

dr JERZY MAJKA
dr TOMASZ WASIELA
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Formaldehyd

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego*⁰

NDS: 0,5 mg/m³
NDSCh: 1 mg/m³

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 1 — 2.12.1988
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 19.12.1988

Formaldehyd jest bezbarwnym gazem o specyficznym, ostrym i drażniącym zapachu. Jest jednym z najczęściej stosowanych związków chemicznych. Wykorzystuje się go głównie (około 50% całkowitej produkcji) do wytwarzania żywic formaldehydowych. Jest też szeroko stosowany jako środek dezynfekcyjny i konserwujący. W Polsce, w warunkach narażenia na działanie formaldehydu jest zatrudnionych co najmniej 14 200 osób. Główną drogą narażenia zawodowego jest układ oddechowy, a także, w przypadku stosowania wodnych roztworów formaldehydu, skóra. Miejscem pozazawodowej ekspozycji, niekiedy znacznej, są pomieszczenia mieszkalne, biura, sklepy, szkoły, itp., gdzie źródłem emisji związku są drewno-pochodne elementy konstrukcyjne i wykończeniowe, meble, farby, lakiery i kleje. Formaldehyd jest ponadto stałym zanieczyszczeniem atmosferycznym w aglomeracjach miejskich oraz składnikiem dymu tytoniowego.

Ostra toksyczność formaldehydu jest związana z jego silnym działaniem drażniącym na błony śluzowe oczu i dróg oddechowych. Objawy porażenia mogą być odczuwane przez osoby szczególnie wrażliwe już przy stężeniu wynoszącym 0,012 mg/m³. Formaldehyd o stężeniu około 1 ppm (1,23 mg/m³) u większości osób może działać drażniąco na śluzówkę oczu, nosa i gardła; jego działanie w stężeniu powyżej 60 mg/m³ może prowadzić do powstawania powikłanych uszkodzeń tkanki płucnej lub obrzęku płuc. U zwierząt, w warunkach narażenia przewlekłego, stwierdzono zmiany zapalne i odczynowe w nabłonku jamy nosowej. U ludzi,

⁰ Wartości normatywu obowiązujące zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 21 października 1991 r. (Dziennik Ustaw Nr 114, poz. 495 z 1991 r.).

narażonych w warunkach zawodowych, obserwowano niekiedy przejściowe zmiany obturacyjne układu oddechowego, aczkolwiek brak jest badań pozwalających na ocenę korelacji pomiędzy zawodowym narażeniem a objawami działania drażniącego związku.

U szczurów jednoznacznie wykazano rakotwórcze działanie formaldehydu przy narażeniu trwającym co najmniej 18 miesięcy (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu) i stężeniu związku wynoszącym 6,8—17 mg/m³. Istniejące dane wskazują, że działanie rakotwórcze formaldehydu występuje na poziomie stężeń, na którym obserwuje się nasilone zmiany zapalne oraz nasilone odczynowe reakcje na działanie drażniące i jest uwarunkowane pojawieniem się tych zmian.

Wyniki epidemiologicznych badań rakotwórczego działania formaldehydu na ludzi nie są jednoznaczne. Brak jest przekonujących dowodów na poparcie tezy o zwiększeniu zachorowalności na raka górnych dróg oddechowych u ludzi narażonych na działanie formaldehydu. Zwiększona zapadalność na raka mózgu, okrężnicy oraz niektóre inne postacie nowotworów, u anatomów, patologów i osób balsamujących zwłoki, może być spowodowana działaniem innych czynników.

Uwzględniając drażniące działanie formaldehydu na ludzi proponuje się, aby wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia, traktowanego jako średnie stężenie ważone czasem 8-godzinnej zmiany roboczej, wynosiła 0,5 mg/m³, a wartość dopuszczalnego stężenia chwilowego 1 mg/m³. Przestrzeganie tych wartości powinno zabezpieczyć około 80% pracowników przed subiektywnym odczuciem podrażnienia, a tym bardziej przed wystąpieniem zmian zapalnych i odczynowych oraz przed działaniem rakotwórczym i zmniejszyć ryzyko wystąpienia nowotworów do wartości nieistotnej.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji:

wzór sumaryczny	HCHO
wzór strukturalny	O H—C—H
masa cząsteczkowa	30
nazwa chemiczna	formaldehyd
nazwa chemiczna wg CAS	formaldehyd
numer rejestru CAS	50-00-0
synonimy	aldehyd metylowy, aldehyd mrówkowy, metanal
nazwy handlowe	Formalina, BFV, Faunoform, Formalith, Fyde, Ivolan, Lysoform, Morbicid

Właściwości fizykochemiczne (14,87,153):

wygląd i zapach	bezbardwy gaz o ostrej, nieprzyjemnej woni
temperatura topnienia	—92°C
temperatura wrzenia	—19,5°C

temperatura zapłonu	50°C (37-procentowy roztwór wodny z dodatkiem 15% metanolu)
temperatura samozapłonu	430°C
granice stężeń wybuchowych	7,0—73%
gęstość par względem powietrza	1,075
rozpuszczalność w wodzie	bardzo dobrze rozpuszczalny, nawet w stosunku objętościowym 400:1
rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych	dobrze rozpuszczalny w alkoholu etylowym, eterze dwuetylowym, acetonie, benzenie i chloroformie

Formaldehyd w temperaturze około 400°C rozkłada się do tlenku węgla i wodoru.

Współczynniki przeliczeniowe	1 ppm = 1,23 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,81 ppm
------------------------------	--

Zastosowanie, narażenie zawodowe

Formaldehyd otrzymuje się na skalę przemysłową dwoma metodami: przez katalityczne odwodornienie metanolu lub przez utlenienie metanolu w obecności powietrza bądź tlenu na katalizatorze z tlenku żelaza lub molibdenu. W obrocie handlowym najczęściej jest spotykany 30 — 50-procentowy roztwór wodny formaldehydu, stabilizowany metanolem w celu zahamowania polikondensacji, znany pod nazwą formalina. Często spotykany jest także niskocząsteczkowy, łańcuchowy homopolimer — paraformaldehyd, który jest amorficznym proszkiem, lub krystaliczny, cykliczny trimer — trioksan. Około 50% wyprodukowanego formaldehydu przeznacza się w Polsce na produkcję żywic mocznikowo-, fenolowo-, melaminowo- i poliacylowo-formaldehydowych. Znajdują one zastosowanie jako kleje i spoiwa przy wytwarzaniu płyt wiórowych, paździerzowych i pilśniowych oraz sklejek (160). Żyvice mocznikowo-formaldehdowe, poddane procesowi spieniania, służą również do produkcji pianki termoizolacyjnej. Formaldehyd jest ponadto ważnym produktem pośrednim w syntezie organicznej, głównie w syntezie pochodnych acetylenowych. Znajduje też zastosowanie w produkcji klejów, barwników, farb i lakierów. Narażenie na formaldehyd występuje również w przemyśle włókienniczym, gdzie używa się go jako składnika kąpieli apreterskich. Bywa stosowany w przemyśle papierniczym, fotograficznym, garbarskim, gumowym, rafinerijnym, odlewniczym i w budownictwie. W medycynie i biologii formaldehyd jest stosowany w postaci formaliny lub paraformaldehydu (uwalniającego monomer formaldehydu po rozpuszczeniu w wodzie) w celach dezynfekcyjnych oraz jako środek konserwujący i utrwalający preparaty medyczne i biologiczne. Służy również do dezynfekcji gleby i zaprawiania ziarna. Niekiedy formaldehyd dodaje się do żywności i kosmetyków w celu konserwacji (97).

