-Naftyloamina (2-NA) występuje w postaci bezbarwnych kryształów o słabym, aromatycznym zapachu, które różowieją pod wpływem światła. Substancja nie występuje naturalnie w przyrodzie. Obecnie produkcja 2-naftyloaminy dla zastosowań przemysłowych jest prawnie zakazana w państwach Unii Europejskiej. W przeszłości substancję wykorzystywano do wytwarzania barwników azowych, jako przeciwutleniacz w przemyśle gumowym oraz w wytwórniach kabli. Obecnie jest stosowana w niewielkich ilościach głównie w laboratoriach badawczych.

Narażonych na 2-naftyloaminę i jej sole w zakładach pracy w Polsce w 2017 r. według Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym było 208 osób, przy czym były to praktycznie tylko osoby pracujące w: laboratoriach wyższych uczelni, instytutach, inspekcjach, urzędach kontrolnych, jak również w laboratoriach zakładów farmaceutycznych i zakładu produkującego farby.

¹ Wartość NDS 2-naftyloaminy została w dniu 16.12.2019 r. przyjęta na 94. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (wniosek nr 110) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Zgodnie z załącznikiem XVII do rozporządzenia REACH stosowanie 2-naftyloaminy podlega następującym ograniczeniom: nie może być ona wprowadzana do obrotu ani stosowana jako substancja lub w mieszaninach o stężeniach większych niż 0,1% masowo.

Przy narażeniu zawodowym na 2-naftyloaminę i jej sole większe znaczenie ma oddziaływanie na drogi oddechowe oraz skórę niż wchłanianie z przewodu pokarmowego. Większość wchłoniętej dawki 2-naftyloaminy jest wydalana głównie z moczem.

Mediany dawek lub stężeń śmiertelnych 2-naftyloaminy, które uzyskano w badaniach na zwierzętach doświadczalnych, wskazują, że jest to substancja szkodliwa po połknięciu. Główne objawy zatrucia ostrego to zaczerwienienie spojówek, łzawienie oczu, sinoniebieskie zabarwienie błon śluzowych, paznokci i skóry, ból i zawroty głowy oraz duszności.

Na podstawie wyników badań dostępnych w piśmiennictwie do skutków działania toksycznego 2-naftyloaminy w warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego można zaliczyć kontaktowe zapalenie skóry, przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego oraz raki pęcherza moczowego.

2-Naftyloamina i jej sole to przede wszystkim związki o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi. W 1974 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) uznała 2-naftyloaminę za czynnik rakotwórczy dla ludzi (grupa 1.) na podstawie wystarczających dowodów działania rakotwórczego na ludzi. Zgodnie z rozporządzeniem CLP 2-naftyloaminę i jej sole klasyfikuje się jako substancje rakotwórcze kategorii zagrożenia 1A z przypisanym kodem zwrotu wskazującym rodzaj zagrożenia H350 (Może powodować raka) oraz jako substancje o toksyczności ostrej kategorii zagrożenia 4 z przypisanym kodem zwrotu wskazującym rodzaj zagrożenia H302 (Działa szkodliwie po połknięciu).

W Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla 2-naftyloaminy ustalono na poziomie 0 mg/m³. Spośród pozostałych państw Unii Europejskiej jedynie Francja ma wyznaczoną wartość dopuszczalną na poziomie 0,005 mg/m³, a Węgry i Włochy wartość chwilową na poziomie odpowiednio 0,005 mg/m³ i 0,001 mg/m³.

Przyjmując współczynnik Slope Factor (współczynnik kierunkowy prostej dawka-odpowieź) dla człowieka opublikowany przez California EPA i biorąc pod uwagę wartość akceptowanego ryzyka 10⁻⁴ dla wystąpienia dodatkowych przypadków raka pęcherza moczowego, zaproponowano wartość NDS dla 2-naftyloaminy i jej soli na poziomie 0,003 mg/m³.

Zaleca się oznakowanie substancji jako „Carc. 1A”, co oznacza substancję rakotwórczą kategorii zagrożenia 1A (substancja wykazuje potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi).

Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: 2-naftyloamina, NDS, dopuszczalny poziom narażenia zawodowego, toksyczność, narażenie zawodowe, kancerogen, rak pęcherza moczowego, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

2-Naphthylamine (2-NA) occurs in a form of colourless crystals with a weak, aromatic odour, which turn pink under the influence of light. The substance does not occur naturally in nature. The production of the 2-naphthylamine on an industrial scale is now banned in the UE. In the past this substance was used in the production of azo dyes, as an antioxidant in the rubber industry and in cable factories. 2-Naphthylamine is used in small amounts mainly in research laboratories. According to the data from the Polish Registry on Exposure to Chemicals, Their Mixtures, Factors or Technological Processes on Carcinogenic or Mutagenic Effects, 208 workers working in university laboratories, institutes, inspections, control offices as well as in laboratories of pharmaceutical and paint production plant were exposed to 2-NA and its salts in Poland in 2017. According to Annex XVII of REACH Regulation, 2-naphthylamine and its salts shall not be placed on the market, or used, as substances or in mixtures in concentrations greater than 0,1 % by weight. In occupational exposure to 2-naphthylamine and its salts, respiratory tract and skin are more important than gastrointestinal absorption. Most of the absorbed dose of 2-naphthylamine is mainly excreted in the urine. Median doses or lethal concentrations of 2-naphthylamine that were obtained in experimental animal studies indicate that it is harmful if swallowed. The main symptoms of acute intoxication are conjunctival redness, watery eyes, blue mucosa, nails, skin, pain and dizziness, shortness of breath. Based on the results of studies available in the literature, the effects of 2-naphthylamine under subchronic and chronic exposure may include contact dermatitis, chronic cystitis and bladder cancers. 2-Naphthylamine and its salts are compounds with proven carcinogenic humans. In 1974, The International Agency for Research on Cancer recognized 2-naphthylamine as a human carcinogen (group 1) based on sufficient evidence of a carcinogenic effect on humans. According to the CLP Regulation, 2-naphthylamine and its salts are classified as carcinogenic category 1A substances with the assigned hazard code H350 (May cause cancer) and as acute toxicity category 4 with the hazard code H302 assigned (Harmful if swallowed). In Poland, MAC (Maximum Admissible Concentration) value for 2-naphthylamine was set at 0 mg/m³. In other

EU countries, only France has set a MAC value of 0.005 mg/m³ while Hungary and Italy have a short-term value of 0.005 mg/m³ and 0.001 mg/m³, respectively. Taking the Slope Factor for humans published by the California EPA and taking into account the accepted risk value of 10⁻⁴ for the occurrence of additional cases for bladder cancer, the MAC value for 2-naphthylamine and its salts is proposed to be 0.003 mg/m³. The letters "Carc. 1A" should be used – the substance has carcinogenic potential for humans. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

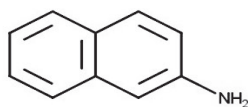
Key words: 2-naphthylamine, OEL, MAC, toxicity, occupational exposure, carcinogen, bladder cancer, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 2-naftyloaminy (ECHA 2019; HSDB 2019):

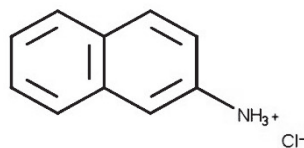
- wzór sumaryczny C₁₀H₉N
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna 2-naftyloamina
- numer CAS 91-59-8
- numer indeksowy 612-022-00-3
- numer WE 202-080-4
- synonimy: beta-naftyloamina;
β-naftyloamina;
2-aminonaftalen;
β-aminonaftalen;
orto-aminonaftalen;
BNA; 2-NA.

Ogólna charakterystyka chlorku 2-naftyloammonium (ECHA 2019; HSDB 2019):

- wzór sumaryczny C₁₀H₁₀ClN
- wzór strukturalny

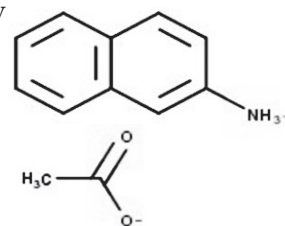


- nazwa chemiczna chlorek 2-naftyloammonium
- numer CAS 612-52-2
- numer indeksowy 612-071-00-0
- numer WE 210-313-6
- synonimy: chlorowodorek beta-naftyloaminy;
chlorowodorek

2-aminonaftalenu;
chlorowodorek
2-naftalenoaminy;
chlorek naftalen-
-2-amoniowy.

Ogólna charakterystyka octanu 2-naftyloammonium (ECHA 2019; HSDB 2019):

- wzór sumaryczny C₁₂H₁₃NO₂
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna octan 2-naftyloammonium
- numer CAS 553-00-4
- numer indeksowy 612-071-00-0
- numer WE 209-030-0
- synonimy octan naftalen-
-2-amoniowy.

Klasyfikację 2-naftyloaminy i jej soli zgodną z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającym i uchylającym dyrektywę 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającym rozporządzenie WE nr 1907/2006 (tabela 3. załącznika VI), (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r., s. 1), przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Informacje dotyczące właściwości fizykochemicznych 2-naftyloaminy i jej soli zamieszczono w tabeli 2. Nie znaleziono danych dotyczących octanu 2-naftyloammonium.

Tabela 1.

Klasyfikacja i oznakowanie 2-naftyloaminy i jej soli

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
2-Naftyloamina	Carc. 1A Acute Tox. 4 Aquatic Chronic 2	H350 H302 H411	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350 H302 H411	Carc. 1A; H350: C ≥ 0,01%	A
Sole 2-naftyloaminy (chlorek 2-naftyloammonium, octan 2-naftyloammonium)	Carc. 1A Acute Tox. 4 Aquatic Chronic 2	H350 H302 H411	GHS08 GHS07 GHS09 Dgr	H350 H302 H411		

Objaśnienia:

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

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra, kategoria zagrożeń 4.

Aquatic Chronic 2 – zagrożenie długotrwałe dla środowiska wodnego, kategoria zagrożeń 2.

H350 – może powodować raka.

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

H411 – działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

A – bez uszczerbku dla art. 17 ust. 2 nazwa substancji musi występować na etykiecie w postaci jednego z oznaczeń podanych w części 3. W części 3 używa się czasem ogólnego opisu, np. „związki ...” lub „sole...”. W tym przypadku dostawca jest zobowiązany do podania na etykiecie prawidłowej nazwy przy uwzględnieniu sekcji 1.1.1.4.



Rakotwórczość (GHS08)



Niebezpieczne dla środowiska (GHS09)



Hasło ostrzegawcze: „Niebezpieczeństwo”

Rys. 1. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Tabela 2.

Właściwości fizykochemiczne 2-naftyloaminy i jej soli (ChemSrc 2018; HSDB 2019; MOLBASE 2020; NTP 2016)

Właściwości fizykochemiczne	2-Naftyloamina	Chlorek 2-naftyloammonium	Octan 2-naftyloammonium
Postać, wygląd i zapach	bezbarwne (różowieje pod wpływem światła) ciało stałe o słabym, aromatycznym zapachu	bd.	bd.
Masa cząsteczkowa	143,18	179,65	203,24
Temperatura topnienia	110,2 ÷ 113 °C	254 °C	bd.
Temperatura wrzenia	306 °C	307,5 °C	bd.
Prężność par:			
– w temp. 25 °C	0,034 hPa	bd.	bd.
– w temp. 20 °C	0,007 hPa		
Gęstość par (powietrze = 1)	4,95	bd.	bd.
Gęstość	1,061 g/cm ³	1,41 g/cm ³	bd.
Rozpuszczalność w wodzie	0,00640 g/l (w 18 °C)	bd.	bd.
Rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach	rozpuszcza się w gorącej wodzie, alkoholu etylowym, eterze etylowym	bd.	bd.
Temperatura zapłonu	109 °C	157,1 °C	bd.
Współczynnik podziału oktanol-woda jako log Kow	2,28	bd.	bd.

Objaśnienie:

bd. – brak danych.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie w środowisku życia oraz zawodowe

2-Nafityloamina nie występuje w przyrodzie w stanie naturalnym i obecnie nie jest produkowana na skalę przemysłową. W przeszłości produkowano ją w Stanach Zjednoczonych (1920-1970). W 1955 r. wyprodukowano 581 000 kg tej substancji (ostatni rok, dla którego udało się pozyskać dane dotyczące wielkości produkcji), (IARC 2010). Unia Europejska zabroniła produkcji związku z powodu jego udowodnionego działania rakotwórczego w 1998 r. (Komisja Europejska 1998). Wcześniej taki zakaz zaczął obowiązywać we Włoszech w 1960 r., w Wielkiej Brytanii w 1952 r., a w Szwajcarii już w 1938 r. Produkcja i stosowanie barwników zawierających 2-naftyloaminę zostały zakazane w Japonii w 1972 r. (Olfert i in. 2006). W Stanach Zjednoczonych 2-naftyloamina jest uznawana za kancerogen i jej stosowanie prawnie normuje Amerykańska Agencja Bezpieczeństwa i Zdrowia w Pracy (EU OSHA), w związku z czym narażenie podlega ścisłej kontroli (NIOSH 2011). Jeszcze w 2009 r. w USA 2-naftyloamina była dostępna od 10 dostawców, ale od 1967 r. nie importowano jej w znaczących ilościach (łączny import do USA wynosił wtedy 17 400 kg), (NTP 2016).

2-Nafityloaminę stosowano jako substancję pośrednią w produkcji barwników, jako przeciwutleniacz w przemyśle gumowym, a także w produkcji 2-chloronaftalenu (IARC 2012). Do dnia dzisiejszego w laboratoriach analitycznych wykorzystuje się niewielkie ilości 2-naftyloaminy do kontroli ścieków, analizy wody i oznaczeń oksytocynazy, a także do badań nad rakiem (IARC 2012; HSDB 2019).

W Polsce stężenie tego związku na stanowiskach pracy zbadano podczas produkcji *N*-fenylo-2-naftyloaminy. Stwierdzono obecność 2-naftyloaminy w zakresie stężeń $0,0003 \div 0,0024 \text{ mg/m}^3$ (Gromiec, Wróblewska 1988). Substancja powstawała również w procesie pirolizy materiału organicznego zawierającego węgiel, wodór i azot w koksowniach, gdzie w powietrzu jej stężenie wynosiło $0,0003 \text{ mg/m}^3$ (Schulte i in. 1988).

W 2009 r. na mocy rozporządzenia Komisji (WE) nr 552/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r. zmieniającego rozporządzenie REACH w odniesieniu do załącznika XVII (Dz. Urz. UE L 164 z 26.06.2009) 2-naftyloamina została umieszczona w załączniku XVII do rozporządzenia REACH, czyli w wykazie substancji podlegających procedurze ograniczeń (nie może być wpro-

dzana do obrotu ani stosowana jako substancja lub w mieszaninach w stężeniach większych niż 0,1% masowo). Objęcie 2-naftyloaminy procedurą ograniczeń wynika z jej potwierdzonego działania rakotwórczego na ludzi. Ponadto opakowania zawierające tę substancję muszą być opatrzone widocznym, czytelnym i nieusuwalnym napisem o treści: „Produkt przeznaczony wyłącznie do użytku zawodowego”. Przepis ten nie ma zastosowania do określonych produktów leczniczych lub weterynaryjnych, produktów kosmetycznych, paliw i produktów ropopochodnych oraz farb przeznaczonych dla artystów.

W przeszłości zawodowe narażenie na 2-naftyloaminę występowało głównie przy produkcji barwników azowych. Obecnie pracownicy są narażeni na dymy zawierające 2-naftyloaminę powstającą wskutek pirolizy (dymy odlewnicze, dym papierosowy, dymy powstające w trakcie podgrzewania olejów spożywczych), a także podczas pracy z nitrowymi wielopierścieniowymi węglowodorami aromatycznymi, które są metabolizowane do 2-naftyloaminy (IARC 2010). Narażenie może również wystąpić w kontakcie z produktami, w których 2-naftyloamina występuje jako zanieczyszczenie (niektóre składniki gumy).

Z danych zawartych w bazie CAREX, zawierającej informacje związane z narażeniem na kancerogeny i substancje, które podejrzewano o działanie rakotwórcze, zebranych w Unii Europejskiej w latach 1990-1993, wynika, że w tym czasie zgłoszono przypadki 2 050 pracowników narażonych na 2-naftyloaminę (CAREX 1999). Według danych ankietowych uzyskanych przez Krajowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy Stanów Zjednoczonych 275 pracowników (w tym 265 kobiet) było potencjalnie narażonych na 2-naftyloaminę w latach 1981-1983 (NIOSH 1990). Kolejne dane pochodzą z fabryki barwników w Moskwie. Stężenie 2-naftyloaminy w próbkach powietrza pobranych w pomieszczeniach fabryki w latach 1939-1948 wahało się w granicach $1 \div 3 \text{ mg/m}^3$ (Bulbulyan i in. 1995).