Według udokumentowanych, aczkolwiek, naszym zdaniem, niepełnych danych ze stacji sanitarno-epidemiologicznych, liczba osób zawodowo narażonych w Polsce na działanie formaldehydu wynosi około 14200, z czego ponad 8000 osób jest zatrudnionych w przemyśle (132). Według tych samych danych, blisko 800 osób pracuje w warunkach przekroczenia aktualnie obowiązującej w Polsce wartości NDS, wynoszącej 2 mg/m³ (133). Można przypuszczać, że w rzeczywistości liczba osób narażonych zawodowo jest znacznie większa.

Narażenie na działanie formaldehydu ma miejsce również w warunkach pozawodowych. Formaldehyd jest składnikiem zanieczyszczeń atmosferycznych, występującym niekiedy w dużych ilościach (do 0,197 mg/m³), zwłaszcza w rejonach uprzemysłowionych i zurbanizowanych. Głównymi źródłami emisji formaldehydu do atmosfery, oprócz przemysłowych technologii wytwarzania i przetwórstwa, są: procesy spalania paliw energetycznych (stałych, płynnych i gazowych) w zakładach energetycznych, elektrociepłowniach i kotłowniach, spalanie paliw pędnych w silnikach samochodowych i spalanie odpadów komunalnych w spalarniach. Ponadto formaldehyd tworzy się w wyniku naturalnej fotooksydacji węglowodanów aromatycznych pochodzących ze spalin samochodowych (87).

Formaldehyd jest istotnym czynnikiem zanieczyszczającym powietrze w pomieszczeniach mieszkalnych i biurowych. Źródłem emisji tego związku są: pyły wiórowe, paździerzowe, pilśniowe, itp., stosowane w elementach konstrukcyjnych lub wykończeniowych i wyrobach meblarskich, lakiery, farby, kleje, niektóre rodzaje tapet i wykładzin podłogowych, materiały izolacyjne z wełny mineralnej oraz upłynniacze do betonu używane w procesie budowlanym. Formaldehyd jest także składnikiem dymu tytoniowego. Ocenia się, że w 1 m³ dymu jest 40 cm³ formaldehydu (14).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W obrazie ostrego inhalacyjnego zatrucia formaldehydem dominują objawy silnego, drażniącego działania na spojówki oczu i błony śluzowe dróg oddechowych. Dane na temat występujących objawów, w zależności od stężenia formaldehydu w powietrzu i czasu trwania narażenia, przedstawiono w tabeli 1. Działanie formaldehydu o stężeniu około 60 — 120 mg/m³ stanowi zagrożenie dla życia. W ciągu kilku minut może wystąpić duszność i trudności w oddychaniu, a w następstwie poważne powikłania, takie jak: ostre stany zapalne oskrzeli i płuc, obrzęk płuc lub inne niebezpieczne uszkodzenia tkanki płucnej (87,129).

Tabela 1

Objawy ostrego toksycznego działania formaldehydu na ludzi przy narażeniu inhalacyjnym

Stężenie [mg/m ³]	Czas trwania ekspozycji	Efekt	Bibliografia
1	2	3	4
0,012	---	próg podrażnienia oczu u najbardziej wrażliwych osób	14
0,06-0,12	---	próg podrażnienia gardła u osób najbardziej wrażliwych	61
0,06-0,22	---	próg wyczuwalności zapachu	5,22,56
0,3	8 godz./tydz. 8 tygodni	próg podrażnienia oczu i gardła dla prawie 20% populacji	131
1,0	---	próg podrażnienia gardła i oczu dla większości badanych	205

1	2	3	4
0,3-1,9	—	obniżenie aktywności rzęsek i transportu śluzu w jamie nosowej	18
1,2	90 min	podrażnienie spojówek i górnych dróg oddechowych. Brak zmian wskaźników respirometrycznych	45
1,2	5 min	podrażnienie oczu u 8% badanych osób	203
2,4-4,9	5 min	podrażnienie oczu u 33% badanych osób	203
6,1	5 min	podrażnienie oczu u 67% badanych osób	203
4,9-6,1	10-30 min	podrażnienie oczu, łzawienie, uczucie dyskomfortu; stężenie tolerowane tylko przez niektóre osoby	203
17,8	—	silne podrażnienie oczu, nosa i gardła, silne łzawienie	203
37-60	—	niebezpieczeństwo zapalenia i obrzęku płuc	61
61,5-123	—	zagrożenie dla życia	129

— nie określono czasu trwania ekspozycji

Zgon możliwy jest wskutek uduszenia w następstwie skurczu lub obrzęku głośni, porażenia ośrodka oddechowego w rdzeniu przedłużonym, bądź w wyniku groźnych, powikłanych uszkodzeń płuc (35,188). Opisano przypadek silnego podrażnienia oczu i dróg oddechowych, przebiegającego z zaburzeniami oddychania i rentgenologicznie potwierdzonym obrzękiem płuc we wczesnym stadium, po 2-godzinym inhalacyjnym narażeniu na działanie formaldehydu o nie określonym stężeniu, w trakcie przygotowywania preparatów anatomicznych (143). Mniejsze stężenia, w granicach 30 — 60 mg/m³, powodują tkankowe uszkodzenia narządu wzorku, często z tendencją do względnie szybkiej i całkowitej remisji po ustaniu narażenia (203). Przy poziomach stężeń 6 — 8 mg/m³ u większości osób występuje silne podrażnienie oczu, nosa i gardła (łzawienie, drapanie w gardle itp.), tolerowane jedynie przez około 30 minut (61).

Reakcja ludzi na drażniące działanie formaldehydu o mniejszych stężeniach jest bardzo zróżnicowana. Próg działania drażniącego dla pojedynczych osób wynosi od poniżej 0,1 do prawie 3 mg/m³. Podrażnienie spojówek oczu u niektórych, wyjątkowo wrażliwych osób może nastąpić już przy stężeniu 0,012 mg/m³ (14), tj. poniżej progu wyczuwalności zapachu, szacowanego (wg niektórych autorów) na 0,06 — 0,22 mg/m³ (5,22,56). Podrażnienie błon śluzowych dróg oddechowych może wystąpić przy stężeniu 0,12 mg/m³ (61). Szacuje się (131), że prawie 20% badanych osób będzie odczuwać lekkie podrażnienie oczu, nosa i gardła, z niewielkim zahamowaniem wydzielania śluzu w nosie (127), przy stężeniu 0,3 mg/m³. Na prawidłowość tego oszacowania wskazują badania wykonane z udziałem studentów, eksponowanych, 8 godzin tygodniowo przez 8 tygodni, na formaldehyd o stężeniach 0,39 — 0,60 mg/m³. Skargi na pieczenie oczu, wysuszenie gardła, bóle głowy i uciążli-

wy zapach formaldehydu (194) zgłaszało 9 spośród 53 badanych studentów. Dla większości osób próg działania drażniącego wynosi około 1 mg/m^3 (205).

W przypadku przyjęcia wodnego roztworu formaldehydu drogą doustną, przeciętna śmiertelna dawka dla dorosłego człowieka wynosi, w przeliczeniu na czysty formaldehyd, 4 — 12 g. Śmierć może nastąpić już po kilku minutach w wyniku ostrej niewydolności krążeniowej pochodzenia obwodowego, zaburzeń oddychania lub miejscowego nekrotycznego działania na błonę śluzową jelit (188), bądź nawet po kilkudziesięciu dniach, jako skutek rozległych uszkodzeń wewnętrznych i obfitych krwawień z przewodu pokarmowego (36). Przyjęcie *per os* około 100 ml 37—40-procentowego wodnego roztworu formaldehydu (formaliny) powoduje natychmiastowy ostry ból w jamie brzusznej, zapaść i utratę przytomności (188). W obrazie sekcyjnym osób zatrutych formaliną stwierdza się objawy martwicy skrzepowej w przełyku i żołądka, zmiany zwyrodnieniowe w śledzionie i wątrobie, obrzęk płuc i mózgu oraz zmiany zakrzepowe krwi w naczyniach krezki (57).

W wyniku dostania się formaldehydu bezpośrednio do krwiobiegu (w trakcie hemodializy z zastosowaniem sterylizowanej tym związkiem aparatury) powstaje ostra hemoliza wewnątrznaczyniowa (148,153).

Potencjalne działanie alergiczne formaldehydu na układ oddechowy nie jest wyjaśnione. Istnieją pojedyncze doniesienia na temat przypuszczalnego związku etiologicznego pomiędzy narażeniem na formaldehyd a dolegliwościami astmatycznymi i zmianami obturacyjnymi oskrzeli (58,82,83,150). Szczegółowe badania, przeprowadzone na 23 osobach z objawami astmy, mieszkających w domach izolowanych pianką mocznikowo-formaldehydową, nie potwierdziły przypuszczeń co do etiologicznego związku tych dolegliwości z narażeniem na działanie formaldehydu, jakkolwiek próby prowokacyjne ze związkami emitowanymi przez piankę spowodowały u badanych nieznaczną eozynofilię i podwyższone miano limfocytów T8 (145). 10-minutowa inhalacyjna ekspozycja na formaldehyd o stężeniu $7,6 \text{ mg/m}^3$ nie przyczyniła się do wzrostu oporności dróg oddechowych u 7 osób z astmą atopową, zarówno w spoczynku, jak i podczas obciążenia umiarkowanym wysiłkiem (168).

Formaldehyd jest związkiem działającym uczulająco na skórę (96, wg 129,151). Częstym następstwem zawodowego kontaktu z gazowym formaldehydem lub formaliną są miejscowe odczyny skórne. Najczęściej spotykane są kontaktowe dermatozy i egzemy skóry dłoni, rąk, twarzy (również powiek) i szyi (129,188). Mogą one pojawiać się po kilku dniach lub dopiero po kilkunastu latach ekspozycji. Niekiedy alergiczne odczyny powstają natychmiastowo, jako swędzące pokrzywki. Objawy skórne obserwowano u pracowników produkujących żywice formaldehydowe (129), personelu szpitalnego, pacjentów używających protez z żywic formaldehydowych (151) oraz u osób balsamujących zwłoki (101).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Dane na temat przewlekłego toksycznego działania formaldehydu na ludzi w warunkach narażenia zawodowego nie są liczne. W dużej części badań nie określono grup kontrolnych, a dane na temat występujących poziomów narażenia często budzą zastrzeżenia. Tym niemniej, analiza istniejących danych wskazuje, że, podobnie jak w przypadku narażenia krótkotrwałego, również w warunkach zawodowego narażenia przewlekłego formaldehyd działa drażniaco przede wszystkim na drogi oddechowe i spojówki oczu (tabela 2). Na podstawie istniejących wyników badań nie można jednak ocenić zależności pomiędzy stężeniem formaldehydu w powietrzu a skutkami zdrowotnymi.

Tabela 2**Objawy przewlekłego działania toksycznego formaldehydu u ludzi**

Stanowisko pracy lub miejsce narażenia	Stężenie [mg/m ³]	Efekt	Bibliografia
Domy pogrzebowe	0,1-6,4 (śr. 1,4)	podrażnienie górnych dróg oddechowych i oczu, kaszel, stany zapalne skóry, bóle głowy	101
Impregnacja filtrów żywicami fenolowo-formaldehydowymi	0,5-1,0	zmiany obturacyjne układu oddechowego u pracowników ze stażem dłuższym niż 5 lat	164
Produkcja płyt wiórowych. Staż pracy dłuższy niż 1 rok	0,05-1,62 (śr. 0,47)	przejściowe zmiany o charakterze obturacyjnym obserwowane w dni robocze	10
Zakłady tekstylne	0,3-3,3 (śr. 0,83)	podrażnienie błon śluzowych oczu i nosa, zaburzenia snu	47
Pomieszczenia mieszkalne	0,02-5,1	bóle głowy, nudności, wymioty, podrażnienie oczu i dróg oddechowych	195
„Domy na kółkach”*	0,06-9,2	podrażnienie oczu, dolegliwości ze strony układu oddechowego, duszności, bóle głowy	130
Zakłady przemysłu drzewnego	około 10-12	nie stwierdzono związku z częstością występowania przewlekłych, nieswoistych chorób oskrzelowo-płucnych. Nie badano innych zmian.	111

*1 Domy budowane jak kontenery i dające się przewozić w całości. Często spotykane w południowych stanach USA.

Najdokładniejsze badania przeprowadzono w Szwecji, na grupie 47 pracowników produkujących płyty wiórowe. Dwudziestoosobową grupę kontrolną stanowili pracownicy tego samego zakładu, nie narażeni na działanie formaldehydu. Stężenia formaldehydu w zakładzie wynosiły 0,05—1,65 mg/m³, średnio 0,47 mg/m³. U badanych pracowników stwierdzono znaczące statystycznie zmniejszenie natężonej objętości wydechowej jedno-sekundowej FEV₁ (średnio o 0,17 l), wskaźnika procentowego natężonej objętości wydechowej jedno sekundowej FEV% (o 2,4%), maksymalnego przepływu środkowego w czasie wydechu MEF₅₀ (o 0,39 l/sek) oraz wzrost procentowego wskaźnika objętości zamykania CV% (o 3,4%), występujące jedynie w dni robocze. W dni wolne od pracy i w poniedziałki przed rozpoczęciem zmiany roboczej, wskaźniki te nie odbiegały od notowanych w grupie kontrolnej. Zdaniem autorów przyczyn stwierdzonych zmian należy upatrywać w przejściowej reakcji odruchowej drzewa oskrzelowego, związanej bezpośrednio z działaniem drażniącym formaldehydu (10).