W badaniu przeprowadzonym w duńskich odlewniach żelaza zmierzono stężenia wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (WWA) w powietrzu w stosunku do 2-naftyloaminy (jako prawdopodobnego markera narażenia na 2-nitronaftalen) w moczu pracowników (Hansen i in. 1994). Zaobserwowano większe stężenie 2-naftyloaminy w moczu pracowników pracujących w naraże-

niu na WWA w stosunku do grupy kontrolnej. Największe stężenie zanotowano jednak u pracowników wykończeniowych i obsługujących ręczne frezarki oraz kierowców ciężarówek. Wyniki te można tłumaczyć obecnością 2-nitro-naftalenu (który jest metabolizowany do 2-naftyloaminy) oraz amin aromatycznych (Hansen i in. 1994). Oszacowano, że maksymalnie 1% pobranej *N*-fenylo-2-naftyloaminy może zostać przekształcony w rakotwórczą 2-naftyloaminę (Weiss i in. 2007).

Tabela 3.

Narażenie na 2-naftyloaminę i jej sole w zakładach pracy w Polsce w 2017 roku (wg CZYNAK)

Nazwa związku	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba mężczyzn narażonych	Liczba kobiet narażonych	Liczba kobiet < 45 lat	Liczba osób narażonych łącznie
2-Naftyloamina	8	15	34	167	116	201
Sole 2-naftyloaminy	2	4	1	6	2	7

Narażenie na 2-naftyloaminę możliwe jest nie tylko w środowisku zawodowym, ale również w środowisku życia na skutek ekspozycji na dym tytoniowy lub inne dymy zawierające 2-naftyloaminę, a także w kontakcie z barwnikami i farbami do włosów.

Badania przeprowadzone na ośmiu różnych markach papierosów dostępnych w Stanach Zjednoczonych wykazały, że główny strumień dymu tytoniowego zawierał 2-naftyloaminę w ilości 1,47 ÷ 14,06 ng/papieros (Stabbert i in. 2003). Nieco inne wartości przedstawiono w monografii IARC,

Narażonych na 2-naftyloaminę i jej sole w zakładach pracy w Polsce w 2017 r. według Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym było 208 osób, przy czym były to głównie osoby pracujące w laboratoriach wyższych uczelni, instytutach, inspekcjach, urzędach kontrolnych, jak również w laboratoriach zakładów farmaceutycznych i zakładu produkującego farby (tab. 3.).

w której podano, że w głównym strumieniu dymu tytoniowego 2-naftyloamina może się znajdować w ilości 1 ÷ 22 ng/papieros, a w strumieniu bocznym aż w 113,5 ÷ 171,6 ng/papieros (IARC 2004).

2-Naftyloamina została również wykryta w dymach wydobywających się w procesie grzania tłuszczów i olejów spożywczych. Największe stężenie 2-naftyloaminy obserwowano w dymach rafinowanego smalcu (48,3 µg/m³), mniejsze w oleju roślinnym (31,9 µg/m³), a najmniejsze w oleju słonecznikowym (31,5 µg/m³), (Chiang i in. 1999).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

Ostre zatrucie 2-naftyloaminą u ludzi skutkowało: wystąpieniem methemoglobinemii, niedotlenieniem mózgu i innych narządów oraz krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego – brak danych dotyczących drogi narażenia i poziomów stężeń. Do objawów ostrego zatrucia zalicza się również: osłabienie, zawroty głowy, sine zabarwienie skóry i błon śluzowych, uczucie euforii, bolesne oddawanie moczu oraz duszność, która może wystąpić nawet po kilku godzinach od ustania narażenia. Dodatkowo pył 2-naftyloaminy może powodować podrażnienie skóry i oczu (HSDB 2019; Pohanish 2017).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W badaniu działania uczulającego 2-naftyloaminy na ludzi obserwowano przewlekłe kontaktowe zapalenie skóry. Stwierdzono również utrudnione i bolesne oddawanie moczu oraz krwi w moczu (CIOP-PIB 2020; Patnaik 2007).

Badania epidemiologiczne

Wyniki badań epidemiologicznych opublikowano w rozdziale „Działanie rakotwórcze na ludzi” oraz „Działanie łączne”.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Mediany dawek śmiertelnych 2-naftyloaminy, które uzyskiwano w badaniach doświadczalnych na zwierzętach, wskazują, że 2-naftyloamina jest substancją szkodliwą po połknięciu. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć wartości LD_{50} dla dwóch dróg narażenia: dożołądkowej i dootrzewnowej. Wartość mediany dawek śmiertelnych dla szczura po narażeniu dożołądkowym wynosi 727 mg/kg mc., a dla myszy po narażeniu dootrzewnowym – 200 mg/kg mc. (Prehled Prumyslove Toxikologie 1986; GESTIS 2019). Skutki działania toksycznego związku nie zostały szczegółowo opisane poza tym, że podano wartość LD_{50} (Drug Future 2019). Wartość LD_0 (dawka, przy której oczekuje się zgonu 0% populacji) dla psów po podaniu *per os* wynosiła 500 mg/kg mc.,

a po podaniu dawki 200 mg/kg mc. zgłębnikiem do żołądka obserwowano wystąpienie objawów methemoglobinemii (Patty's 1981).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W wyniku przewlekłego, powtarzanego podawania szczurom zgłębnikiem do żołądka 2-naftyloaminy we wzrastających dawkach (0,3 ÷ 100 mg/zwierzę/dzień) przez 5 dni w tygodniu przez 52 tygodnie u zwierząt, które padły w czasie badania, obserwowano: zaburzenia w przyroście masy ciała, objawy zapalenia żołądka, krwotoki z przewodu pokarmowego, odbarwienie nerek i wątroby, powiększenie wątroby, krwawienia w jelitach oraz osady w pęcherzu moczowym (Hadidian i in. 1968).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Zgodnie z obowiązującą obecnie w UE klasyfikacją substancji chemicznych 2-naftyloamina nie jest uznawana za substancję mutagenną, jednakże może być zaliczona do grupy promutagenów, czyli czynników, które wykazują działanie genotoksyczne po metabolicznej aktywacji.

Na podstawie większości wyników badań opisanych w dostępnym piśmiennictwie stwierdzono, że w reakcji DNA z *N*-hydroksy-2-naftyloaminą w warunkach *in vitro* w pH 5.0 tworzą się 3 addukty (Beland i in. 1983; Beland, Kadlubar 1985). Pierwszy z nich został scharakteryzowany jako pochodna *N*-(deoksyguanozyn-8-yl)-2-naftyloamina, tworząca się w największej ilości, a następne jako 1-(deoksyguanozyn-*N*²-yl)-2-naftyloamina oraz 1-(deoksyadenozyn-*N*⁶-yl)-2-naftyloamina. Te same addukty znaleziono w tkankach nabłonka komórek moczowych oraz wątroby u psów już po 2 dniach od podania dożołądkowego 2-naftyloaminy (Beland, Kadlubar 1985).

Badania opisane w dostępnym piśmiennictwie wykazały słabe działanie mutagenne 2-naftyloaminy zarówno w testach przeprowadzonych

w warunkach *in vitro* na bakteriach, jak i na wybranych komórkach ssaków (tab. 4.). W testach w warunkach *in vivo* 2-naftyloamina dała wynik dodatni w badaniu na *Drosophila melanogaster*, ale część testów mikrojądrowych dała niejednoznaczne wyniki (Bruce, Heddle 1979; Salamone i in. 1981; Trzos i in. 1978; Tsuchimoto, Matter 1981). Dodatkowo wyniki uzyskano, otrzymując istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania komórek z mikrojądrami u zwierząt (Mirkova, Ashby 1988; Le Curieux i in. 1992; Mirkova 1990; Suzuki i in. 1993), a także u ludzi (Mirkova i in. 1995). 2-Nafityloamina indukowała fragmentację DNA w wątrobie gryzoni w badaniach w warunkach *in vivo* (Parodi i in. 1981) oraz uszkodzenie DNA u bakterii *Escherichia coli* PQ37 (Le Curieux i in. 1993).

Dodatkowo wyniki uzyskano także w teście u myszy (Chauhan i in. 1983), jak również w przypadku mutacji genowych i rekombinacji u drożdży i roślin (IARC 1987). Ponadto 2-naftyloamina indukowała nieplanową syntezę DNA w ludzkich komórkach (IARC 1987), a także pęknięcia pojedynczych nici DNA w hepatocytach szczura i DNA przysadki cieląt w badaniach

Tabela 4.
Działanie mutagenne 2-naftyloaminy

Rodzaj testu	Dawka	Wynik		Piśmiennictwo
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej	
Testy w warunkach <i>in vitro</i> (bakterie)				
<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA1538, TA1537, TA1535, TA100, TA98) mutacje powrotne	bd.	+	bd.	Duverger-Van-Bogaert i in. 1991; Pogodina 1984; Raineri i in. 1986; Sarkar i in. 1992; Takahashi i in. 1987; Wagner i in. 1994
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100 mutacje powrotne	5 ÷ 50 µg/plytka	+	bd.	Phillipson, Ioannides 1983
	2,5 ÷ 10 µg/ plytka			Baker i in. 1980
	20 ÷ 80 µg/plytka			Oglesby i in. 1983
<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA100, TA102, TA98) mutacje powrotne	bd.	+	bd.	Le Curieux i in. 1993
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535 mutacje powrotne	10 ÷ 50 µg/ plytka	+	bd.	Bock-Hennig i in. 1982
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98 mutacje powrotne	20 µg/plytka	+	bd.	Hix i in. 1983
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TAMix (7001- 7006) mutacje powrotne	4 ÷ 5000 µg/ml	+	bd.	Flückiger-Isler i in. 2004
<i>Salmonella</i> Typhimurium NM2009 mutacje powrotne	5 µM	-	bd.	Shimada i in. 1996
<i>Salmonella</i> Typhimurium mutacje powrotne	do 100 µM	-	bd.	Oda i in. 2001
<i>Salmonella</i> Typhimurium NM6001, NM6002 NM6000 mutacje powrotne	≥ 1 µM	+	bd.	Oda 2004
		-		
<i>Salmonella</i> Typhimurium mutacje powrotne	10 µg/plytka	+	bd.	Verschueren 1983
<i>Salmonella</i> Typhimurium NM2009 mutacje powrotne	10 µM	+	bd.	Imaoka i in. 1997
<i>Escherichia coli</i> (uvrB- /rec-; uvrA+ /rec+) mutacje powrotne	bd.	+	+	Hellmér, Bolcsfoldi 1992a
Testy w warunkach <i>in vitro</i> (komórki ssaków)				
Komórki jajnika chomika chińskiego mutacje powrotne	50 ÷ 100 µg/ml	+	+	Gupta, Singh 1982
Komórki jajnika chomika chińskiego mutacje powrotne	20 µg/ml	-	bd.	Oglesby i in. 1983
Komórki zarodka chomika chińskiego test transformacji komórkowej	bd.	+	bd.	IARC 1987; McCarvill i in. 1990
Testy w warunkach <i>in vivo</i>				
<i>Drosophila melanogaster</i> rekombinacje mitotyczne	bd.		+	Vogel i in. 1991; Vogel, Nivard 1993

Objaśnienia:

(-) – wynik negatywny.

(+) – wynik pozytywny.

bd. – brak danych.

w warunkach *in vitro* (Adams i in. 1996; Chauhan i in. 1983). W treści gospodarza pośredniego w warunkach *in vivo*, w którym komórki bakterii *Escherichia coli* K-12 uvrB/recA zostały zaimplantowane dożylnie myszom, a 2-naftyloaminę podano dootrzewnowo (dawki: 67 mg/kg mc.; 200 mg/kg mc.), również uzyskano dodatni wynik (Hellmér i in. 1992b).

2-Naftyloamina indukowała także zwiększenie częstości aberracji chromosomowych i wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach ludzkich i zwierzęcych w badaniach w warunkach *in vitro* i *in vivo* (Górecka-Turska i in. 1983; IARC 1987) oraz tworzenie adduktów z DNA w komórkach pęcherza i wątroby psów w badaniach w warunkach *in vivo* (Kadlubar 1981).

Metabolit 2-naftyloaminy, czyli *N*-hydroksy-2-naftyloamina, również powodował pęknięcia pojedynczych nici DNA w hodowli skóry człowieka i fibroblastów płuc (Kaneko i in. 1984; 1985).

Działanie rakotwórcze na ludzi

Jedno z pierwszych badań, w których przyjrano się przypadkom zachorowań na raka pęcherza moczowego wśród pracowników pracujących w narażeniu na 2-naftyloaminę, prowadzili Case i in. (1954). Dokonali oni przeglądu 341 przypadków raka pęcherza moczowego na sumaryczne 455 przypadków tego raka, które wystąpiły u pracowników brytyjskiego przemysłu chemicznego. Rak pęcherza stanowił przyczynę 26 zgonów, przy czym spodziewano się jedynie 0,3 z ogólnej populacji mężczyzn w Anglii i Walii ($p < 0,001$). Średni okres latencji wynosił 16 lat. Na podstawie badania wyciągnięto wniosek, że prawdopodobieństwo wystąpienia raka pęcherza u osób narażonych na 2-naftyloaminę było około 60 razy większe niż w populacji generalnej, na benzydynę 19 razy większe niż w populacji generalnej, a na 1-naftyloaminę 16 razy większe niż w populacji generalnej.

Veys i in. (1969; 2004) przeprowadzili badania kohorty pracowników (mężczyźni) zatrudnionych w brytyjskim przemyśle gumowym, ze szczególnym uwzględnieniem zachorowalności na raka pęcherza moczowego i śmiertelności nim spowodowanej. 2 090 osób było prawdopodobnie narażonych na 2-naftyloaminę w latach 1945-1949, podczas gdy 3 038 pracowników, którzy rozpoczęli swoją pracę po 1950 r., nie było narażonych na 2-naftyloaminę.

W pierwszej grupie rozpatrywanej pod względem zachorowalności zdiagnozowano 58 przypadków raka pęcherza wobec 33,9 przypadków spodziewanych na podstawie krajowego standaryzowanego współczynnika zachorowalności (SIR = 1,7; 95% CI, 1,3-2,2). W drugiej grupie obserwowano 39 przypadków wobec spodziewanych 38,3 (SIR = 1,0; 95% CI, 0,7-1,4). Dane dotyczące śmiertelności pochodzące z tej kohorty nie wykazały zwiększonego ryzyka (SIR = 1,0; 95% CI, 0,6-1,6). W 16 przypadkach na 46 rak pęcherza stwierdzono jako główną przyczynę zgonu.

Masuda i Hoffmann (1969) zaobserwowali, że u osób narażonych na 2-naftyloaminę zdecydowanie przeważają nowotwory pęcherza moczowego, które dzielą się na brodawczaki i raki. Ponadto w układzie moczowo-płciowym mogą wystąpić nowotwory nerek i prostaty. W badaniach osób zawodowo narażonych na 2-naftyloaminę zauważono również zwiększenie zachorowalności na nowotwory zlokalizowane w układzie pokarmowym (przetyk) i oddechowym (płuca, oskrzela, tchawica) oraz otrzewnej.

Szeszenia-Dąbrowska i in. (1991) przeprowadzili badania kohorty składającej się z 6 978 mężczyzn zatrudnionych w latach 1945-1973 przez co najmniej 3 miesiące w przemyśle gumowym w Polsce. Badania prowadzono do końca w 1985 r. Badani pracownicy zajmowali się głównie produkcją obuwia gumowego. Zarejestrowano 299 zgonów spowodowanych wystąpieniem raka (standaryzowany współczynnik umieralności SMR = 112,7; 95% CI, 100,6-126,2). Zachorowanie na raka pęcherza było znacznie większe w latach, w których stosowano 2-naftyloaminę (6 zgonów; SMR = 276,2; 95% CI, 1,24-6,14).

Naito i in. (1995) przez prawie 40 lat obserwowali kohortę, w której skład weszło 422 pracowników fabryki barwników obszaru miejskiego w Japonii. Standaryzowany współczynnik umieralności dla raka pęcherza moczowego wywołanego narażeniem na 2-naftyloaminę wynosił 48,4 (3 zgony; 95% CI, 10,0-141,5). Dla pozostałych miejsc (narządów) SMR wynosił 1,9 (9 zgonów; 95% CI, 0,9-3,7) przy produkcji 2-naftyloaminy i 0,4 (2 zgony; 95% CI, 0,1-1,4) w przypadku stosowania 2-naftyloaminy. Dodatkowo autorzy zaobserwowali, że z dłuższym narażeniem na 2-naftyloaminę wiązała się większa zachorowalność na raka nabłonka pęcherza moczowego.

Cassidy i in. (2003) przeprowadzili badania skринingowe raka pęcherza w kohorcie pracowników (374 mężczyzn, 26 kobiet) Drake Chemical Co. (Pensylwania, USA) narażonych na 2-naftyloaminę w latach 1960-1998. SMR obliczony na podstawie 28 zgonów spowodowanych wszystkimi rodzajami raków wynosił 3,1 (95% CI, 2,05-4,46). W przypadku raka pęcherza SMR wyniósł 16,8 (95% CI, 4,6-43,1) na podstawie 4 zgonów, a SMR równy 3,9 (95% CI, 2,0-6,8) uzyskano dla raka układu oddechowego na podstawie 12 zgonów.