Uciążliwe stany podrażnienia oczu, nosa i gardła obserwowano u pracowników przemysłu tekstylnego, narażonych na działanie formaldehydu o stężeniach 0,15 — 0,55 mg/m³ (203) i 0,3 — 3,3 mg/m³ (średnio 0,83 mg/m³) (191). Pracownicy drugiej grupy skarżyli się również na zaburzenia snu. Formaldehyd w znacznie większych stężeniach, wynoszących 10 — 12 mg/m³, nie wpływał natomiast na częstość występowania przewlekłych, nieswoistych chorób oskrzelowo-płucnych u 170 badanych pracowników przemysłu drzew-

nego w Polsce. Jako kryterium występowania choroby przyjęto przewlekły, stały kaszel, utrzymujący się co najmniej 3 miesiące w roku przez okres 2 kolejnych lat, i odkrztuszenie płwociny. W skład grupy kontrolnej wchodziło 629 pracowników tego samego zakładu, narażonych na działanie formaldehydu o stężeniu mniejszym niż 2 mg/m^3 . Nie podano, niestety, danych na temat występowania podrażnień dróg oddechowych (111).

Szereg istotnych informacji o przewlekłym działaniu formaldehydu uzyskano na podstawie obserwacji osób narażonych na działanie tego związku w środowisku komunalnym. W Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Europie Zachodniej odrębną, liczną populację osób narażonych na działanie formaldehydu w warunkach niezawodowych stanowią ludzie mieszkający w domach izolowanych termicznie pianką mocznikowo-formaldehydową. Może ona emitować pewną ilość wolnego monomeru formaldehydu (1,78,175). Szczególnie często takie dolegliwości, jak: ogólne podrażnienie błon śluzowych oczu i dróg oddechowych, nieżyty nosa i gardła, objawy czynnościowe ze strony układu nerwowego (nudności, bóle głowy) oraz kaszel i duszności, były zgłaszane przez osoby zamieszkujące tzw. „domy na kółkach” (27,130). Pomiarzy stężeń w 432 badanych domach wykazały stężenia formaldehydu w granicach $0,06 - 9,2 \text{ mg/m}^3$, przy czym w 38% ogólnej liczby domów stężenia były większe niż $2,4 \text{ mg/m}^3$ (130).

Badania epidemiologiczne

Brak badań epidemiologicznych nad oceną skutków drażniącego działania formaldehydu na układ oddechowy. Wyniki epidemiologicznych badań potencjalnej rakotwórczości związku opisano w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

W warunkach narażenia ostrego formaldehyd działa na zwierzęta, podobnie jak na ludzi, przede wszystkim drażniąco, wywołując odruchowe reakcje układu oddechowego. Przy odpowiednio długiej ekspozycji i wystarczająco dużych stężeniach wywołuje stany zapalne dróg oddechowych i, w konsekwencji, poważne uszkodzenia tkanek, które mogą okazać się śmiertelne. Niektóre szczegółowe dane na temat skutków działania toksycznego związku w zależności od poziomu narażenia przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3

Objawy ostrego toksycznego działania formaldehydu u zwierząt w warunkach narażenia inhalacyjnego

Gatunek zwierząt	Stężenie [mg/m^3]	Czas trwania ekspozycji	Efekt	Bibliografia
1	2	3	4	5
Mysz	3,6	10 min	RD ₅₀ — zmniejszenie szybkości oddychania o 50%	97
Królik	13,3	10 min	spadek częstości oddychania o ok. 50%, bradykardia	186

1	2	3	4	5
Szczur	6,1	3 godz./dzień 2 dni	spadek poziomu dopaminy i kwasów: 5-hydroksyindoloctowego i 3,4-dihydroksyfenyloctowego w podwzgórzu. Spadek aktywności motorycznej	26
Szczur	16,9-31,7	10 min	RD50 — zmniejszenie częstości oddychania o 50%	34,67
Szczur, mysz	18,4	6 godz.	umiarkowane przekrwienie i nieżyt nosa, ogniska degeneracji nabłonka w jamie nosa z izolowanymi komórkami martwiczymi, wczesna hiperplazja	35
Szczur	307	4 godz.	CL ₅₀	37
Mysz	393	100 min	CT ₅₀	24
Szczur	1002	0,5 godz.	CL ₅₀	37

Dwugodzinne narażenie na działanie formaldehydu o stężeniu 900 mg/m³ spowodowało śmierć wszystkich eksponowanych myszy w wyniku dużych krwotoków płucnych lub obrzęku płuc (151). Średni czas potrzebny do uśmiercenia 50% myszy zatrutowanych inhalacyjnie w stężeniu 393 mg/m³, wynosił 100 minut (24). Wartości CL₅₀ dla szczura są następujące: 307 mg/m³ przy narażeniu 4-godzinnym i 1002 mg/m³ przy narażeniu 0,5-godzinnym (37). Wielkości te nie dotyczą narażenia na działanie aerozolu wodnych roztworów formaldehydu. W wyniku badań na myszach, świnkach morskich i królikach stwierdzono kilkakrotnie większą toksyczność aerozolu formaliny w stosunku do wdychanego gazowego związku o tym samym stężeniu (149), (tabela 3). Mogło to być spowodowane dostaniem się dużej części drobnych cząsteczek aerozolu bezpośrednio do pęcherzyków płucnych. Gazowy formaldehyd, jako związek dobrze rozpuszczalny w wodzie, prawie w całości jest zatrzymywany w górnych drogach oddechowych.

Nawet niedługa ekspozycja inhalacyjna zwierząt może wiązać się z wystąpieniem u nich zmian zapalnych nabłonka górnego odcinka dróg oddechowych, zwłaszcza jamy nosowej. Sześciogodzinna ekspozycja szczurów i myszy na działanie formaldehydu o stężeniu 18,4 mg/m³ powodowała rozrost komórek nabłonka jamy nosowej i wczesne objawy zwyrodnienia z pojedynczymi komórkami martwiczymi o dużej koncentracji lizosomów, a także owrzodzenia i wczesną hiperplazję (35).

Bezpośrednią reakcją układu oddechowego zwierząt na drażniące działanie formaldehydu jest odruchowe zmniejszenie częstości oddychania ze zmniejszeniem objętości minutowej, przy czym u myszy wielokrotnie stwierdzano reakcję układu oddechowego przy mniejszych stężeniach formaldehydu niż u szczurów (7,33 — 35,44,90,177). Wskaźnik RD₅₀ (stężenie substancji powodujące 50-procentowe zmniejszenie częstości oddychania) dla myszy wynosi 3,6-6 mg/m³ (34,97), dla szczurów -16,9-38,9 mg/m³ (34,65). W następstwie zmian wentylacji płuc, spowodowanych podrażnieniem, pojawiają się: bradykardia, obniżenie temperatury ciała i zmniejszenie poboru tlenu (90,187). Bradykardię i zmiany ciśnienia obserwowano także u psów i szczurów po podaniu formaldehydu drogą dożylną (52,187).

Należy także podkreślić, że w przypadku powtarzanej ekspozycji na działanie formaldehydu o dużych stężeniach, podobnie jak w przypadku narażenia na działanie innych związków drażniących, stwierdzono u szczurów rozwijającą się tolerancję (zwiększenie wartości RD₅₀) na działanie drażniące substancji (17,33). Analogicznie jak w przypadku działania

innych gazów drażniących, zjawisko to nie musi występować w stężeniach mniejszych, w granicach progu działania drażniącego.

Dane na temat układowego działania toksycznego formaldehydu w warunkach eksperymentu ostrego są nieliczne. Niekiedy, jako skutek ostrego zatrucia inhalacyjnego, obserwowano powiększenie wątroby i wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej (122). Badano również neurotoksyczne działanie formaldehydu. W podwzgórzcu szczurów- inhalacyjnie zatrutowanych formaldehydem o stężeniu $6,1 \text{ mg/m}^3$ (3 godziny dziennie) wykazano po 2 dniach zmniejszony poziom dopaminy, kwasu 5-hydroksyindolooctowego, kwasu 3,4-dihydroksyfenylooctowego, przy normalnym poziomie norepinefryny i 5-hydroksytryptaminy (26). *In vitro*, na izolowanych nerwach i mięśniach przeponowych szczurów, obserwowano inhibitoryjne działanie formaldehydu na pre- i post-synaptyczną transmisję neuromięśniową (28).

Wodne roztwory formaldehydu działają na skórę zwierząt drażniąco i uczulająco (11,29,74,106).

Toksyczność przewlekła

W wyniku wielokrotnego, przewlekłego narażenia inhalacyjnego zwierząt na działanie formaldehydu o odpowiednio dużych stężeniach, w górnych drogach oddechowych badanych osobników pojawiły się przede wszystkim zmiany odczynowe na działanie drażniące i zmiany zapalne, których natężenie zależało od stężenia formaldehydu w powietrzu. Obserwowano również działanie formaldehydu na nabłonek górnych dróg oddechowych. Stwierdzono, że gatunkami najbardziej wrażliwymi (z badanych) były szczur i świnka morska. Niektóre obserwowane objawy toksycznego działania związku, w zależności od jego stężeń, przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4

Objawy przewlekłego inhalacyjnego narażenia zwierząt na działanie formaldehydu

Gatunek zwierząt	Stężenie [mg/m^3]	Czas trwania ekspozycji	Efekt	Bibliografia
1	2	3	4	5
Szczur	0,36	6 godz./dzień 5 dni/tydz. 28 miesiące	zmiany zapalne i odczynowe w nabłonku jamy nosowej u niektórych zwierząt	192
Szczur	1,23	6 godz./dzień 5 dni/tydz. 12 miesiące	brak zmian patologicznych w nabłonku jamy nosowej	13
Szczur	2,4	6 godz./dzień 5 dni/tydz. 24 miesiące	hyperplazja nabłonka jamy nosa, meta-plazja, nieżyt nosa u wszystkich szczurów	102
Mysz	2,4	6 godz./dzień 5 dni/tydz. 24 miesiące	brak zmian patologicznych w jamie nosowej	102
Szczur	6,8	6 godz./dzień 5 dni/tydz. 24 miesiące	zmiany zapalne i odczynowe w nabłonku jamy nosowej u wszystkich szczurów	102

1	2	3	4	5
Mysz	6,8	6 godz./dzień 5 dni/tydz. 24 miesiące	zmiany zapalne i odczynowe w nabłonku jamy nosowej u niektórych myszy	102
Szczur	17,5	6 godz./dzień 5 dni/tydz. 24 miesiące	zmiany zapalne i odczynowe (metaplastyka, hyperplazja i dysplazja) u wszystkich szczurów	102
Mysz	17,5	6 godz./dzień 5 dni/tydz. 24 miesiące	zmiany zapalne i metaplastyczne w nabłonku u prawie wszystkich myszy	102
Szczur	18,4	6 godz./dzień 3 tygodnie	od 2 tygodnia silne objawy obniżenia klirensu rzęskowo-śluzowego w jamie nosowej	120
Mysz	49,2	6 godz./dzień 5 dni/tydz. 13 tygodni	zmiany patologiczne w macicy i jajnikach	112
Mysz	51,0	1 godz./dzień 3 dni/tydz. 35 tygodni	stany zapalne górnych dróg oddechowych, hyperplazja komórek nabłonka oddechowego	195

W wyniku kilku— do kilkunastotygodniowego narażenia szczurów na działanie formaldehydu o stężeniach mniejszych niż 3 mg/m^3 , w warunkach przypominających istniejące w przemyśle (6 — 8 godzin dziennie, 5 dni tygodniowo), zwykle nie wykrywano zmian patologicznych (6,159,207), aczkolwiek istnieją doniesienia o zwiększonej szybkości wymiany komórek nabłonka jamy nosowej przy narażeniu szczurów na działanie związku w stężeniu $1,2$ i $3,6 \text{ mg/m}^3$ (210). Zmian patologicznych nie wykryto również u chomików narażonych na działanie formaldehydu o stężeniu $1,2$ — $3,6 \text{ mg/m}^3$ w warunkach ekspozycji ciągłej (22 godziny dziennie, przez 26 tygodni). W podobnych warunkach eksponowano małpy. Metaplastykę komórek nabłonka nozdrzy u wszystkich małp wykryto przy stężeniu $3,6 \text{ mg/m}^3$, u jednej z 6 małp narażonych — przy stężeniu $1,2 \text{ mg/m}^3$ (159). Ogniska metaplastyki płaskonabłonkowej jamy nosowej wykryto także u świnek morskich narażonych na działanie formaldehydu o stężeniu $1,2 \text{ mg/m}^3$ (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 8 tygodni) (115). Przy stężeniach większych, u szczurów zwykle pojawiały się zmiany zapalne oraz meta- i hyperplazja nabłonka jamy nosowej (119,208). Jeżeli stężenie związku przekraczało wartość 20 mg/m^3 obserwowano także zmniejszenie przyrostu masy ciała (204); w stężeniach większych zwierzęta padały (112).

W warunkach doświadczenia przewlekłego, po dwóch latach narażenia szczurów na działanie formaldehydu o stężeniach $2,4$ — $17,5 \text{ mg/m}^3$ (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu), obserwowano w nabłonku węchowym jamy nosowej takie zmiany patologiczne, jak: dysplazja, metaplastyka płaskonabłonkowa, hyperplazja komórek kubkowych oraz zapalenie ropne i surowiczo-ropne. Metaplastyka płaskonabłonkowa w przednim odcinku jamy nosowej występowała u wszystkich zwierząt po 2 latach (w całym zakresie badanych stężeń). Dane doświadczenia na temat wpływu działania formaldehydu o małych stężeniach (w granicach $1,23 \text{ mg/m}^3$ bądź mniejszych) na błonę śluzową jamy nosowej szczurów, są rozbieżne. Trwające 52 tygodnie (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu) narażenie na formaldehyd o stężeniu $1,23 \text{ mg/m}^3$ nie spowodowało zmian patologicznych w nabłonku jamy nosowej tych zwierząt (13). Metaplastykę płaskonabłonkową oraz hyperplazję nabłonka jamy

nosowej wykrywano natomiast u części szczurów narażonych przez 28 miesięcy (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu) na formaldehyd o stężeniu $0,36 \text{ mg/m}^3$ (192). U 240 myszy eksponowanych w podobnych warunkach (24 miesiące, 6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu) zmiany te obserwowano u prawie wszystkich osobników przy stężeniu $17,5 \text{ mg/m}^3$, u kilku — przy stężeniu $6,8 \text{ mg/m}^3$. Zmian nie zaobserwowano u żadnej z 240 myszy wówczas, gdy stężenie formaldehydu wynosiło $2,4 \text{ mg/m}^3$ (102).