McElvenny i in. (2018) badali kohortę pracowników przemysłu gumowego i kablowego w Wielkiej Brytanii przez 49 lat. Standaryzowany współczynnik umieralności oszacowano dla mężczyzn w wieku powyżej 35 lat w odniesieniu do populacji Anglii i Walii. Dla wszystkich nowotworów złośliwych, nienowotworowych chorób układu oddechowego i chorób układu krążenia SMR był nieznacznie podwyższony, w szczególności dla raka żołądka (SMR = 1,26; 95% CI; 1,18-1,36), płuca (SMR = 1,25; 95% CI, 1,21-1,29) i pęcherza (SMR = 1,16; 95% CI, 1,05-1,28). Warto wspomnieć, że spodziewano się również zgonów spowodowanych białaczką, chłoniakiem nieziarniczym i szpiczakiem mnogim. Ryzyko zachorowania na raka pęcherza zwiększyło się tylko u pracowników narażonych na przeciwutleniacze zawierające 1-naftyloaminę i 2-naftyloaminę.

Na podstawie zebranych wyników badań można wyciągnąć kilka wniosków. Kontakt z 2-naftyloaminą (produkcja, stosowanie) powodował znaczące zwiększenie liczby raków pęcherza moczowego, a co za tym idzie – liczby zgonów w stosunku do spodziewanej liczby zachorowań i liczby zgonów w populacji, która nie była narażona (Case i in. 1954; Masuda, Hoffmann 1969; Rubino i in. 1982; Schulte i in. 1986; Stern i in. 1985; Pira i in. 2010; Veys i in. 1969). Dodatkowo zatrudnienie przy produkcji 2-naftyloaminy stwarzało znacznie większe ryzyko wystąpienia tego raka niż jej stosowanie (np. przy produkcji przeciwutleniaczy i barwników, w przemyśle gumowym), lub kontakt z nią w trakcie wykonywania czynności pomocniczych (Decarli i in. 1985; Rubino i in. 1982; Szeszenia-Dąbrowska i in. 1991). Jednakże należy mieć na uwadze rozbieżność okresów wystąpienia raka pęcherza moczowego spowodowanego narażeniem na 2-naftyloaminę liczonych w latach wartości średnich przy bardzo szerokim zakresie wartości skrajnych,

np.: 16 (2 ÷ 45), (Case i in. 1954), 24,9 (12 ÷ 41), (Rubino i in. 1982), (15 ÷ 20), (Stern i in. 1985), 17,6 (4 ÷ 29), (Veys i in. 1969). Okres ekspozycji na 2-naftyloaminę jest również istotnym czynnikiem mającym wpływ na zwiększenie umieralności (Rubino i in. 1982), a także zwiększającym zachorowalność na raka pęcherza (Schulte i in. 1986). Jednakże Case i in. (1954) w swojej pracy stwierdzili, że liczba lat przepracowanych w narażeniu na 2-naftyloaminę nie miała wpływu na rozwój raka pęcherza u badanych pracowników. Stern i in. (1985) podali przykład 2 przypadków zgonu spowodowanych rakiem pęcherza po 10 i 18 latach, które wystąpiły po krótkiej ekspozycji na 2-naftyloaminę (2 miesiące).

Istnieje zależność między wiekiem pracownika przystępującego do pracy w narażeniu na 2-naftyloaminę, okresem latencji a wiekiem, w którym u pracownika ujawnia się rak pęcherza. Okres latencji był tym dłuższy, im młodsze były osoby rozpoczynające zatrudnienie. Ponadto obserwowano tendencję do skracania się okresu latencji wraz ze zwiększeniem wieku osób przystępujących do pracy (większa podatność starszych ludzi na choroby nowotworowe), (Case i in. 1954; Decarli i in. 1985).

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli 5. można stwierdzić, że wyniki dotychczas przeprowadzonych badań są dostatecznym dowodem działania rakotwórczego 2-naftyloaminy na układ moczowy. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem zaklasyfikowała 2-naftyloaminę jako substancję rakotwórczą kategorii 1. Jednakże działanie rakotwórcze 2-naftyloaminy na inne narządy nie jest jeszcze dostatecznie udokumentowane w badaniach epidemiologicznych.

Metabolity 2-naftyloaminy również poddano badaniu działania rakotwórczego i wykazano, że *N*-hydroksy-2-naftyloamina jest znacznie bardziej aktywna rakotwórczo niż sama 2-naftyloamina. Bezpośredni dowód stanowi badanie przeprowadzone na noworodkach myszy, u których podanie podskórne *N*-hydroksy-2-naftyloaminy spowodowało pojawienie się gruczolaków płuc (Walters 1967). Zachorowalność na gruczolaka po podaniu *N*-hydroksy-2-naftyloaminy była większa niż po podaniu 2-naftyloaminy. Badania przeprowadzone na myszach, szczurach i psach, którym podano dopęcherzowo *N*-hydroksy-2-naftyloaminę, potwierdziły działanie rakotwórcze tego metabolitu 2-naftyloaminy (Bonser i in. 1963; Boyland i in. 1963; IARC 1974).

Tabela 5.

Działanie rakotwórcze 2-naftyloaminy – badania kohortowe (IARC 2012)

Państwo	Liczba badanych	Minimalny okres zatrudnienia	Okres obserwacji	Wyniki, ocena, uwagi	Piśmiennictwo
Wielka Brytania	455 pracowników	bd.	bd.	341 raków pęcherza; 26 zgonów z powodu raka pęcherza (SMR = 86,7)	<i>Case</i> i in. 1954
USA	639 mężczyzn	27 lat	1938-1965	14 raków pęcherza (SMR = 17,7), 5 raków prostaty, 2 raki nerki, 6 raków trzustki, 8 raków płuca (2-naftyloamina i benzydyna)	<i>Mancuso</i> i in. 1967
Wielka Brytania	2 090 mężczyzn	bd.	1945-1949	58 raków pęcherza (SIR = 1,7)	<i>Veys</i> i in. 1969; 2004
Japonia	3 322 pracowników	bd.	1950-1978	244 raki układu moczowo-płciowego, w tym 11 przypadków innych raków (wątroba, przewód żółciowy, jelito grube, płuca, zatoka szczękowa), (2-naftyloamina i benzydyna)	<i>Morinaga</i> i in. 1982
Włochy	906 pracowników	1 rok	1922-1989	49 raków pęcherza (SMR = 30,4) SMR = 142,11 (wytwarzanie 2-naftyloaminy) SMR = 16,7 (wykorzystywanie 2-naftyloaminy i/lub benzydyny) SMR = 150 (produkcja 2-naftyloaminy)	<i>Decarli</i> i in. 1985; <i>Piolatto</i> i in. 1991; <i>Rubino</i> i in. 1982
USA	89 mężczyzn	bd.	1952-1988	17 zgonów spowodowanych rakami, w tym: 3 raki pęcherza (SMR = 12), 2 raki nerki (SMR = 9,52), 2 nowotwory układu nerwowego (SMR = 9,1), (benzydyna i 2-naftyloamina)	<i>Delzell</i> i in. 1989
Japonia	604 pracowników	bd.	1945-1971	8 zgonów spowodowanych rakami, w tym: 2 raki układu moczowego (SMR = 11,76), 2 raki żołądka (SMR = 0,78), 2 raki płuca (SMR = 1,73), (2-naftyloamina i benzydyna)	<i>Morinaga</i> i in. 1990
Polska	6 978 pracowników	3 miesiące	1945-1973	299 zgonów spowodowanych rakiem (SMR = 112,7), 6 zgonów z powodu raka pęcherza (SMR = 276,2)	<i>Szeszenia-Dąbrowska</i> i in. 1991
Rosja	4 581 pracowników (2 409 mężczyzn, 2 172 kobiety)	1 miesiąc	1930-1989	8 raków pęcherza (SIR = 19,5); w przypadku pracowników zatrudnionych przed ukończeniem 20 roku życia SIR = 49,4 (4 przypadki), (2-naftyloamina i benzydyna)	<i>Bulbulyan</i> i in. 1995
Japonia	442 pracowników (437 mężczyzn, 5 kobiet)	bd.	1935-1992	3 zgony spowodowane rakiem pęcherza (SMR = 48,4), 3 zgony spowodowane rakiem dróg moczowych (SMR = 24,4)	<i>Naito</i> i in. 1995

cd. tab. 5.

Państwo	Liczba badanych	Minimalny okres zatrudnienia	Okres obserwacji	Wyniki, ocena, uwagi	Piśmiennictwo
USA	1 384 pracowników	bd.	1940-1992	8 zgonów spowodowanych rakiem pęcherza (SMR = 5,6), 7 zgonów spowodowanych rakiem przełyku (SMR = 2,0), 41 zgonów spowodowanych przez raki płuca (SMR = 1,67), 11 zgonów spowodowanych przez raki prostaty (SMR = 2,1), 21 zgonów spowodowanych rakami układu trawiennego (SMR = 1,06), 1 zgon spowodowany rakiem ust i gardła (SMR = 0,37), (2-naftyloamina i inne aminy aromatyczne)	<i>Axtell</i> i in. 1998; <i>Schulte</i> i in. 1985; 1986; <i>Stern</i> i in. 1985
USA	400 pracowników (374 mężczyzn, 26 kobiet)	bd.	1960-1998	28 zgonów spowodowanych wystąpieniem raków, w tym: 4 zgony spowodowane rakiem pęcherza (SMR = 16,83), 12 zgonów spowodowanych rakiem układu oddechowego (SMR = 3,9)	<i>Cassidy</i> i in. 2003
Włochy	590 pracowników	bd.	1922-2003	56 zgonów spowodowanych rakiem pęcherza (SMR = 16,5), (aminy aromatyczne)	<i>Pira</i> i in. 2010
Polska	17 747 pracowników (11 660 mężczyzn, 6 087 kobiet)	bd.	1950-1995	zwiększona liczba zachorowań na raki i nowotwory wargi, języka, przełyku, żołądka, woreczka żółciowego, trzustki, otrzewnej, chrząstki stawowej, tkanki łącznej, skóry, jąder, prostaty, pęcherza moczowego, nerki, mózgu, chłoniaka Hodgkina, szpiczaka, białaczki (m.in. 2-naftyloamina, 4-aminodifenol, benzydyna, benzen, chlorek winylu, azbest, styren, akrylonitryl, N-fenyl-2-naftyloamina, formaldehyd, tetrachlorek węgla)	<i>Wilczyńska</i> i in. 2001
Japonia	224 mężczyzn	bd.	1953-2011	81 przypadków raka (SIR = 1,58), 18 przypadków raka płuca (SIR = 2,58), 7 przypadków raka pęcherza (SIR = 4,70), (2-naftyloamina i/lub benzydyna)	<i>Tomioaka</i> i in. 2015
Wielka Brytania	bd.	bd.	1967-2015	rak żołądka (SMR = 1,26), rak płuca (SMR = 1,25), rak pęcherza (SMR = 1,16)	<i>McElvenny</i> i in. 2018

Objaśnienia:
SMR – standaryzowany współczynnik umieralności.

SIR – standaryzowany współczynnik zachorowalności.
bd. – brak danych.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono wiele danych dotyczących długoterminowych badań działania rakotwórczego 2-naftyloaminy na zwierzęta

laboratoryjne. Brak jest danych związanych z podaniem drogą inhalacyjną. Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania i umiejscowienia nowotworów przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6.

Umiejscowienie i częstość występowania u zwierząt doświadczalnych nowotworów wywołanych przez 2-naftylaminę po podaniu jej różnymi drogami (IARC 2012)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/okres narażenia	Umiejscowienie i częstość występowania nowotworu	Piśmiennictwo
Myszy				
Mysz IF	dożoładkowa (via sonda)	400 mg/kg mc. / tydzień / 90 tygodni	wątrobowy gruczolak żółciowy: 5/13 samców, 5/12 samic	<i>Bonser</i> i in. 1952
Mysz CBA	dożoładkowa (via zgłębnik)	240 mg/kg mc. / tydzień / 90 tygodni	wątrobiak: 6/9 samców, 7/14 samic	<i>Bonser</i> i in. 1952
Mysz CBA	pokarmowa (z paszą)	160 mg/kg mc. / tydzień / 90 tygodni	wątrobiak: 24/57 samców, 25/54 samice wątrobiak złośliwy: 16 myszy	<i>Bonser</i> i in. 1952
Mysz BALB/c	pokarmowa (z paszą)	145 mg/kg mc. / dzień / 40 tygodni	gruczolak: 10 myszy wątrobiak: 3 myszy	<i>Yoshida</i> i in. 1979
Mysz A/J	dożoładkowa (via zgłębnik)	600 mg/kg mc. / 8 tygodni	nowotwór płuc: 8/14 samców, 4/13 samic	<i>Stoner</i> i in. 1986
Mysz albinos	iniekcja podskórna	0,1 ml 3-procentowego roztworu 2-naftylaminy / 50 tygodni	mięsak: 0/13; 10/16 wątrobiak: 2/4; 4/5	<i>Bonser</i> i in. 1956a
Mysz CBA	iniekcja podskórna	0,1 ml 3-procentowego roztworu 2-naftylaminy-HCl / 10 miesięcy	mięsak: 0/11 wątrobiak: 4/11	<i>Bonser</i> i in. 1956a
Mysz	iniekcja podskórna	312 mg/mysz / 52 tygodnie	mięsak: 12 myszy wątrobiak: 7 myszy nowotwór jelit złośliwy: 1 mysz nowotwór jelit łagodny: 1 mysz nowotwór płuc: 15/71 wątrobiak: 1/71	<i>Bonser</i> i in. 1956b
Mysz BALB/c	iniekcja dootrzewnowa	50 µg/mysz / 1 raz	nowotwór płuc: 15/71 wątrobiak: 1/71	<i>Roe</i> i in. 1963
Mysz BALB/c	iniekcja podskórna	100 µg / 5 dni	gruczolak płuc: 9/41	<i>Walters</i> i in. 1967
Mysz Swiss	iniekcja podskórna	30 µl 3-procentowego roztworu w żelatynie 30 µg / 1, 3, 5 dzień życia	gruczolak oskrzelowy: 6/63 wątrobiak: 2/26 mięsak limfatyczny: 1/21	<i>Radomski</i> i in. 1971
Szczury				
Szczur	pokarmowa (z paszą)	310 mg/kg mc. / tydzień / całe życie	brodawczak pęcherza moczowego: 4/50	<i>Bonser</i> i in. 1952
Szczur Wistar	dożoładkowa (via zgłębnik)	300 mg/kg mc. / tydzień / 1 rok	nowotwór pęcherza moczowego: 5/17	<i>Hicks, Chowaniec</i> 1977
Szczur Wistar	dożoładkowa (via zgłębnik)	300 mg/kg mc. / 1 raz na tydzień / 57 tygodni	rozrost komórek nabłonka dróg moczowych: 8/18, w tym rak pęcherza moczowego: 4/8	<i>Hicks</i> i in. 1982
Szczur Chester Beatty	iniekcja dootrzewnowa	50 mg/kg mc. / 2 razy w tygodniu / 3 miesiące	mięsak: 2/14 nowotwór ślinianki: 1/14	<i>Boylard</i> i in. 1963
Chomiki				
Chomik syryjski	pokarmowa (z paszą)	600 mg/tydzień / całe życie	rak pęcherza moczowego: 10/23 samce, 8/16 samic wątrobiak: 1 samiec, 1 samica	<i>Saffiotti</i> i in. 1967
Króliki				
Królik	pokarmowa (via łyżka)	200 mg/ 2 razy w tygodniu / ponad 5 lat	brodawczak pęcherza moczowego z komórek przejściowych, przerost nabłonka rozrostowego w pęcherzu moczowym	<i>Bonser</i> 1952

cd. tab. 6.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka/okres narażenia	Umiejscowienie i częstość występowania nowotworu	Piśmiennictwo
Psy				
Pies nierasowy	dożoładkowa	100 ÷ 700 mg/dzień	brodawczak pęcherza moczowego: 3/3 rak anaplastyczny: 1/3	<i>Bonser</i> i in. 1943
Pies nierasowy	pokarmowa (kapsułka żelatynowa)	200 mg/dzień / 6 miesięcy, a następnie 600 mg/dzień / do 2 lat	rak pęcherza moczowego: 2/4	<i>Bonser</i> i in. 1956a
Pies nierasowy	pokarmowa (z paszą)	400 mg/dzień / 2 lata	nowotwór pęcherza moczowego: 4/4	<i>Harrison</i> i in. 1969
Pies beagle	pokarmowa (kapsułka żelatynowa)	6,25; 12,5; 25 i 50 mg/kg mc. / do 30 miesięcy	nowotwór pęcherza moczowego: 24/34	<i>Conzelman, Moulton</i> 1972
Pies	pokarmowa	5 ÷ 30 mg/mc. / 4 ÷ 6 dni w tygodniu / 7,5 miesiąca; 30 mg/kg mc. / 4 ÷ 6 dni w tygodniu / 8,5 miesiąca	rak pęcherza moczowego: 7/8	<i>Romanenko, Martynenko</i> 1972
Pies	pokarmowa (kapsułka)	500 ÷ 600 mg/dzień / 20 ÷ 26 miesięcy	rak pęcherza moczowego: 15/15	<i>Rigotti</i> i in. 1977
Pies beagle	nie podano	5 mg/kg mc. / 30 dni	rak pęcherza moczowego: 0/8	<i>Radomskii</i> i in. 1977
Pies beagle	pokarmowa (kapsułka żelatynowa)	25 mg/kg mc. / 26 tygodni	rak brodawkowaty pęcherza: 2/4	<i>Radomskii</i> i in. 1978
Pies beagle	pokarmowa (kapsułka żelatynowa)	400 mg/zwierzę/dzień / 34 miesiące	rak przejściowokomórkowy pęcherza: 5/5	<i>Purchase</i> i in. 1981
Pies nierasowy	iniekcja podskórna	4 mg/dzień (psy o wadze do 12 kg) i 5 mg/dzień (duże psy) / 14 tygodni	brodawczak i rak pęcherza moczowego: 13/16	<i>Hueper</i> i in. 1938
Małpy				
Małpa rezus	dożoładkowa (via zgłębnik, kapsułka żelatynowa)	6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200 i 400 mg/kg mc./dzień / 33 ÷ 60 miesięcy	rak pęcherza moczowego: 9/24	<i>Conzelman</i> i in. 1969

Droga dożoładkowa lub pokarmowa

Myszy

Bonser i in. (1952) narażali myszy IF (13 samców, 12 samic) dożoładkowo (przez sondę, 2 razy w tygodniu) na 2-naftyloaminę rozpuszczoną w oleju arachidowym w dawce 400 mg/kg mc./tydzień przez 90 tygodni. Grupę kontrolną stanowiło 6 samców i 5 samic, które otrzymywały olej arachidowy. Wątrobowy gruczolak żółciowy został zaobserwowany w narażanej grupie u 5 z 12 (41%) samic oraz 5 z 13 (38%) samców. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano zmian (tab. 6.).

W tym samym badaniu *Bonser* i in. (1952) podawali zgłębnikiem myszom CBA (9 samców, 14 samic) 2-naftyloaminę rozpuszczoną w oleju arachidowym w dawce 240 mg/kg mc./tydzień, 2 razy w tygodniu przez 90 tygodni. Grupę kontrolną stanowiło 14 myszy (7 samców, 7 samic). W narażanej grupie zaobserwowano wątrobiaki u 6/9 (67%) samców oraz 7/14 (50%) samic. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano zmian, jednakże autorzy podają, że częstość występowania wątrobiaków w tej grupie może sięgać 8% (tab. 6.).

Cztery grupy myszy CBA (14 ÷ 15 samców, 12 ÷ 15 samic) karmiono 4 różnymi syntetycznymi paszami zawierającymi 2-naftyloaminę (brak infor-

macji o stężeniu) o łącznej dawce 160 mg/kg mc./tydzień przez 90 tygodni (Bonser i in. 1952). Brak informacji o grupie kontrolnej. Autorzy zaobserwowali, że wątrobiaki występują z podobną częstotliwością we wszystkich grupach, przy czym u samców odnotowano ich 24/57 (42%), a u samic 25/54 (46%). Złośliwe wątrobiaki wystąpiły u 16 myszy (brak informacji o płci), (tab. 6.).

Yoshida i in. (1979) podawali myszom BALB/c (20 samic) 2-naftyloaminę (145 mg/kg mc./dzień, nieokreślona częstość) drogą pokarmową (w paszy) przez 40 tygodni. W 55 tygodniu życia zaobserwowano przerost nabłonka pęcherza moczowego u 6 z 16 samic, które przeżyły. W wątrobach myszy odnotowano guzki rozrostowe (14 myszy, 87%), gruczolaki (10 myszy, 62%) i wątrobiaki (3 myszy, 19%), (tab. 6.).

Stoner i in. (1986) poddali badaniu grupę myszy AJ składającą się z 16 samców i 16 samic, które otrzymywały dożołądkowo (via zgłębnik) 2-naftyloaminę z trójkapryliną 3 razy w tygodniu przez 8 tygodni (całkowita dawka na zwierzę: 600 mg/kg mc.). Grupę kontrolną stanowiło 16 samców i 16 samic otrzymujących trójkaprylinę. W 24 tygodniu u zwierząt, które przeżyły, zaobserwowano nowotwory płuc (8/14 samców, 57%; 4/13 samic, 31%), przy czym autorzy zauważyli, że zmiany rakowe u samców były większe ($0,93 \pm 1,00$ vs $0,27 \pm 0,59$; $p < 0,05$), (tab. 6.).

Szczury

Grupa składająca się z 18 samców, 29 samic i 3 szczurów albinosów nieznanego szczepu otrzymywała 2-naftyloaminę drogą pokarmową (z paszą) w dawce całkowitej 310 mg/kg mc./tydzień przez całe życie (Bonser i in. 1952). Grupę kontrolną stanowiło 49 szczurów otrzymujących zwykłą paszę. U 4/50 narażanych szczurów, które przeżyły do 102 tygodnia, rozwinął się brodawczak pęcherza moczowego. Nie zaobserwowano raków zarówno w grupie narażanej, jak i kontrolnej (tab. 6.).

Hadidian i in. (1968) podawali dożołądkowo (przez zgłębnik) szczurom Fisher 2-naftyloaminę w dawce $0,5 \div 150$ mg/zwierzę/tydzień przez 52 tygodnie. Czas obserwacji wynosił do 80 tygodni i w tym okresie zaobserwowano u samców gruczolakoraki, a u samic gruczolakorakowłókniki sutka. Zdaniem autorów 2-naftyloamina nie spowodowała znaczących różnic w rozwoju nowotworów u tych zwierząt w porównaniu z grupą kontrolną.

Hicks i Chowanec (1977) narażali dożołądkowo (via sonda) szczury Wistar (grupa: 25 samic) na 2-naftyloaminę zawieszoną w oleju arachidowym w dawce 300 mg/kg mc./tydzień przez 1 rok, a następnie dopóki nie zaobserwowali objawów związanych ze stanem chorobowym pęcherza moczowego. Zwierzęta zabijano, jeśli w okolicy miednicy dało się wyczuć guz, wystąpił krwimocz lub były chore. Ponadto zdarzało się, że w nocy szczury padały z powodu chorób układu oddechowego lub innych przyczyn, i stąd pojawiły się straty w liczności badanej grupy. Grupę kontrolną stanowiło 50 samic szczura. Pierwszy nowotwór pojawił się po 57 tygodniach. Badania histologiczne wykazały, że u 5/17 (29%) szczurów rozwinął się nowotwór pęcherza moczowego (tab. 6.).

Grupa składająca się z 20 samic szczura Wistar otrzymywała dożołądkowo (via zgłębnik) 2-naftyloaminę w oleju arachidowym w dawce 300 mg/kg mc./tydzień (1 raz w tygodniu) przez 57 tygodni (Hicks i in. 1982). Zwierzęta uśmiercano po 100 tygodniach lub gdy były konające. Grupę kontrolną stanowiło 20 samic. 19/20 szczurów przeżyło ponad 57 tygodni eksperymentu. Pęcherze moczowe 18 szczurów zbadano histologicznie: u 8/18 stwierdzono rozrost komórek nabłonka dróg moczowych, a u 4 z tych 8 – raka (44%), (tab. 6.).

Chomiki

Grupa złotych chomików syryjskich (30 samców, 30 samic) otrzymywała 2-naftyloaminę w paszy w dawce 600 mg/tydzień przez całe życie zwierzęcia (Saffioti i in. 1967). Rak pęcherza moczowego zaobserwowano u 10/23 (43%) samców i 8/16 (50%) samic. Pierwsze raki zaczęły się pojawiać po 45 tygodniach badania. U 1 samca i 1 samicy rozwinęły się wątrobiaki. Wielokrotne dożołądkowe podawanie chomikom 2-NA (via zgłębnik; dawka: 10 mg 2 razy w tygodniu przez 40 tygodni) nie skutkowało rozwojem raka. W dwóch grupach kontrolnych (po 40 i 60 chomików) karmionych jedynie paszą nie zaobserwowano raków (tab. 6.).

Króliki

Sproszkowana 2-naftyloamina podawana drogą pokarmową (na łyżeczce) 6 królikom (szczep i wiek nieznanne) 2 razy w tygodniu przez ponad 5 lat wywołała brodawczaka pęcherza moczowego z komórek przejściowych u 1 zwierzęcia – brodawczaka stwierdzono w 4,75 roku życia królika, oraz przerost nabłonka rozrostowego w pęcherzu moczowym

u drugiego królika po 5,25 roku życia (*Bonser i in.* 1952), (tab. 6.).

Psy

Grupa składająca się z 4 samic psów nierasowych otrzymywała drogą pokarmową (kapsułka żelatynowa) 200 mg 2-naftyloaminy przez 6 dni w tygodniu przez 6 miesięcy. Następnie dzienna dawka została zwiększona do 600 mg i narażenie było kontynuowane przez okres do 2 lat. Maksymalna skumulowana ilość 2-naftyloaminy podana zwierzęciu wynosiła 310 g. Jeden pies padł po 14,5 miesiącach narażenia. W tym przypadku nie stwierdzono zmian neoplastycznych w pęcherzu moczowym. Drugi pies, który otrzymywał 2-naftyloaminę tylko przez rok, został poddany eutanazji po 9 miesiącach – również w tym przypadku nie zaobserwowano zmian rakowych w komórkach nabłonkowych pęcherza. U pozostałych 2 psów odnotowano wystąpienie wielu nowotworów pęcherza moczowego z komórek przejściowych, przy czym część z nich miała charakter złośliwy, stwierdzony na podstawie badań histologicznych. Jeden z nich padł po 2 latach badania, a drugi został poddany eutanazji po roku od zakończenia badania. U tego ostatniego stwierdzono inwazyjny rak pęcherza (*Bonser i in.* 1956a), (tab. 6.).

Harrison i in. (1969) w badaniach na grupie 4 nierasowych samic psa o masie 12 ÷ 14 kg, które otrzymywały 2-naftyloaminę w pokarmie w dawce 400 mg/dzień przez 2 lata, zaobserwowali wystąpienie nowotworów pęcherza moczowego po 9 ÷ 18 miesiącach eksperymentu. Przerzuty nowotworów pęcherza do płuc zostały zaobserwowane u 2 psów, a do nerek u 1 psa.

Grupa 34 psów rasy beagle otrzymywała drogą pokarmową (kapsułka żelatynowa) 2-naftyloaminę (dawki: 6,25; 12,5; 25; 50 mg/kg mc./dzień; grupy: A, B, C, D) zmieszaną z laktozą przez 6 dni w tygodniu przez okres do 30 miesięcy (6,25 mg/kg mc./dzień – 24 ÷ 30 miesięcy; 25 ÷ 50 mg/kg mc./dzień – 9 ÷ 18 miesięcy), (*Conzelman, Moulton* 1972). 2 samce i 2 samice z grupy kontrolnej otrzymywały kapsułek z laktozą. W ciągu 30 miesięcy zaobserwowano rozwój nowotworów pęcherza we wszystkich badanych grupach u 24 na 34 zwierzęta: inwazyjne raki przejściowokomórkowe: 2 psy w grupie A, 2 psy w grupie B, 5 psów w grupie C, 2 psy w grupie D; inwazyjne raki płaskonabłonkowe: 1 pies w grupie A, 2 psy w grupie B, 3 psy w grupie C, 2 psy w grupie D; raki brodawkowa-

te: 1 pies w grupie B, 3 psy w grupie C oraz 4 psy w grupie D. W grupie kontrolnej nie stwierdzono wystąpienia nowotworów. Raki zostały zaobserwowane u 9/11 (81%) zwierząt otrzymujących 2-naftyloaminę w ilości 100 ÷ 200 g oraz u 6/23 (26%) zwierząt, które otrzymywały 2-naftyloaminę w dawce łącznej mniejszej niż 100 g. Całkowita ilość 2-naftyloaminy niezbędna do rozwoju nowotworu była mniejsza w grupie dawki A po 24 ÷ 30 miesiącach narażenia niż dla grup dawek C i D po 9 ÷ 18 miesiącach (tab. 6.).

Romanenko i Martynenko (1972) drogą pokarmową podawali 8 samicom psa o masie ciała 18 ÷ 30 kg 2-naftyloaminę w dawce 5 ÷ 30 mg/kg mc. 4 ÷ 6 razy w tygodniu przez 7,5 miesiąca lub w dawce 30 mg/kg mc. 4 ÷ 6 razy w tygodniu przez 8,5 miesiąca. Po 55 miesiącach liczonych od początku badania stwierdzono rozwój raków pęcherza u 87% (7/8) narażanych zwierząt (tab. 6.).

Rigotti i in. (1977) grupie 15 samic psa o wadze 16 ÷ 22 kg podawali drogą pokarmową kapsułek zawierającą 500 ÷ 600 mg 2-naftyloaminy codziennie przez 20 ÷ 26 miesięcy. Autorzy zaobserwowali wystąpienie raka pęcherza moczowego i krwimoczu u wszystkich narażanych zwierząt (tab. 6.).

W pracy *Radomskiego i in.* (1978) opisano wyniki badań grupy psów rasy beagle. W pierwszym eksperymencie 5 zwierzętom podawano drogą pokarmową (via kapsułka) 2-naftyloaminę w oleju kukurydzianym w dawce 25 mg/kg mc./dzień przez 5 dni w tygodniu przez 26 tygodni. W drugim eksperymencie 4 psy (2 samce, 2 samice) były podobnie narażane przez 1, 6 lub 36 tygodni. W trzecim eksperymencie 8 psów (4 samce, 4 samice) otrzymywało tę samą dawkę 2-naftyloaminy przez 26 tygodni. Utrata błony pęcherza moczowego, rozrost nabłonka pęcherza moczowego i naciek limfocytowy błony podśluzówkowej u niektórych psów były widoczne już po 1 i 6 tygodniach od rozpoczęcia narażenia, a w większym stopniu po 36 tygodniach u wszystkich zwierząt. U 2 z 4 psów, które po 26 tygodniach narażenia zostały zatrzymane na obserwację na 3 lata, stwierdzono raka brodawkowego pęcherza moczowego (tab. 6.).

Purchase i in. (1981) opisali badania przeprowadzone na grupie 3 samców i 2 samic psów rasy beagle, które otrzymywały drogą pokarmową (via kapsułka żelatynowa) 2-naftyloaminę w dawce 400 mg/zwierzę/dzień przez 5 dni w tygodniu przez 34 miesiące. Grupa kontrolna składała się z 4 sam-

ców i 4 samic, które otrzymywały kapsułki z laktozą. U wszystkich narażanych psów stwierdzono raka przejściowokomórkowego pęcherza. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano zmian nowotworowych (tab. 6.).

Małpy

Conzelman i in. (1969) badali działanie 2-naftyloaminy na 24 małpach rzesus. Na 2-naftyloaminę wymieszaną z laktozą zwierzęta były narażane drogą dożołądkową (via zgłębnik, kapsułka żelatynowa) przez 6 dni w tygodniu w dawkach: 6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200 lub 400 mg/kg mc./dziennie przez 33 ÷ 60 miesięcy. Rak brodawkowy, przejściowokomórkowy i *in situ* zostały zaobserwowane w pęcherzach 9 małp, najwcześniejsze z nich zaczęły się rozwijać po 33 miesiącach. Większość raków wystąpiła u zwierząt otrzymujących największe dawki. W grupie kontrolnej (3 małpy) nie zaobserwowano zmian rakowych (tab. 6.).