U przewlekle eksponowanych zwierząt stwierdza się czasami pewne, na ogół łagodnie wyrażone, oznaki hepatotoksycznego działania formaldehydu. Przybierają one postać ognisk martwiczych, wakuolizacji hepatocytów (21) lub ogniskowej hyperplazji przewodów żółciowych (56, wg 195). Biochemicznie wykrywano obniżony poziom glikogenu w hepatocytach (56) i wzrost aktywności fosfatazy zasadowej (122). Wpływ formaldehydu o stężeniu 3 mg/m^3 na nerki szczurów badano w czasie 3-miesięcznej ekspozycji ciągłej (56). Notowano stany zapalne i przekrwienne, z rozszerzeniem naczyń w części okołordzennej kory nerek. Niekiedy w warunkach ekspozycji przewlekłej obserwowano przejściowe zmiany niektórych wskaźników hematologicznych (liczby retikulocytów, poziomu hemoglobiny cząsteczkowej). Siedmiomiesięczna, ciągła ekspozycja szczurów na działanie formaldehydu o stężeniu 1 mg/m^3 nie powodowała uchwytynych zmian wielkości hematokrytu krwi i czasu krzepnięcia oraz zawartości wapnia i aktywności cholinoesterazy we krwi (36).

Badano również immunotoksyczne działanie formaldehydu na myszy. Trzytygodniowe (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu) narażenie na działanie formaldehydu o stężeniu 18 mg/m^3 nie wpłynęło na funkcje limfocytów T i B oraz makro fagów (46).

W warunkach przewlekłej ekspozycji drogą pokarmową toksyczność formaldehydu wydaje się nieznaczna. Dawki 50 — 100 mg/kg masy ciała/dzień, podawane psom i szczurom w wodzie przez 90 dni, nie spowodowały zmian patologicznych w śluzówce przewodu pokarmowego, zmniejszenia masy wątroby, nerek, płuc i serca, ani też zmian hematologicznych i odchyleń w składzie moczu (94).

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE, MUTAGENNE, EMBRIOTOKSYCZNE I TERATOGENNE, WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Działanie rakotwórcze formaldehydu na zwierzęta, będące od szeregu lat przedmiotem dociekań naukowych, dopiero na początku lat 80. zostało potwierdzone w wyniku kilku, niezależnie prowadzonych, przewlekłych doświadczeń inhalacyjnych. Dane na ten temat przedstawiono w tabeli 5.

Jedynym gatunkiem zwierząt, u którego jednoznacznie stwierdzono działanie rakotwórcze formaldehydu, jest szczur. Wydaje się więc, że szczury są gatunkiem najbardziej wrażliwym. Nowotwory u szczurów (a także u myszy) pojawiają się w tkance bezpośrednio narażonej na działanie formaldehydu, tj. w jamie nosowej. Nowotwory, w większości raki płaskonabłonkowe jamy nosowej, ale również brodawczaki i polipy gruczolakowate, występowały we wszystkich grupach zwierząt narażonych przez co najmniej 1,5 roku (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu) na działanie formaldehydu o stężeniu około 17 mg/m^3 (8,102,167,192). Raki płaskonabłonkowe jamy nosowej wykryto również u 2 spośród 240

Tabela 5

Objawy rakotwórczego działania formaldehydu u zwierząt

Gatunek zwierząt	Stężenie [mg/m ³]	Czas trwania ekspozycji	Droga narażenia	Efekt	Źródło bibliograficzne
Szczur	0,36	6 godz./dzień 5 dni/tydzień 28 miesięcy	inhalacyjna	nie wykryto nowotworów jamy nosowej	192
Szczur	2,4	6 godz./dzień 5 dni/tydzień 24 miesiące	inhalacyjna	nie wykryto nowotworów jamy nosowej	102
Szczur	2,4	6 godz./dzień 5 dni/tydzień 28 miesięcy	inhalacyjna	nie wykryto nowotworów jamy nosowej	192
Mysz	2,4	6 godz./dzień 5 dni/tydzień 24 miesiące	inhalacyjna	nie wykryto nowotworów jamy nosowej	102
Mysz	6,8	6 godz./dzień 5 dni/tydzień 24 miesiące	inhalacyjna	nie wykryto nowotworów jamy nosowej	102
Szczur	6,8	6 godz./dzień 5 dni/tydzień 24 miesiące	inhalacyjna	u 2/240 zwierząt rak płaskonabłonkowy jamy nosowej	102
Złoty chomik syryjski	12	5 godz./dzień 5 dni/tydzień przez całe życie	inhalacyjna	nie wykryto wzrostu częstości pojawiania się nowotworów	43
Szczur	17	6 godz./dzień 5 dni/tydzień 28 miesięcy	inhalacyjna	u 14/32 zwierzęta rak płaskonabłonkowy jamy nosowej, u 5/32 zwierzęta brodawczaki jamy nosowej	192
Szczur	17,3	6 godz./dzień 5 dni/tydzień 382 ekspozycje w ciągu 588 dni	inhalacyjna	u 10/100 zwierząt rak płaskonabłonkowy jamy nosowej	8
Szczur	17,5	6 godz./dzień 5 dni/tydzień 24 miesiące	inhalacyjna	u 103/240 zwierząt rak płaskokomórkowy jamy nosowej	102
Mysz	17,5	6 godz./dzień 5 dni/tydzień 24 miesiące	inhalacyjna	u 2/240 zwierząt rak płaskokomórkowy jamy nosowej	102
Szczur, samce	18,2	6 godz./dzień 5 dni/tydzień przez całe życie	inhalacyjna	u 38/100 zwierząt rak płaskonabłonkowy jamy nosowej	167

myszy narażonych na działanie formaldehydu o tym samym stężeniu (102). Najmniejsze stężenie, przy którym pojawiły się u szczurów raki płaskonabłonkowe jamy nosowej, wynosiło $6,8 \text{ mg/m}^3$. Po 24-miesięcznym narażeniu (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu) nowotwory stwierdzono u 2 z 240 narażonych szczurów (102). U szczurów, które narażano na działanie formaldehydu o mniejszym stężeniu oraz szczurów z grup kontrolnych, nie wykryto żadnego przypadku raka górnych dróg oddechowych (tabela 5).

Istnieje także doniesienie wskazujące na rakotwórczość formaldehydu po jego podaniu do żołądka. U 8 z 10 szczurów, które przez 32 tygodnie pojęły 0,5-procentową formalinę (zamiast wody), stwierdzono brodawczaki w przedżołądku (185). Nowotwory te nie pojawiły się u żadnego z 10 zwierząt z grupy kontrolnej, otrzymujących do picia wodę bez dodatku formaldehydu.

Działanie rakotwórcze na ludzi

Badania epidemiologiczne grup zawodowych ekspozowanych na działanie formaldehydu są obecnie liczne i koncentrują się zasadniczo na dwóch różnych subpopulacjach, tj. na grupie ludzi zatrudnionych w przemyśle (głównie produkcja i przetwórstwo formaldehydu i żywic formaldehydowych, przemysł chemiczny i przemysł drzewny) oraz grupie osób pracujących w warunkach narażenia na działanie formaldehydu poza przemysłem (szpitale, laboratoria, prosektoria, itp.). Warunki ekspozycji tych subpopulacji różnią się znacznie pod względem poziomu, czasu i przebiegu narażenia, jak również potencjalnej lub rzeczywistej ekspozycji na działanie związków chemicznych. Dane na temat stężeń formaldehydu w środowisku pracy są często niedostateczne, co utrudnia interpretację obserwowanych skutków zdrowotnych. Informacje na temat wybranych badań epidemiologicznych przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6

Przegląd danych epidemiologicznych dotyczących nowotworowych skutków narażenia na działanie formaldehydu

Populacja badana	Rodzaj badań epidemiologicznych	Ryzyko nowotworowe związane z narażeniem	Populacja referencyjna	Poziom narażenia	Bibliografia
i	2	3	4	5	6
2709 patologów	kohortowe	nie stwierdzono wskaźnika SMR białaczki, chłoniaki	ogólnokrajowa	nie określony	192
12944 osoby (personel laboratoryjny)	kohortowe	nie obserwowano wzrostu ryzyka nowotworów układu oddechowego	—	nie określony	48
34400 lekarzy w Wielkiej Brytanii	kohortowe	nie obserwowano	252 lekarzy	nie określony	93
84 przypadki raka płuc u lekarzy duńskich	kohortowe	nowotwory przewodu pokarmowego (SMR = 412,8)	ogólnokrajowa i lokalna	nie określony	114
2490 pracowników zatrudnionych przy produkcji żywic formaldehydowych w USA	kohortowe				

1	2	3	4	5	6
167 nowotworów nosa i zatok nosowych w Danii, Finlandii i Szwecji	kliniczno-kontrolne	nie obserwowano	osoby z nowotworami o innej lokalizacji		84
7680 osób, przemysł chemiczny w Wielkiej Brytanii	kohortowe	nowotwory płuc w jednym z sześciu zakładów produkujących formaldehyd i żywice	ogólnokrajowa	0,1-> 2,4 mg/m ³	3
1109 osób balsamujących zwłoki w USA	kohortowe	nie stwierdzono	lokalna		
2720 patologów w Wielkiej Brytanii	kohortowe	nowotwory: okrężnicy (SMR=187), jamy ustnej i nosogardła (SMR=131), prostaty (SMR = 175), mózgu (SMR=194), białaczki (SMR=175)	ogólnokrajowa	0,1-6,5 mg/m ³ średnio 0,25-1,7 mg/m ³	201
836 nowotworów jamy nosowej, nosogardła i zatok	kliniczno-kontrolne	nowotwory jamy nosowej i zatok; 2,8 razy większe ryzyko po uwzględnieniu narażenia na pył drzewny	2465 osób z nowotworami	nie określony	136
3805 osób, przemysł drzewny, 57 nowotworów układu oddechowego	kliniczno-kontrolne	nie stwierdzono	171 osób	0,1->2,4 mg/m ³	100, 139
256 zgonów wśród pracowników zakładów odzieżowych	kohortowe	nowotwory: jamy policzkowej (PMR = 750), przewodów żółciowych i wątroby (PMR = 313), układu limfaticznego i krwiotwórczego (PMR=400) i (PCMR=342)	ogólnokrajowa	nie określony	178
759 nowotworów jamy nosowej, zatok nosowych i nosogardła	kliniczno-kontrolne	słaby, nieistotny statystycznie wzrost ryzyka	2465 osób z nowotworami	nie określony	134
1332 osoby zatrudnione przy produkcji żywic	kohortowe	nowotwory płuc (SMR = 236) nowotwory płuc (SMR=186)	krajowa lokalna	>3,0 mg/m ³	23
91 nowotworów jamy nosowej i zatok nosowych	kliniczno-kontrolne	rak płaskokomórkowy, 2,5 razy większe ryzyko	195 osób z nowotworami	uwzględniono, ale nie określono	62
26561 osób, produkcja formaldehydu i przemysł chemiczny w USA	kohortowe	słaby wzrost ryzyka nowotworów płuc i prostaty, choroba Hodgkina	krajowa	uwzględniono, ale nie oszacowano	25

1	2	3	4	5	6
275 nowotworów nosogardła, jamy nosowej i zatok nosowych w USA	kliniczno-kontrolne		552 losowo wybrane osoby	uwzględniono, ale nie określono	199
	narażenie zawodowe	nowotwory nosogardła tylko po uwzględnieniu 15-letniego okresu utajenia			
	narażenie w „domach na kółkach”	istotny wzrost ryzyka nowotworów nosogardła, 2,1 — 5,5 razy			200
2317 anatomów w USA	kohortowe	nowotwory mózgu (astrocytoma i glioblastoma) (SMR=270), białaczki (SMR=150)	krajowa	nie określony	180

Ze względu na udowodnione rakotwórcze działanie formaldehydu na szczury (raki płaskonabłonkowe jamy nosowej) szczególnie istotne stało się prześledzenie związku pomiędzy narażeniem na działanie formaldehydu a występowaniem raka jamy nosowej i gardła u ludzi. Wyniki duńskich badań kliniczno-kontrolnych przypadków nowotworów jamy nosowej i zatok nosowych oraz nosogardzieli pozwalają przypuszczać, że ich powstanie mogło być związane z uprzednią ekspozycją na formaldehyd. Jednak po uwzględnieniu, często jednoczesnego, narażenia na działanie pyłu drzewnego, związek przyczynowy okazuje się statystycznie nieznamienne (136). Podobnie słabą, nieznamienne statystycznie, zależność stwierdzono analizując przypadki nowotworów jamy nosowej w USA, w stanie Washington (199) i Holandii (79). W wyniku badań przeprowadzonych w Danii, Finlandii i Szwecji nie wykazano związku pomiędzy ekspozycją na działanie formaldehydu a zapadalnością na choroby nowotworowe jamy nosowej (84). Takiego powiązania nie wykryto również u pracowników z nowotworami układu oddechowego, zatrudnionych w przemyśle drzewnym w Finlandii (99,139).