Iniekcja podskórna lub dootrzewnowa

Myszy

Bonser i in. (1956a) opisali wyniki badań przeprowadzonych na białych myszach, którym podawano podskórnie 0,1 ml 3-procentowego roztworu 2-naftyloaminy w oleju arachidowym 2 razy w tygodniu przez 50 tygodni. Po 33 tygodniach u żadnej z 13 myszy poddanych badaniu nie stwierdzono mięsaka, ale u 2 z 4 myszy, które przeżyły ponad 77 tygodni, rozwinął się wątrobiak. W podobnym doświadczeniu u 2 z 12 narażanych myszy stwierdzono miejscowe podskórne mięsaki oraz 1 przypadek wątrobiaka. Gdy 3-procentowy roztwór 2-naftyloaminy (oczyszczony przez destylację i krystalizację) pozostawiono na 4 tygodnie i wstrzyknięto podskórnie myszom (0,1 ml/zwierzę 2 razy w tygodniu przez 50 tygodni), to u 10 z 16 myszy (62%), które przeżyły ≥ 20 tygodni, stwierdzono mięsaki w miejscu wstrzyknięcia, a u 4 z 5 myszy (80%), które przeżyły ≥ 80 tygodni, zaobserwowano wątrobiaka. Grupę kontrolną stanowiło 17 myszy, którym podawano podskórnie olej arachidowy. Nie stwierdzono u nich rozwoju mięsaków ani wątrobiaków. W tej samej pracy przedstawiono badanie, w którym myszom CBA podawano w iniekcjach podskórnych chlorowoderek 2-naftyloaminy (0,1 ml, 3-procentowy roztwór, 2 razy w tygodniu przez 6 miesięcy i 1 raz

w tygodniu przez kolejne 4 miesiące). U 11 myszy, które przeżyły powyżej 56 tygodni, nie zaobserwowano mięsaków, a w 4 z 11 rozwinęły się wątrobiaki. W grupie kontrolnej otrzymującej w iniekcji podskórnej olej arachidowy odnotowano wystąpienie 1 wątrobiaka (1/15, 7%), (tab. 6).

Theiss i in. (1981) opisali wyniki badań na grupach 10 samców i 10 samic myszy A/St, które otrzymywały iniekcje dootrzewnowe 2-naftyloaminy w trikaprylinie w dawkach: 62,5; 125 lub 250 mg/kg mc./dzień (3 razy w tygodniu przez 8 tygodni). Po 24 tygodniach od początku narażenia zbadano płuca myszy. Średnia liczba nowotworu płuc na mysz u zwierząt narażanych na największe dawki 2-naftyloaminy (dawka całkowita 6 g/kg mc.) była statystycznie różna ($1,38 \pm 0,30$, $P < 0,01$) od tej w grupie kontrolnej ($0,19 \pm 0,10$).

Stoner i in. (1986) w badaniu na 3 grupach myszy A/J (każda grupa składała się z 16 samców i 16 samic), którym podawano w iniekcji dootrzewnowej 2-naftyloaminę w trikaprylinie 3 razy w tygodniu przez 8 tygodni, uzyskali dawki całkowite na zwierzę: 120; 300; 600 mg/kg mc. Po 24 tygodniach od pierwszej iniekcji zapadalność na nowotwory płuc wahała się od 27% do 47% i nie różniła się znacząco od zapadalności w grupie kontrolnej.

Roe i in. (1963) opisali eksperyment przeprowadzony na grupie 91 nowo narodzonych myszy BALB/c, które w pierwszym dniu życia otrzymały 1 dootrzewnową iniekcję zawierającą 50 μ g 2-naftyloaminy (roztwór z żelatyną). Przeżyło 71 zwierząt, które poddano eutanazji między 36 a 43 tygodniem życia. U 15 myszy (21%) stwierdzono nowotwory płuc (brak istotności), a u 1 rozwinął się wątrobiak. W grupie kontrolnej wystąpiło 10% (2/21) nowotworów (tab. 6.).

Walters i in. (1967) przeprowadzili eksperyment na grupie 50 ÷ 60 nowo narodzonych myszy BALB/c, które otrzymały podskórny iniekcję zawierającą 100 μ g 2-naftyloaminy w oleju arachidowym 1 raz w ciągu pierwszych 24 godzin życia lub 1 raz dziennie przez 5 pierwszych dni życia. Po 40 tygodniach zaobserwowano, że liczba zachorowań na gruczolaka płuca nie była statystycznie różna w porównaniu do grupy kontrolnej (48 myszy). W drugim eksperymencie nowo narodzonym myszom BALB/c podawano 100 μ g 2-naftyloaminy w 20 μ l 3-procentowego wodnego roztworu żelatyny 1 raz dziennie przez 5 pierwszych dni życia. Gruczolak płuca został odnotowany u 22% myszy poddanych

eksperymentowi (9/41) i u 8% myszy z grupy kontrolnej (4/48). Nie stwierdzono innych nowotworów (tab. 6.).

Radomski i in. (1971) opisali wyniki dwóch badań na myszach Swiss. W pierwszym 68 zwierząt w ciągu pierwszych 24 godzin życia otrzymało w iniekcji podskórnej 30 µl rekrytalizowanej 2-naftyloaminy w postaci 3-procentowej zawiesiny w żelatynie. Po 10 miesiącach zaobserwowano gruczolaka oskrzelowego u 10% narażonych zwierząt (6/63). W grupie kontrolnej (57 myszy) nie odnotowano nowotworów. Druga grupa składała się z 23 samców i 23 samic nowo narodzonych myszy, którym podano w iniekcji podskórnej 100 µg 2-naftyloaminy w żelatynie (3%) w 1., 3. i 5. dniu życia. Po 12 miesiącach stwierdzono wątrobiaki u 8% zwierząt (2/26) i mięsaka limfatycznego u 5% (1/21). W grupie kontrolnej (20 samców, 30 samic) odnotowano 1 przypadek mięsaka limfatycznego (tab. 6.).

Szczury

Boyland i in. (1963) w badaniu na grupie 16 samców szczura rasy Chester Beatty, którym w iniekcji dootrzewnowej podawano 50 mg/kg mc. 2-naftyloaminy zawieszanej w oleju arachidowym 2 razy w tygodniu przez 3 miesiące, stwierdzili, że u 14 szczurów wystąpiły 3 przypadki nowotworów: 2 mięsaki i 1 nowotwór ślinianki (tab. 6.).

Podanie dopęcherzowe

Psy

Radomski i in. (1971) opisali badania na grupie 4 psów rasy beagle, które otrzymywały 10 mg 2-naftyloaminy/zwierzę rozpущzonej w 5 ml DMSO (dimetylosulfotlenek) raz na 2 tygodnie przez 30 miesięcy. Roztwór był podawany przez cewnik do pęcherza. Nie zdiagnozowano nowotworów.

Nowotwory złośliwe i łagodne u zwierząt doświadczalnych powstawały najczęściej w pęcherzu moczowym i wątrobie. Nowotwory pęcherza moczowego (gruczolaki i raki z komórek przejściowych)

obserwowano u chomików, psów, szczurów i małp po podaniu 2-naftyloaminy drogą pokarmową lub dożołądkową. U 1/6 królików, które otrzymywały 2-naftyloaminę drogą pokarmową, zaobserwowano brodawczaka pęcherza moczowego.

Wątrobiaki obserwowano u myszy po podaniu drogą pokarmową lub dożołądkową oraz w wyniku iniekcji podskórnych i dootrzewnowych, a także u chomików po podaniu drogą pokarmową. Po podaniu podskórnym zarówno u myszy, jak i u szczurów obserwowano występowanie mięsaków w miejscu podania, a po podaniu dootrzewnowym u myszy stwierdzono wystąpienie nowotworów płuc.

Dopęcherzowe podanie 2-naftyloaminy psom nie wywoływało powstania nowotworów pęcherza ani innych nowotworów.

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących działania rakotwórczego 2-naftyloaminy na zwierzęta doświadczalne po podaniu drogą inhalacyjną i przez skórę.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat embriotoksycznego i teratogennego działania 2-naftyloaminy na ludzi oraz jej wpływu na rozrodczość u ludzi.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość u zwierząt doświadczalnych

Zdecydowana większość badań dotyczących przewlekłego działania 2-naftyloaminy była ukierunkowana na działanie rakotwórcze. Wyniki badań histopatologicznych wykazały atrofie jąder u samców i polipy macicy u samic. Brak danych dotyczących zastosowanych stężeń (Hadidian i in. 1968).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

2-Naftyloamina łatwo wchłania się przez skórę oraz drogą inhalacyjną – brak danych ilościowych (International Labour Office 1998).

Metabolizm i wydalanie

Podobnie jak inne aminy aromatyczne, 2-naftyloamina ulega *N*-hydroksylacji przy udziale enzymu CYP1A (Butler i in. 1989), a następnie sprzęganiu

grupy hydroksylowej z siarczanem lub glukuronidem albo sprzęganiu grupy aminowej z octanem (*N*-acetylacja), siarczanem lub glukuronidem (rys. 2.). Ponadto substancja ta ulega *N*-utlenianiu i utlenianiu pierścienia aromatycznego przez enzymy peroksydacyjne, takie jak syntaza prostaglandyny H w pęcherzu moczowym (Wise i in. 1984; Yamazoe i in. 1985), z utworzeniem tlenku arenu. *N*-hydroksylowy związek pośredni może ulec przegrupowaniu do 2-amino-1-naftolu i ulec sprzęgnięciu z siarczanem lub glukuronidem bądź utworzyć addukty DNA, takie jak *N*-(deoksyguanozyn-8-yl)-2-NA, 1-(deoksyguanozyn-N²-yl)-2-NA oraz 1-(deoksyguanozyn-N⁶-yl)-2-NA (Beland i in. 1983). Wspomniane addukty są również tworzone przez syntazę prostaglandyny H (Yamazoe i in. 1985) lub z pośredniego 2-imino-1-naftochinonu.

2-Nafityloamina może także tworzyć addukty z hemoglobina, których ilość jest większa u palaczy niż u osób niepalących (Bryant i in. 1988; tab. 7.).

Większość 2-naftyloaminy jest wydalana z moczem w postaci wolnych metabolitów lub sprzężonych z kwasami, a tylko niewielka część jest wydalana w postaci niezmienionej (IARC 1974; Kadlubar i in. 1981b; 1981c). Wyniki uzyskane w badaniach Sheftela (2000) przeprowadzonych na królikach wskazują, że 70 ÷ 80% metabolitów 2-naftyloaminy jest usuwanych z organizmu z moczem, a 20 ÷ 30% z kałem.

Wyniki badań opisane w czterech pracach (Grimmer i in. 2000; Riedel i in. 2006; Riffelmann i in. 1995; Seidel i in. 2001) wskazują na większy poziom 2-naftyloaminy w organizmach palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi.

Średnie stężenia 2-naftyloaminy we krwi osób palących były 2,3-krotnie większe w porównaniu ze stężeniami oznaczonymi we krwi osób niepalących (tab. 7.), (Nasterlack 2010).

Tabela 7.

Stężenie adduktów hemoglobiny z 2-naftyloaminą u osób dorosłych (bez narażenia zawodowego), (Nasterlack 2010)

Liczba badanych osób	Metoda analityczna	Addukty hemoglobiny z 2-naftyloaminą				Piśmiennictwo
		osoby niepalące		osoby palące		
		pg/g Hb*	ng/l krwi*	pg/g Hb*	ng/l krwi*	
21 osób z USA: – 9 osób niepalących, – 12 osób palących (3 mężczyzn, 9 kobiet)	GC/MS	6±3	0,9±0,4	15±7	2,2±1,0	Stillwell i in. 1987
86 mężczyzn z Włoch – 25 osób niepalących – 61 osób palących (jasny tytoń: 43, ciemny tytoń: 18)	GC/MS	11,6±1,1	1,8±0,2	jasny tytoń: 17,2±1,8 ciemny tytoń: 21,3±4,9	jasny tytoń: 2,6±0,3 ciemny tytoń: 3,3±0,8	Bryant i in. 1988
80 osób z Niemiec: – 32 osoby niepalące – 48 osób palących	bd.	10	1,5	34	5	Nasterlack 2010
1270 osób z Niemiec (prawdopodobnie większość mężczyzn)	bd.	12	1,9	jasny tytoń: 18; ciemny tytoń: 23	jasny tytoń: 2,8 ciemny tytoń: 3,5	Lewalter, Neumann 1998

Objaśnienia:

* – średnia arytmetyczna (± odchylenie standardowe).

GC/MS – chromatografia gazowa/spektrometria mas.

bd. – brak danych.

Wartości napisane kursywą są wartościami obliczonymi.

W tabeli 8. przedstawiono stężenie 2-naftyloaminy w moczu osób dorosłych, które nie były zawodowo narażone na tę substancję.

Tabela 8.

Stężenia i szybkość wydalania 2-naftyloaminy w moczu osób dorosłych (Nasterlack 2010)

Liczba badanych osób	Metoda analityczna	Zmienne statystyczne	Osoby niepalące	Osoby palące	Piśmiennictwo
114 osób z grupy kontrolnej z Danii (prawdopodobnie mężczyźni) – brak informacji o paleniu	HPLC/FLD	minimum maksimum	min. < 0,272 nmol/l (< 39 ng/l moczu) max. 0,87 nmol/l (125 ng/l moczu)		Hansen i in. 1992
49 osób z grupy kontrolnej z Danii (grupa kontrolna w stosunku do pracowników odlewni) – 19 osób niepalących – 30 osób palących	bd.	średnia arytmetyczna	0,003 μmol/mol kreatyniny (4 ng/g kreatyniny)		Hansen i in. 1994
43 pracowników z Niemiec narażonych zawodowo na anilinę i chloroanilinę (mężczyźni) – 21 osób niepalących – 22 osoby palące	GC/ECD DL = 1000 ng/l	średnia arytmetyczna mediana maksimum	2 100±2 800 ng/l moczu 1 700 ng/l moczu 11 600 ng/l moczu	3 900±2 200 ng/l moczu 3 900 ng/l moczu 9 800 ng/l moczu	Riffelmann i in. 1995
16 osób z grupy kontrolnej z Niemiec (mężczyźni) – 8 osób niepalących – 8 osób palących		średnia arytmetyczna mediana maksimum	500±700 ng/l moczu < 1000 ng/l moczu 1 600 ng/l moczu	3 100±2 100 ng/l moczu 3 100 ng/l moczu 7 400 ng/l moczu	
44 osoby z Monachium i okolic (18 mężczyzn, 26 kobiet) – 32 osoby niepalące (z czego 21 biernych palaczy) – 12 osób palących	GC/MS	średnia arytmetyczna mediana 90 percentyl 95 percentyl maksimum	44±53 ng/24 h 33 ng/24 h 71 ng/24 h 147 ng/24 h 282 ng/24 h	85±103 ng/24 h 30 ng/24 h 242 ng/24 h 275 ng/24 h	Grimmer i in. 2000; Seidel i in. 2001
20 próbek pobranych z 2 kolektywów reprezentatywnej populacji	GC/MS DL = 75 ng/l	maksimum	< 75 ng/l moczu		Weiss, Angerer 2002
20 osób z Niemiec – 10 osób niepalących – 10 osób palących	GC/MS DL = 3 ng/l	średnia arytmetyczna mediana maksimum	10,7±9,5 ng/24 h 3,7 ng/24 h 30,2 ng/24 h	20,8±11,2 ng/24 h 6,2 ng/24 h 46,9 ng/24 h	Riedel i in. 2006

Objaśnienia:

* – średnia arytmetyczna (± odchylenie standardowe).

GC/ECD – chromatografia gazowa/detektor wychwyty elektronów.

GC/MS – chromatografia gazowa/spektrometria mas.

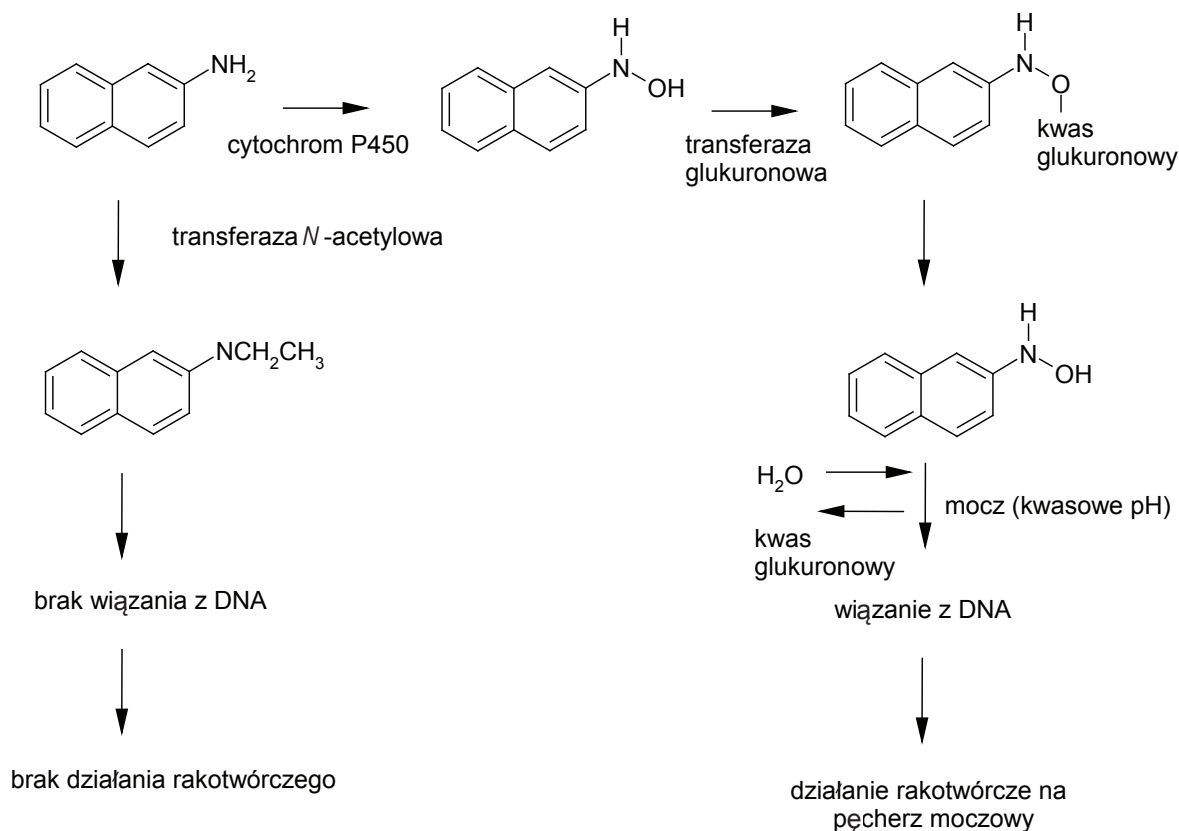
HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa.

DL – granica wykrywalności.

FLD – detektor fluorescencyjny.

bd. – brak danych.

Wartości napisane kursywą są wartościami obliczonymi.



Rys. 2. Biotransformacja 2-naftyloaminy (wg Butler i in. 1989; Moore i in. 1984)

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Głównym skutkiem działania toksycznego 2-naftyloaminy jest inicjowanie rozwoju nowotworów pęcherza moczowego, za które odpowiada metabolit związku *N*-hydroksy-2-naftyloamina, jak przedstawiono na rysunku 2. (Butler i in. 1989; Moore i in. 1984).

Metabolizm 2-naftyloaminy można podzielić na kilka etapów, z których na szczególną uwagę zasługują *N*-acetylowanie i *N*-hydroksylacja, jednakże tylko ta druga reakcja odpowiada za toksyczność metabolitu. O ile występuje w wolnej postaci, utworzona *N*-hydroksy-2-naftyloamina może zostać w erytrocytach utleniona do *N*-nitrozo-2-naftyloaminy przy jednoczesnym tworzeniu metemoglobin (MetHb). Reaktywna nitrozoamina

może się wiązać z grupami tiolowymi (-SH) glutationu (okres półtrwania < 7 h) lub hemoglobiny (okres półtrwania > 10 dni). Część utworzonej *N*-hydroksy-2-naftyloaminy (*N*-OH-2-NA) jest transportowana do nerek jako związek sprzężony z kwasem glukuronowym (Gluc), który następnie jest wydalany w moczu (GESTIS 2019). Rozkład niestabilnego związku (*N*-OH-2-NA-Gluc) pociąga za sobą tworzenie kationu arylnitrenowego, który reaguje z makrocząsteczkami śluzówki pęcherza moczowego i może tworzyć addukty z białkami, RNA lub DNA (Beland i in. 1983; Kadlubar i in. 1981c).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Mancuso i el-Attar (1967) prowadzili przez 27 lat (1938-1965) badania w kohorcie 639 mężczyzn pracujących w fabryce produkującej 2-naftyloaminę i benzydynę w Ohio (USA). Na podstawie 14 przypadków obserwowany wskaźnik śmiertelności spowodowanej rakiem pęcherza moczowego był większy od wartości oczekiwanej dla populacji Ohio (78/100 000 vs 4,4/100 000). Wszystkie przypadki zachorowań wystąpiły w grupie białych mężczyzn. Wskaźnik zachorowań, obejmujący osoby zmarłe na nowotwór pęcherza i żyjące z nim, dla osób narażonych na działanie 2-naftyloaminy wynosił 952/100 000.

Morinaga i in. (1982) potwierdzili występowanie kolejnych, wtórnych raków wśród 3 322 pracowników narażonych na 2-naftyloaminę i benzydynę w Japonii w latach 1950-1978. U 244 z nich stwierdzono wcześniej raka układu moczowo-płciowego. W obrębie tej podgrupy u 11 pracowników rozwinęły się raki wątroby, woreczka żółciowego, przewodu żółciowego, jelita grubego i płuca. 1 przypadek raka zatoki szczękowej wystąpił u pracownika ekspozowanego wyłącznie na 2-naftyloaminę, a 1 przypadek raka prostaty występował u pracownika narażonego na działanie zarówno 2-naftyloaminy, jak i benzydyny. 9 pozostałych przypadków dotyczyło pracowników narażonych na benzydynę.

Piolatto i in. (1991), *Decarli i in.* (1985) oraz *Rubino i in.* (1982) przeprowadzili badania kohorty 906 pracowników barwiarni w Turynie w północnych Włoszech, którzy byli zatrudnieni w zakładzie dłużej niż 1 rok w latach 1922-1989. Obserwowano rozwój 49 raków pęcherza moczowego, z czego oczekiwano wystąpienia 1,6 (SMR = 30,4; 95% CI, 23,0-40,2). Standaryzowany współczynnik umieralności spowodowany rakiem pęcherza dla pracowników pracujących przy wytwarzaniu 2-naftyloaminy lub benzydyny wynosił 142,11 (27 zgonów; 95% CI, 97,5-207,2). U pracowników, którzy wykorzystywali naftyloaminę lub benzydynę, standaryzowany współczynnik umieralności wynosił 16,7 (2 zgony; 95% CI, 5,4-51,7). Wcześniejsze badanie tej samej kohorty dostarczyło danych związanych z narażeniem w trakcie produkcji 2-naftyloaminy, zgodnie z którymi SMR spowodowany rakiem pęcherza wynosił 150 (6 zgonów; 95% CI, 67,4-333,9).

Delzell i in. (1989) badali kohortę 2 642 mężczyzn pracujących w zakładach produkcji barwników

i żywic w New Jersey (USA) w latach 1952-1988. W podgrupie składającej się z 89 mężczyzn, którzy już wcześniej byli zatrudnieni w zakładach chemicznych produkujących benzydynę i 2-naftyloaminę, wykazano zwiększenie liczby zgonów spowodowanych wystąpieniem raków na podstawie 17 przypadków (SMR = 1,99; 95% CI, 1,16-3,18). Zwiększenie to było w dużej mierze spowodowane rakiem pęcherza (obserwowano 3 przypadki; spodziewane 0,25; SMR = 12; 95% CI, 9,9-37,2), rakiem nerki (obserwowano 2 przypadki; spodziewane 0,21; SMR = 9,52; 95% CI, 2,4-38,1) oraz nowotworami centralnego układu nerwowego (obserwowano 2 przypadki, spodziewane 0,22; SMR = 9,1; 95% CI, 2,3-36,3).

Morinaga i in. (1990) opisali kohortę 604 pracowników z dwóch fabryk w Osace (Japonia) produkujących 2-naftyloaminę i benzydynę i wykazali znaczące zwiększenie zachorowań na raki układu moczowego (obserwowano 2 przypadki; SMR = 11,76; 95% CI, 2,9-47,0). Z kolei w przypadku pracowników narażonych nie tylko na 2-naftyloaminę, ale również na benzydynę ryzyko zachorowania było większe przy 2 zaobserwowanych przypadkach (SMR = 25,00; 95% CI, 6,3-100,0). Zwiększone ryzyko wystąpienia innych raków (wątroba, płuca) było nieistotne statystycznie.

Bulbuluyan i in. (1995) analizowali przypadki zachorowań i śmiertelność w kohorcie pracowników fabryki barwników anilinowych narażonych na 2-naftyloaminę i benzydynę (2 409 mężczyzn, 2 172 kobiety) w Moskwie. Standardowy wskaźnik zapadalności wyliczono na podstawie moskiewskiej populacji. Wśród pracowników narażonych na 2-naftyloaminę liczba przypadków zachorowania na raka pęcherza nieznacznie się zwiększyła w grupie pracowników zatrudnionych powyżej 3 lat (8 przypadków; SIR = 19,5; 95% CI, 8,4-38,5). U młodych pracowników zatrudnionych przed ukończeniem 20. roku życia zwiększyło się ryzyko zachorowań na raka pęcherza (4 przypadki; SIR = 49,4; 95% CI, 13,3-126,3) w porównaniu do tych zatrudnionych w późniejszych latach życia ($p = 0,04$).

Śmiertelność w amerykańskiej kohorcie, w której skład weszło 1 384 pracowników z Georgii zatrudnionych w latach 1940-1972 przy produkcji 2-naftyloaminy i innych amin aromatycznych oraz wykorzystujących te substancje w swojej pracy, porównywano ze śmiertelnością populacji Georgii

i USA. SMR spowodowany rakiem pęcherza (jako przyczyną zgonu) wynosił 2,4 (3 zgony; 95% CI, 0,5-7,0), SMR spowodowany rakiem pęcherza, który został uwzględniony w akcie zgonu, wynosił 5,6 (8 zgonów; 95% CI, 2,4-11,1). Zanotowano również większą liczbę zgonów spowodowanych rakiem przełyku (7 zgonów; SMR = 2,0; 95% CI, 0,8-4,1), rakiem płuca (41 zgonów; SMR = 1,67; 95% CI, 1,20-2,3) i rakiem prostaty (11 zgonów; SMR = 2,1; 95% CI, 1,1-3,8), (Axtell i in. 1998; Schulte i in. 1985; 1986; Stern i in. 1985).

Wilczyńska i in. (2001) w badaniach dotyczących ryzyka wystąpienia raka w kohorcie pracowników zakładów produkujących opony gumowe w Polsce (11 660 mężczyzn, 6 087 kobiet), przeprowadzonych w latach 1950-1995, wykazali zmniejszoną śmiertelność całkowitą kohorty w porównaniu do śmiertelności całkowitej populacji (mężczyźni: SMR = 72, kobiety: SMR = 62). Liczba zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi również była mniejsza niż oczekiwano (mężczyźni: SMR = 67, kobiety: SMR = 64). Jedynie u pracowników zaangażowanych w dozowanie i mieszanie surowca do produkcji gumy odnotowano zwiększenie całkowitej śmiertelności (SMR = 104) oraz śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi (SMR = 115). Śmiertelność wśród kobiet zatrudnionych w służbach technicznych także była większa (SMR = 108). Zaobserwowana liczba zgonów spowodowanych rakiem lub nowotworem wargi, języka, przełyku, żołądka, woreczka żółciowego, trzustki, otrzewnej, chrząstki stawowej, tkanki łącznej, skóry, jąder, prostaty, pęcherza moczowego, nerki, mózgu, jak również chłoniaka Hodgkina, szpiczaka i białaczki była większa niż oczekiwana (u mężczyzn). Z kolei u kobiet większa śmiertelność była spowodowana przez szpiczaki i białaczki. Niemniej jednak poddana badaniom kohorta była stosunkowo młoda i to był główny powód, dla którego obserwowano niewielką liczbę zgonów.

Pira i in. (2010) badali zachorowania na raka pęcherza w kohorcie pracowników fabryki barwników, którzy byli narażeni na aminy aromatyczne w latach 1922-1972, a następnie w latach 1989-2003 badali kolejnych 590 narażonych pracowników. Odnotowano 394 zgony w stosunku do szacowanej liczby 262,7 (SMR = 1,5; 95% CI, 1,36-1,66). Stwierdzono 56 zgonów spowodowanych rakiem pęcherza w stosunku do spodziewanych 3,4 (SMR = 16,5; 95% CI, 12,4-21,4). Zdaniem badaczy standaryzowany współczynnik umieralności dla raka pęcherza jest tym większy, im młodszy jest wiek pracownika przy pierwszym narażeniu i zwiększa się wraz z czasem narażenia (w przypadku narażenia na aminy aromatyczne).

Tomiocka i in. (2015) w prowadzonych w latach 1953-2011 badaniach kohorty składającej się z 224 pracowników (mężczyzn) narażonych na 2-naftyloaminę i/lub benzydynamę skupili się na zachorowalności na raka płuc. Za okres ekspozycji uznano lata 1953-1972 (kiedy stosowano 2-naftyloaminę i benzydynamę). Standaryzowany współczynnik zachorowalności (SIR) obliczono na podstawie krajowych i regionalnych współczynników zachorowalności. Stwierdzono podwyższony SIR dla wszystkich raków (81 przypadków; SIR = 1,58; 95% CI, 1,26-1,98), w tym dla raków płuc (18 przypadków; SIR = 2,58; 95% CI, 1,53-4,07) i dla raków pęcherza (7 przypadków; SIR = 4,70; 95% CI, 1,89-9,67). U pracowników, u których od pierwszego narażenia minęło ponad 20 lat, zaobserwowano, że standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka płuc był statystycznie większy w grupie osób z dłuższym czasem narażenia (15 przypadków; SIR = 3,34; 95% CI, 1,87-5,51).

Ponadto u pracowników narażonych zawodowo na 2-naftyloaminę i benzydynamę obserwowano również zmniejszenie w krwi obwodowej liczby subpopulacji CD⁴ limfocytów T (Araki i in. 1993; Sung i in. 1995).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane dotyczące zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia odnoszą się przede wszystkim do działania rakotwórczego 2-naftyloaminy na ludzi (tab. 6.) i zwierzęta doświadczalne (tab. 7.).

Spośród dużej liczby wyników badań dostępnych w piśmiennictwie związanych z działaniem

rakotwórczym 2-naftyloaminy na uwagę zasługuje praca Hadidiana i in. (1968), w której opisano podawanie dożołądkowo szczurom Fisher 2-naftyloaminy w ilości 0,5 ÷ 150 mg przez 52 tygodnie. U narażonych zwierząt doszło do rozwoju gruczolakoraków i gruczolakowłókniaków.

Z kolei u 34 psów rasy beagle, którym 2-naftyloaminę zmieszana z laktozą podawano drogą pokarmową (via kapsułka żelatynowa) w dawkach 6,25 (A); 12,5 (B); 25 (C); 50 (D) mg/kg mc./dzień przez 6 dni w tygodniu przez okres do 30 miesięcy (dawka: 6,25 mg/kg mc./dzień – 24 ÷ 30 miesięcy; dawka 25 ÷ 50 mg/kg mc./dzień – 9 ÷ 18 miesięcy), (Conzelman, Moulton 1972) doszło do rozwinięcia

nowotworów pęcherza u 24 na 34 badane zwierzęta. Ponadto u zwierząt stwierdzono:

- inwazyjne raki przejściowokomórkowe (A: 2 psy, B: 2 psy, C: 5 psów, D: 2 psy),
- inwazyjne raki płaskonabłonkowe (A: 1 pies, B: 2 psy, C: 3 psy, D: 2 psy),
- raki brodawkowate (A: 0 psów, B: 1 pies, C: 3 psy, D: 4 psy).

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

Istniejące wartości NDS i DSB i ich podstawy

Wiele państw nie ustaliło normatywów higienicznych dla 2-naftyloaminy i jej soli z uwagi na udowodnione działanie rakotwórcze. W Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS)

i najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) dla 2-naftyloaminy wynosi 0 mg/m³ (Dz.U. z dn. 3.07.2018, poz. 1286). Normatywy higieniczne 2-naftyloaminy obowiązujące w innych państwach przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9.

Istniejące normatywy higieniczne 2-naftyloaminy (2-NA), (GESTIS 2019)

Państwo	Wartość NDS, mg/m ³ , ppm	Wartość NDSCh, mg/m ³
Francja	0,005 (0,001)	–
Polska	0	0
Węgry	–	0,005
Włochy	–	0,001

Podstawy proponowanej wartości NDS i NDSCh

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) w 1974 r. uznała 2-naftyloaminę za czynnik rakotwórczy dla ludzi (grupa 1) na podstawie wystarczających dowodów działania rakotwórczego na ludzi, a w kolejnych latach utrzymała tę ocenę (IARC 1987; 2010; 2012).

Wartość współczynnika Slope Factor (współczynnik kierunkowy prostej dawka-odpowiedź; tangens kąta nachylenia krzywej zależności dawka-odpowiedź w zakresie niskich dawek z dodatnim kierunkiem osi OX) oszacowanego dla ludzi, opublikowana w California EPA (1992), wynosi $SF = 1,8 \text{ (mg/kg/dzień)}^{-1}$. Dawkę średnią całodzienną obliczono na podstawie poziomu ryzyka 10^{-5} równego 0,4 µg/dzień (California EPA 1992) na podstawie badania Conzelmana i in. (1969):

$$D = \frac{RSI}{70} = \frac{0,0004}{70} = 5,7 \cdot 10^{-6} \text{ mg/kg mc./dzień,}$$

gdzie:

- D – dawka średnia całodzienna, mg/kg mc./dzień,
- RSI (*Risk Specific Intake*) – 0,0004 mg/dzień na podstawie poziomu ryzyka 10^{-5} ,
- 70 – masa ciała człowieka, kg.

Wartość ryzyka rozwoju nowotworu wywołanego narażeniem na badany kancerogen obliczono na podstawie wzoru:

$$R = SF \cdot D = 1,8 \cdot 5,7 \cdot 10^{-6} = 0,00001,$$

gdzie:

- R – ryzyko,
- D – dawka średnia całodzienna, mg/kg mc./dzień,
- SF – Slope Factor.

Po podstawieniu do wzoru uzyskuje się odpowiednią wartość NDS:

$$\text{NDS} = D \cdot \frac{24}{8} \cdot \frac{365}{240} \cdot \frac{70}{40} \cdot \frac{1}{10} \cdot 70 = 0,000318 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3},$$

gdzie:

D – dawka średnia całodzienna, $5,7 \cdot 10^{-6}$ mg/kg mc./dzień,

24 – liczba godzin w dobie,

8 – liczba godzin pracy,

365 – liczba dni w roku,

240 – liczba dni pracy,

70 – wiek (w latach),

40 – staż pracy (w latach),

10 – wentylacja płuc człowieka, m^3 ,

70 – masa ciała człowieka, kg.

Wartości stężeń 2-naftyloaminy i jej soli w powietrzu odpowiadające kolejnym poziomom ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego przedstawiono w tabeli 10.

Przyjmując wartość akceptowalnego ryzyka 10^{-4} , zaproponowano przyjąć wartość NDS dla 2-naftyloaminy i jej soli na poziomie 0,003 mg/ m^3 . Obecnie brak jest podstaw do ustalenia wartości stężenia chwilowego (NDSCh) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Nie ma podstaw do wprowadzenia notacji „skóra”. Zaleca się oznakowanie substancji jako „Carc. 1A”, co oznacza substancję rakotwórczą kategorii 1A (substancja wykazuje potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi).

Tabela 10.

Wartości stężeń 2-naftyloaminy odpowiadające kolejnym poziomom ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego

Poziom ryzyka	Stężenie 2-naftyloaminy, mg/ m^3
10^{-5}	0,000318
10^{-4}	0,00318
10^{-3}	0,0318

PIŚMIENNICTWO

Adams S.P., Laws G.M., Storer R.D., DeLuca J.G., Nichols W.W. (1996). Detection of DNA damage induced by human carcinogens in acellular assays: potential application for determining genotoxic mechanisms. *Mutat. Res.* 368, 235–248.

Araki S., Tanigawa T., Ishizu S., Minato N. (1993). Decrease of CD4-positive T lymphocytes in workers exposed to benzidine and beta-naphthylamine. *Arch. Environ. Health* 48(4), 205–208.

Axtell C.D., Ward E.M., McCabe G.P., Schulte P.A., Stern F.B., Glickman L.T. (1998). Underlying and multiple cause mortality in a cohort of workers exposed to aromatic amines. *Am. J. Ind. Med.* 34, 506–511.

Baker R.S., Bonin A.M., Stupans I., Holder G.M. (1980). Comparison of rat and guinea pig as sources of the S9 fraction in the Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test. *Mutat. Res.* 71, 43–52.

Beland F.A., Beranek D.T., Dooley K.L., Heflich R.H., Kadlubar F.F. (1983). Arylamine-DNA adducts in vitro and in vivo: their role in bacterial mutagenesis and urinary bladder carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.* 49, 125–134.

Beland F.A., Kadlubar F.F. (1985). Formation and persistence of arylamine DNA adducts in vivo. *Environ. Health Perspect.* 62, 19–30.

Bock-Hennig B.S., Ullrich D., Bock K.W. (1982). Activating and inactivating reactions controlling 2-naphthylamine mutagenicity. *Arch. Toxicol.* 50, 259–266.

Bonser G.M., Boyland E., Busby E.R., Clayson D.B., Grover P.L., Jull J.W. (1963). A further study of bladder implantation in the mouse as a means of detecting carcinogenic activity: use of crushed paraffin wax or stearic acids as the vehicle. *Br. J. Cancer* 17, 127–136.

Bonser G.M., Clayson D.B., Jull J.W. (1956b). The induction of tumours of the subcutaneous tissues, liver and intestine in the mouse by certain dye-stuffs and their intermediates. *Br. J. Cancer* 10(4), 653–667.

Bonser G.M., Clayson D.B., Jull J.W., Pyrah L.N. (1952). The carcinogenic properties of 2-amino-1-naphthol hydrochloride and its parent amine 2-naphthylamine. *Br. J. Cancer.* 6(4), 412–424.

- Bonser G.M., Clayson D.B., Jull J.W., Pyrah L.N. (1956a). The carcinogenic activity of 2-naphthylamine. *Br. J. Cancer* 10, 533–538.
- Bonser G.M. (1943). Epithelial tumours of the bladder in dogs induced by pure β -naphthylamine. *J. Pathol. Bacteriol.* 55(1), 1–6.
- Boyland E., Dukes C.E., Grover P.L. (1963). Carcinogenicity of 2-naphthylhydroxylamine and 2-naphthylamine. *Br. J. Cancer* 17, 79–84.
- Bruce W.R., Heddle J.A. (1979). The mutagenic activity of 61 agents as determined by the micronucleus, Salmonella and sperm abnormality assays. *Can. J. Genet. Cytol.* 21(3), 319–334.
- Bryant M.S., Vineis P., Skipper P.L., Tannenbaum S.R. (1988). Hemoglobin adducts of aromatic amines: associations with smoking status and type of tobacco. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85(24), 9788–9791.
- Bulbulyan M.A., Figgs L.W., Zahm S.H., Savitskaya T., Goldfarb A., Astashevsky S., Zaridze D. (1995). Cancer incidence and mortality among beta-naphthylamine and benzidine dye workers in Moscow. *Int. J. Epidemiol.* 24(2), 266–275.
- Butler M.A., Iwasaki M., Guengerich F.P., Kadlubar F.F. (1989). Human cytochrome P-450PA (P-450IA2), the phenacetin O-deethylase, is primarily responsible for the hepatic 3-demethylation of caffeine and N-oxidation of carcinogenic arylamines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86(20), 7696–7700.
- California Environmental Protection Agency (1992). Expedited Cancer Potency Values and Proposed Regulatory Levels for Certain Proposition 65 Carcinogens.
- CAREX (1999). Carex: industry specific estimates – Summary [https://www.ttl.fi/en/chemical_safety/carex/Documents/5_exposures_by_agent_and_industry.pdf].
- Case R.A.M., Hosker M.E., McDonald D.B., Pearson J.T. (1954). Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. *Br. J. Ind. Med.* 11(2), 75–104.
- Cassidy L.D., Youk A.O., Marsh G.M. (2003). The Drake Health Registry Study: cause-specific mortality experience of workers potentially exposed to beta-naphthylamine. *Am. J. Ind. Med.* 44(3), 282–290.
- Chauhan P.S., Neuhäuser-Klaus A., Ehling U.H. (1983). Induction of presumed somatic gene mutations in mice by 2-naphthylamine. *Mutation Res.* 121(3-4), 267–272.
- ChemSrc (2018). Komputerowa baza danych.
- Chiang T.A., Pei-Fen W., Ying L.S., Wang L.F., Ko Y.C. (1999). Mutagenicity and aromatic amine content of fumes from heated cooking oils produced in Taiwan. *Food Chem. Toxicol.* 37(2-3), 125–134.
- CIOP-PIB (2020). Baza niebezpiecznych substancji chemicznych [https://www.ciop.pl/CIOPPortal WAR/appmanager/ciop/pl?_nfpb=true&_pageLabel=P27600224401410431343241&id_czynn_chem=399].
- Conzelman G.M. Jr, Moulton J.E. (1972). Dose-response relationships of the bladder tumorigen 2-naphthylamine: a study in beagle dogs. *J. Natl. Cancer Inst.* 49, 193–205.
- Conzelman G.M. Jr, Moulton J.E., Flanders L.E. 3rd, Springer K., Crout D.W. (1969). Induction of transitional cell carcinomas of the urinary bladder in monkeys fed 2-naphthylamine. *J. Natl. Cancer Inst.* 42(5), 825–836.
- Decarli A., Peto J., Piolatto G., La Vecchia C. (1985). Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: analysis of models of carcinogenesis. *Br. J. Cancer* 51(5), 707–712.
- Delzell E., Macaluso M., Cole P. (1989). A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant. *J. Occup. Med.* 31(3), 273–278.
- Drug Future, Chemical Toxicity Database (2019) [https://www.drugfuture.com/toxic/q81-q381.html].
- Duverger-Van-Bogaert M., Crutzen-Fayt M.C., Stecca C. (1991). Activation of some aromatic amines to mutagenic products by human red blood cell cytosol. *Mutat. Res.* 263(4), 249–255.
- ECHA, Europejska Agencja Chemikaliów (2019).
- Flückiger-Isler S., Baumeister M., Braun K., Gervais V., Hasler-Nguyen N., Reimann R., Van Gompel J., Wunderlich H.G., Engelhardt G. (2004). Assessment of the performance of the Ames IITM assay: a collaborative study with 19 coded compounds. *Mutat. Res.* 558(1-2), 181–197.
- GESTIS (2019). Komputerowa baza danych.
- Górecka-Turska D., Mekier U., Górski T. (1983). Wymiana chromatyd siostrzanych w szpiku kostnym myszy szczepu BALB/C pod wpływem działania rakotwórczych i nierakotwórczych produktów i produktów przemysłu barwnikarskiego. *Bromat. Chem. Toksykol.* 16, 37–42 [publication in Polish].
- Grimmer G., Dettbarn G., Seidel A., Jacob J. (2000). Detection of carcinogenic aromatic amines in urine of smokers and non-smokers. *Sci. Total Environ.* 247, 81–90.
- Gromiec J.P., Wróblewska K.A. (1988). Narażenie na β -naftyloaminę w polskim przemyśle. *Med. Pr.* 39, 358–364 [publication in Polish].
- Gupta R.S., Singh B. (1982). Mutagenic responses of five independent genetic loci in CHO cells to a variety of mutagens. Development and characteristics of a mutagen screening system based on selection for multiple drug-resistant markers. *Mutat. Res.* 94(2), 449–466.

- Hadidian Z., Fredrickson T.N., Weisburger E.K., Weisburger J.H., Glass R.M., Mantel N. (1968). Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines, and purine antimetabolites. *J. Natl. Cancer Inst.* 41(4), 985–1036.
- Hansen A.M., Omland O., Poulsen O.M., Sherson D., Sigsgaard T., Christensen J.M., Overgaard E. (1994). Correlation between work process-related exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary levels of α -naphthol, β -naphthylamine and 1-hydroxyprene in iron foundry workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65, 385–394.
- Hansen A.M., Poulsen O.M., Christensen J.M., Hansen S.H. (1992). Determination of 2-naphthylamine in urine by a novel reversed-phase high-performance liquid chromatography method. *J. Chromatogr.* 578(1), 85–90.
- Harrison L.H., Cox C.E., Banks K.W., Boyce W.H. (1969). Distant metastases from beta-naphthylamine induced vesical tumours in dogs. *J. Urol.* 102, 586–589.
- Hellmér L., Bolcsfoldi G. (1992a). An evaluation of the E. coli K-12 uvrB/recA DNA repair host mediated assay. I. In vitro sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutat. Res.* 272(2), 145–160.
- Hellmér L., Bolcsfoldi G. (1992b). An evaluation of the E. coli K-12 uvrB/rec A DNA repair host mediated assay. II. In vivo results for 36 compounds tested in the mouse. *Mutat. Res.* 272(2), 161–173.
- Hicks R.M., Chowanick J. (1977). The importance of synergy between weak carcinogens in the induction of bladder cancer in experimental animals and humans. *Cancer Res.* 37(8/2), 2943–2949.
- Hicks R.M., Wright R., Wakefield J.S. (1982). The induction of rat bladder cancer by 2-naphthylamine. *Br. J. Cancer* 46, 646–661.
- Hix C., Oglesby L., MacNair P., Sieg M., Langenbach R. (1983). Bovine bladder and liver cell and homogenate-mediated mutagenesis of Salmonella typhimurium with aromatic amines. *Carcinogenesis* 4(11), 1401–1407.
- HSDB (2019). Komputerowa baza danych.
- Hueper W.C., Wiley F.H., Wolfe H.D. (1938). Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 20, 46–84.
- IARC (1974). Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitrosocompounds and miscellaneous alkylating agents, vol. 4.
- IARC (1987). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans. Suppl. 6.
- IARC (2004). Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans 83, 1–1438.
- IARC (2010). 2-Naphthylamine. Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans vol. 99.
- IARC (2012). 2-Naphthylamine. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans vol. 100F.
- Imaoka S., Yoneda Y., Matsuda T., Degawa M., Fukushima S., Funae Y. (1997). Mutagenic activation of urinary bladder carcinogens by CYP4B1 and the presence of CYP4B1 in bladder mucosa. *Biochem. Pharmacol.* 54, 677–683.
- International Labour Office. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety (1998). 4th edition, vol. 1–4. Geneva, Switzerland: International Labour Office, s. 104.97.
- Kadlubar F.F., Anson J.F., Dooley K.L., Beland F.A. (1981a). Formation of urothelial and hepatic DNA adducts from the carcinogen 2-naphthylamine. *Carcinogenesis* 2(5), 467–470.
- Kadlubar F.F., Unruh L.E., Beland F.A., Straub K.M., Evans F.E. (1981b). Formation of DNA adducts by carcinogen N-hydroxy-2-naphthylamine. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 58, 143–152.
- Kadlubar F.F., Unruh L.E., Flammang T.J., Sparks D., Mitchum R.K., Mulder G.J. (1981c). Alteration of urinary levels of the carcinogen, N-hydroxy-2-naphthylamine, and its N-glucuronide in the rat by control of urinary pH, inhibition of metabolic sulfation, and changes in biliary excretion. *Chem. Biol. Interact.* 33(2-3), 129–147.
- Kaneko M., Nagata C., Kodama M. (1985). Repair of indirectly induced DNA damage in human skin fibroblasts treated with N-hydroxy-2-naphthylamine. *Mutat. Res.* 143(3), 103–108.
- Kaneko M., Nakayama T., Kodama M., Nagata C. (1984). Detection of DNA lesion in cultured human fibroblasts induced by active oxygen species generated from a hydroxylated metabolite of 2-naphthylamine. *Gan.* 75(4), 349–354.
- Komisja Europejska (1998). Dyrektywa Rady 98/24/WE z dnia 7 kwietnia 1998 r. w sprawie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników przed ryzykiem związanym ze środkami chemicznymi w miejscu pracy (czternasta dyrektywa szczegółowa w rozumieniu art. 16 ust. 1 dyrektywy 89/391/EWG) [Council Directive 98/24/EC of 7 April 1998 on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work (fourteenth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC)].
- Le Curieux F., Marzin D., Erb F. (1992). Genotoxic activity of three carcinogens in peripheral blood erythrocytes of the new Pleurodeles waltl. *Mutat. Res.* 283(3), 157–160.
- Le Curieux F., Marzin D., Erb F. (1993). Comparison of three short-term assays, results on seven chemicals. Potential contribution of the control of water genotoxicity. *Mutat. Res.* 319(3), 223–236.

- Lewalter J., Neumann H.G. (1998). Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (Biomonitoring) – Part XIII: Die Bedeutung von Referenzwerten für die Bewertung von Fremdstoffbelastungen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 33, 388–393.
- Mancuso T.F., el-Attar A.A. (1967). Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J. Occup. Med.* 9(6), 277–285.
- Masuda Y., Hoffmann D. (1969). Quantitative determination of 1-naphthylamine and 2-naphthylamine in cigarette smoke. *Anal. Chem.* 41(4), 650–652.
- McCarvill J.T., Lubet R.A., Schechtman L.M., Kouri R.E., Putman D.L. (1990). Morphological transformation of BALB/3T3 cells by various procarcinogens in the presence of rat liver S-9 activation system. *Environ. Mol. Mutagen.* 16(4), 304–310.
- McElvenny D.M., Mueller W., Ritchie P., Cherrie J.W., Hidajat M., Darnton A.J., Agius R.M., de Vocht F. (2018). British rubber and cable industry cohort: 49-year mortality follow-up. *Occup. Environ. Med.*
- Mirkova E. (1990). Activity of the human carcinogens benzidine and 2-naphthylamine in triple and single – dose mouse bone marrow micronucleus assays: results for a combine test protocol. *Mutat. Res.* 234(3/4), 161–163.
- Mirkova E., Ashby J. (1988). Activity of the human carcinogens benzidine and 2-naphthylamine in male mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutagenesis* 3(5), 437–439.
- Mirkova E., Ivanova-Chemishanska L., Khinkova L., Antov G., Mukhtarova M. (1995). Cytogenic effects (frequency of micronuclei) in peripheral lymphocyte cultures from workers in automobile tyre manufacture. *Probl. Khig.* 20, 146–162.
- MOLBASE (2020). Komputerowa baza danych [http://www.molbase.com/en/properties_612-52-2-moldata-1461413.html].
- Moore B.P., Potter P.M., Hicks R.M. (1984). Metabolism of 2-naphthylamine and benzidine by rat and human bladder organ cultures. *Carcinogenesis* 5(7), 949–954.
- Morinaga K., Oshima A., Hara I. (1982). Multiple primary cancers following exposure to benzidine and beta-naphthylamine. *Am. J. Ind. Med.* 3(3), 243–246.
- Morinaga K., Yutani S., Hara I. (1990). Cancer mortality of male workers exposed to benzidine and/or beta-naphthylamine. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 45(4), 909–918.
- Naito S., Tanaka K., Koga H., Kotoh S., Hirohata T., Kumazawa J. (1995). Cancer occurrence among dyestuff workers exposed to aromatic amines. A long term follow-up study. *Cancer* 76(8), 1445–1452.
- Nasterlack M. (2010). Addendum to 2-Naphthylamine. BAT Value Documentation.
- NIOSH (1990). National Institute for Occupational Safety and Health. National Occupational Exposure Survey (1981-83).
- NIOSH (2011). The National Institute for Occupational Safety and Health. Appendix B - Thirteen OSHA-Regulated Carcinogens.
- NTP (2016). National Toxicology Program. 14th Report on Carcinogens. 2-Naphtylamine. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. Dated November 3, 2016.
- Oda Y. (2004). Analysis of the involvement of human N-acetyltransferase 1 in the genotoxic activation of bladder carcinogenic arylamines using a SOS/umu assay system. *Mutat. Res.* 554(1-2), 399–406.
- Oda Y., Aryal P., Terashita T., Gillam E.M., Guengerich F.P., Shimada T. (2001). Metabolic activation of heterocyclic amines and other procarcinogens in Salmonella typhimurium umu tester strains expressing human cytochrome P4501A1, 1A2, 1B1, 2C9, 2D6, 2E1, and 3A4 and human NADPH-P450 reductase and bacterial O-acetyltransferase. *Mutat. Res.* 492(1-2), 81–90.
- Oglesby L.A., Hix C., Snow L., MacNair P., Seig M., Langenbach R. (1983). Bovine bladder urothelial cell activation of carcinogens to metabolites mutagenic to Chinese hamster V79 cells and Salmonella typhimurium. *Cancer Res.* 43(11), 5194–5199.
- Olfert S.M., Felknor S.A., Delclos G.L. (2006). An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med. J.* 99(11), 1256–1263.
- Parodi S., Taningher M., Russo P., Pala M., Tamaro M., Monti-Bragadin C. (1981). DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen aromatic amines and azo-derivatives, as related quantitatively to their carcinogenicity. *Carcinogenesis* 2(12), 1317–1326.
- Patnaik P. (2007). *Comprehensive Guide to the Hazardous Properties of Chemical Substances*, 3rd Edition, John Wiley and Sons. Hoboken, New Jersey.
- Patty's Industrial hygiene and toxicology (1981). John Wiley and Sons. New York.
- Phillipson C.E., Ioannides C. (1983). Activation of aromatic amines to mutagens by various animal species including man. *Mutat. Res.* 124(3-4), 325–336.
- Piolatto G., Negri E., La Vecchia C., Pira E., Decarli A., Peto J. (1991). Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: an updated analysis. *Br. J. Cancer* 63(3), 457–459.
- Pira E., Piolatto G., Negri E., Romano C., Boffetta P., Lipworth L., McLaughlin J.K., La Vecchia C. (2010). Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: A 58-year follow-up. *Int. J. Cancer* 102(14), 1096–1099.

- Pogodina O.N. (1984). Korreljacja mutagennej i kancerogennej aktywności niektórych aromaticeskich aminov. *Exper. Onkol.* 6(4), 23–25.
- Pohanish R.P. (2017). *Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens*. Elsevier, Oxford, 734, 2113–2114.
- Prehled Prumyslove Toxikologie; Organické Latky, Marhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1986, s. 466.
- Purchase I.F., Kalinowski A.E., Ishmael J., Wilson J., Gore C.W., Chart I.S. (1981). Lifetime carcinogenicity study of 1- and 2-naphthylamine in dogs. *Br. J. Cancer* 44(6), 892–901.
- Radomski J.L., Brill E., Deichmann W.B., Glass E.M. (1971). Carcinogenicity testing of N-hydroxy and other oxidation and decomposition products of 1- and 2-naphthylamine. *Cancer Res.* 31, 1461–1467.
- Radomski J.L., Radomski T., MacDonald W.E. (1977). Cocarcinogenic interaction between D,L-tryptophan and 4-aminobiphenyl or 2-naphthylamine in dogs. *J. Natl. Cancer Inst.* 58(6), 1831–1834.
- Radomski J.L., Krischer C., Krischer K.N. (1978). Histologic and histochemical preneoplastic changes in the bladder mucosae of dogs given 2-naphthylamine. *J. Natl. Cancer Inst.* 60(2), 327–333.
- Raineri R., Andrews A.W., Pooley J.A. (1986). Effect of donor age on the levels of activity of rat, hamster and human liver S9 preparation in the Salmonella mutagenicity assay. *J. Appl. Toxicol.* 6(2), 101–108.
- Riedel K., Scherer G., Engl J., Hagedorn H.W., Tricker A.R. (2006). Determination of three carcinogenic aromatic amines in urine of smokers and nonsmokers. *J. Anal. Toxicol.* 30(3), 187–195.
- Riffelmann M., Müller G., Schmieding W., Popp W., Norpoth K. (1995). Biomonitoring of urinary aromatic amines and arylamine hemoglobin adducts in exposed workers and nonexposed control persons. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 68, 36–43.
- Rigotti E., Fontana D., Negri G.L., Palestro G., Randone D.F., Borgno M. (1977). Results of hyperthermia on the bladder carcinomas of the dog. *J. Urol. Nephrol. (Paris)* 83, 175–184 [cyt. za: IARC 1999].
- Roe F.J., Mitchley B.C., Walters M. (1963). Tests for carcinogenesis using newborn mice: 1,2-benzanthracene, 2-naphthylamine, 2-naphthylhydroxylamine and ethyl methane sulphate. *Be. J. Cancer* 17, 255–260.
- Romanenko A.M., Martynenko A.G. (1972). Morphology of bladder neoplasms induced by beta-naphthylamine in dogs. *Vopr. Onkol.* 18, 70–75.
- Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywę Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE (ze zmianami) (Dz. Urz. UE L 396 z 30.12.2006.) [Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC (Text with EEA relevance)].
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (Dz.U. z dn. 3.07.2018, poz. 1286) [Polish legal act].
- 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 dyrektywę 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 r. s.1) (Dz. Urz. UE L 235 z 5.09.2009 r.) [Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006].
- Rubino G.R., Scansetti G., Piolatto G., Pira E. (1982). The carcinogenic effects of aromatic amines: an epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-mathylaniline) in inducing bladder cancer in man. *Environ. Res.* 27(2), 241–254.
- Saffiotti U., Cefis F., Montesano R. i in. (1967). Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. [In:] W. Deichmann, K.F. Lampe (eds.). *Bladder Cancer: a symposium* 129–135 [cyt. za: IARC 1999].
- Salamone M.F., Heddle J.A., Katz M. (1981). Mutagenic activity of 41 coded compounds in the in vivo micronucleus assay. [In:] F.J. de Serres, J. Ashby (eds.). *Progress in Mutation Research* vol. 1 Elsevier/North-Holland, New York s. 686–697 [cyt. za: HSDB].
- Sarkar F.H., Radcliff G., Callewaert D.M. (1992). Purified prostaglandin synthetase activates aromatic amines to derivatives that are mutagenic to Salmonella typhimurium. *Mutat. Res.* 282(4), 273–281.
- Schulte P.A., Ringen K., Hemstreet G.P. Altekruse E.B., Gullen W.H., Patton M.G., Allsbrook, W.C. Jr., Crosby J.H., West S.S., Witherington R., Koss L., Bales C.E., Tillet, S., Rooks C.F., Stern F., Stringer W., Schmidt V.A., Brubaker M.M. (1985). Risk assessment of a cohort exposed to aromatic amines. Initial results. *J. Occup. Med.* 27, 115–121.

- Schulte P.A., Ringen K., Hemstreet G.P., Altekruse E.B., Gullen W.H., Tillett, S., Allsbrook W.C. Jr, Crosby J.H., Witherington, R., Stringer W., Brubaker M.M. (1986). Risk factors for bladder cancer in a cohort exposed to aromatic amines. *Cancer* 58(9), 2156–2162.
- Schulte P.A., Ward E., Boeniger M., Hills B. (1988). Occupational exposure to N-substituted acryl compounds. Carcinogenic and mutagenic responses to aromatic amines and nitroarenes. King Ch.M., Romano L.J., Schuetzle D. (eds.) Elsevier, New York 23–25.
- Seidel A., Grimmer G., Dettbarn G., Jacob J. (2001). Nachweis von kanzerogenen aromatischen Aminen im Harn von Nichtrauchern. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 6, 213–220.
- Sheftel V.O. (2000). *Indirect Food Additives and Polymers. Migration and Toxicology.* Lewis Publishers, Boca Raton, FL. s. 616.
- Shimada T., Hayes C.L., Yamazaki H., Amin S., Hecht S.S., Guengerich F.P., Sutter T.R. (1996). Activation of chemically diverse procarcinogens by human cytochrome P-450 1B1. *Cancer Res.* 56, 2979–2984.
- Stabbert R., Schäfer K.H., Biefel C., Rustemeier K. (2003). Analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *Rapid Commun Mass Spectrom* 17(18), 2125–2132.
- Stern F.B., Murthy L.I., Beaumont J.J., Schulte P.A., Halperin W.E. (1985). Notification and risk assessment for bladder cancer of a cohort exposed to aromatic amines. III. Mortality among workers exposed to aromatic amines in the last beta-naphthylamine manufacturing facility in the United States. *J. Occup. Med.* 27, 495–500.
- Stillwell W.G., Bryant M.S., Wishnok J.S. (1987). GC/MS analysis of biologically important aromatic amines. Application to human dosimetry. *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* 14(5), 221–227.
- Stoner G.D., Conran P.B., Greisiger E.A., Stober J., Morgan M., Pereira M.A. (1986). Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma response in strain A/J mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 82(1), 19–31.
- Sung H.L., Araki S., Tanigawa T., Sakurai S. (1995). Selective decrease of the suppressorinducer (CD₄ + CD₄₅ RA +) T lymphocytes in workers exposed to benzidine and β-naphthylamine. *Arch. Environ. Health* 53(3), 196–199.
- Suzuki Y., Shimizu H., Nagae Y., Fukumoto M., Okonogi H., Kadokura M. (1993). Micronucleus test and erythroipoiesis: effect of cobalt on the induction of micronuclei by mutagens. *Environ. Mol. Mutagen* 22(2), 101–106.
- Szeszenia-Dąbrowska N., Wilczyńska U., Kaczmarek T., Szymczak W. (1991). Cancer mortality among male workers in the Polish rubber industry. *Pol. J. Occup. Med. Environ. Health* 4(2), 149–157.
- Takahashi K., Kaiya T., Kawazoe Y. (1987). Structure-mutagenicity relationship among aminoquinolines azo-analogues of naphthylamine and their N-acetyl derivatives. *Mutat. Res.* 187(4), 191–197.
- Theiss J.C., Shimkin M.B., Weisburger E.K. (1981). Pulmonary adenoma response of strain A mice to sulfonic acid derivatives of 1- and 2-naphthylamines. *J. Natl. Cancer Inst.* 67(6), 1299–1302.
- Tingshu L., Tianyou D., Shu P., Qianhuan D. (1991). Studies on metabolism of 2-naphthylamine and its activation mechanism. *J. Environ. Sci. (China)* 3(1), 101–108.
- Tomioka K., Obayashi K., Saeki K., Okamoto N., Kurumatani N. (2015). Increased risk of lung cancer associated with occupational exposure to benzidine and/or beta-naphthylamine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 88(4), 455–465.
- Trzos R.J., Petzold G.L., Brunden M.N., Swenberg J.A. (1978). The evaluation of sixteen carcinogens in the rat using the micronucleus test. *Mutat. Res.* 58(1), 79–86.
- Tsuchimoto T., Matter F.E. (1981). Activity of coded compounds in the micronucleus test. [In:] F.J. de Serres, J. Ashby (eds.). *Progress in Mutation Research* vol. 1, Elsevier/North – Holland, New York, s. 705–711 [cyt. za: Hellmér, Bolcsfoldi 1992a].
- Verschueren K. (1983). *Handbook of Environmental Data of Organic Chemicals.* 2nd ed. New York, Van Nostrand Reinhold Co., s. 902 [cyt. za: HSDB].
- Veys C.A. (1969). Two epidemiological inquiries into the incidence of bladder tumors in industrial workers. *J. Natl. Cancer Inst.* 43(1), 219–226.
- Veys C.A. (2004). Bladder tumours in rubber workers: a factory study 1946-1995. *Occup. Med. (Lond.)* 54(5), 322–329.
- Vogel E.W. (1991). Variation of spontaneous and induced mitotic recombination in different *Drosophila* populations: a pilot study hydrocarbons in six newly constructed tester strains. *Mutat. Res.* 250(1-2), 291–298.
- Vogel E.W., Nivard M.J. (1993). Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 8(1), 57–82.
- Wagner E.D., Smith S.R., Xin H., Plewa M.J. (1994). Comparative mutagenicity of plant-activated aromatic amines using *Salmonella* strains with different acetyltransferase activities. *Environ. Mol. Mutagen.* 23(1), 64–69.
- Walters M.A. (1967). Further tests for carcinogenesis using newborn mice: 2-naphthylamine, 2-naphthylhydroxylamine, 2-acetolaminofluorene and ethyl methane sulphonate. *Br. J. Cancer* 21(2), 367–372.
- Weiss T., Angerer J. (2002). Simultaneous determination of various aromatic amines and metabolites of aromatic nitro compounds in urine for low level exposure using

gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 778(1-2), 179–192.

Weiss T., Brüning T., Bolt H.M. (2007). Dephenylation of the rubber chemical N-phenyl-2-naphthylamine to carcinogenic 2-naphthylamine : a classical problem revisited. *Crit. Rev. Toxicol.* 37(7), 553–566.

Wilczyńska U., Szadkowska-Stańczyk I., Szeszenia-Dabrowska N., Sobala W., Strzelecka A. (2001). Cancer mortality in rubber tire workers in Poland. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 14(2), 115–125.

Wise R.W., Zenser T.V., Kadlubar F.F., Davis B.B. (1984). Metabolic activation of carcinogenic aromatic amines by dog bladder and kidney prostaglandin H synthase. *Cancer Res.* 44, 1893–1897.

Yamazoe Y., Miller D.W., Weis C.C., Dooley K.L., Zenser T.V., Beland F.A., Kadlubar F.F. (1985). DNA adducts formed by ring-oxidation of the carcinogen 2-naphthylamine with prostaglandin H synthase in vitro and in the dog urothelium in vivo. *Carcinogenesis* 6(9), 1379–1387.

Yoshida M., Numoto S., Otsuka H. (1979) Histopathological changes induced in the urinary bladder and liver of female BALB/c mice treated simultaneously with 2-naphthylamine and cyclophosphamide. *Gan.* 70(5), 645–652.

Adres do korespondencji/Contact details:

dr inż. EWELINA CZUBACKA

e-mail: Ewelina.Czubacka@imp.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA 2-NAFTYLOAMINĘ I JEJ SOLE

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: skórę, układ oddechowy i pęcherz moczowy; w zależności od wskazań badanie dermatologiczne, Badania pomocnicze: badanie ogólne moczu; przy ekspozycji skórnej w zależności od wskazań testy naskórkowe.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: skórę, błony śluzowe, paznokcie, spojówki, układ oddechowy i pęcherz moczowy; w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: badanie ogólne moczu; w zależności od wskazań badanie zawartości met-hemoglobiny we krwi; przy ekspozycji skórnej w zależności od wskazań testy naskórkowe.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 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, błony śluzowe, paznokcie, spojówki, układ

oddechowy i pęcherz moczowy; w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: badanie ogólne moczu; w zależności od wskazań badanie zawartości met-hemoglobiny we krwi; przy ekspozycji skórnej w zależności od wskazań testy naskórkowe.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na 2-naftyloaminę i jej sole są: pęcherz moczowy, błony śluzowe, skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na 2-naftyloaminę i jej sole są:

- przewlekły nieżyt górnych dróg oddechowych, zwłaszcza błony śluzowej nosa,
- przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- schorzenia przebiegające z włóknieniem płuc,
- nawracające stany zapalne skóry,
- choroby alergiczne skóry,
- przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego,
- nowotwór pęcherza moczowego w wywiadzie,
- ciąża.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres

trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych. Ze względu na działanie rakotwórcze (Carc. 1A) na ludzi w narażeniu na 2-naftyloaminę i jej sole nie wolno zatrudniać: pracowników młodocianych, kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Wskazane informowanie pracowników o działaniu rakotwórczym związku i zwiększonym ryzyku nowotworów pęcherza moczowego.