Na możliwość istotnego wzrostu ryzyka występowania nowotworów nosogardła wskazują dane epidemiologiczne dotyczące narażenia na działanie formaldehydu w pomieszczeniach mieszkalnych. U ludzi mieszkających przez 1 — 9 lat „w domach na kółkach” wartość wskaźnika umieralności wynosiła 2,2, u tych, którzy mieszkali w tych warunkach dłużej niż 10 lat — 5,5 (200). Ze względu na małą liczbę przypadków wyniki tych badań nie były jednak statystycznie znamienne. Epidemiologiczna analiza przyczyn umieralności w obydwu ww. grupach nie prowadzi do jednoznacznie brzmiących wniosków co do ryzyka nowotworowego, toteż badania te są często dyskutowane (2,4,62,67,87,88,98,140,153,154,174,175,179).

Kontrowersje dotyczą również potencjalnego związku między zwiększoną zapadalnością na nowotwory płuc a zawodowym narażeniem na działanie formaldehydu w przemyśle. Istnieje doniesienie, z którego wynika, że ryzyko pojawienia się nowotworu może być zwiększone u pracowników produkujących żywicę, narażonych na działanie formaldehydu o stężeniach przekraczających 3 mg/m^3 (SMR = 186*) (23). W wyniku badania liczącej 7680 osób kohorty pracowników brytyjskiego przemysłu chemicznego, narażonych na działanie formaldehydu, nie wykazano ogólnego wzrostu zachorowalności na choroby nowotworowe. Jednak u pra-

* SMR — standaryzowany wskaźnik umieralności (standard mortality ratio), będący stosunkiem zgonów, z powodu danej przyczyny, obserwowanych do oczekiwanych, pomnożonym przez 100.

cowników jednego z 6 badanych zakładów (zakład o najwyższym poziomie narażenia — 0,1 do ponad 2,4 mg/m³) stwierdzono zwiększoną liczbę nowotworów płuc, statystycznie znamiennej w porównaniu ze wskaźnikiem ogólnokrajowym, nieznamiennej natomiast w porównaniu ze wskaźnikiem lokalnym (3,4). Inne badania SMR, w kohorcie 26 561 osób narażonych w zakładach przemysłowych w USA, dostarczyły danych świadczących o istnieniu słabego związku między narażeniem a nowotworami płuc, przy czym związek ów nie wykazywał żadnej korelacji zarówno z czasem narażenia, jak i jego średnim bądź maksymalnym poziomem (25). Należy także podkreślić, że pracownicy ci byli narażeni na działanie szeregu innych, nie wymienionych związków chemicznych, co nie pozwala wyciągnąć jednoznacznych wniosków.

Obserwowano zwiększoną liczbę zachorowań na nowotwory układu pokarmowego u osób zatrudnionych przy produkcji żywic (114), nowotwory jamy ustnej i układu limfatycznego u kobiet zatrudnionych przy szyciu odzieży z tkanin napawanych kąpielami formaldehydowymi (178) oraz nowotwory prostaty i chorobę Hodgkina u pracowników produkujących i przetwarzających formaldehyd (25).

Dane epidemiologiczne wskazują, że u osób zawodowo narażonych w warunkach pozaprzemysłowych istnieje zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory mózgu. Częstszą zapadalność na te nowotwory obserwowano u osób balsamujących zwłoki (SMR = 194) (201), patologów (SMR = 331) (77) i anatomów (SMR = 270) (180). W subpopulacji tej stwierdzono także wzrost ryzyka zachorowania na białaczki (SMR = 175) (77,201), nowotwory jamy ustnej i gardła (SMR = 131), okrężnicy (SMR = 187) i prostaty (SMR = 175) (201). Nie odnotowano jednoczesnego wzrostu liczby nowotworów układu oddechowego (48,49,77,93). Na obecnym etapie wiedzy nie można stwierdzić, czy istniejący związek pomiędzy narażeniem na działanie formaldehydu a występowaniem różnych nowotworów jest związkiem przyczynowo-skutkowym. Czynnikiem wikłającymi są np.: narażenie na działanie innych związków chemicznych, siedzący tryb życia patologów, który zwiększa ryzyko pojawienia się raka okrężnicy (66), czy zależność pomiędzy rakiem mózgu a społecznym poziomem życia (108).

Działanie mutagenne

Działanie mutagenne na zwierzęta i mikroorganizmy

W trakcie eksperymentów *in vivo* najczęściej nie obserwowano uchwytanych zmian świadczących o mutagennym działaniu formaldehydu. W limfocytach szczurów, ekspozowanych przez 5 dni na formaldehyd o stężeniu 0,6—18,4 mg/m³, nie stwierdzono wzrostu częstości wymian chromatyd siostrzanych i aberracji chromosomowych (103). Formaldehyd, dootrzewnowo wstrzyknięty myszom w dawce 0,4 ml, nie spowodował zwiększenia częstości występowania mikrojąder lub aberracji chromosomowych w komórkach śledziony i szpiku kostnego (125). Badając stabilność struktury chromosomów komórek szpiku kostnego i makrofagów płuc szczurów przewlekle narażonych inhalacyjnie, stwierdzono, że formaldehyd działał mutagenie tylko na bezpośrednio narażone komórki (makrofagi), w których obserwowano wzrost liczby pęknięć chromosomów (166).

W testach na mikroorganizmach i hodowlach komórkowych ssaków formaldehyd wykazywał zróżnicowany potencjał mutageny. Aktywacja enzymatyczna na ogół sprzyja osłabieniu efektu w testach Amesa i kulturach komórek ssaków. Działanie formaldehydu powodowało mutacje u szczepów H/r30R, HSSOrR *E. coli*, nie powodowało ich natomiast

u szczepów NG30 i 016 (184). W wyniku badań na szczepach *Salmonella typhimurium* stwierdzono, że formaldehyd najsilniej działał na szczep TAI 10, nieco słabiej na TA98 i TA100. Odporny na działanie formaldehydu okazał się szczep TA1535 (40,41,68,137,142). W teście z S-azoguaniną formaldehyd był toksyczny i mutageny dla szczepu TM677 *S. typhimurium* (189). W komórkach V79 i oocytach chomika działanie formaldehydu powodowało wzrost częstości wymian chromatyd siostrzanych i aberracje chromosomowe (19,125). Działanie formaldehydu wywoływało także mutacje u drożdży, grzybów *Neurospora crassa* i *Aspergillus nidulus*, u *Drosophilla melanogaster* i niektórych wirusów (15,87,123, 195).

Formaldehyd przejawiał działanie genotoksyczne również w hodowlach komórek ludzkich (72,73,107,153). W warunkach *in vitro*, w fibroblastach skóry, jego działanie powodowało pęknięcie i fragmentację chromosomów we wszystkich stadiach cyklu komórkowego (107). W komórkach nabłonka oskrzelowego powodowało sprzęgnięcie białek i DNA oraz wzmożoną syntezę DNA (72,73).

Działanie mutagenne na ludzi

Nieliczne doniesienia na temat działania formaldehydu na materiał genetyczny ludzi zawodowo narażonych są niejednoznaczne i wysoce niewystarczające do oceny mutagenności związku w warunkach narażenia zawodowego (tabela 7).

Tabela 7

Wyniki niektórych badań mutagennego działania formaldehydu na ludzi ekspozowanych zawodowo*

Grupa badana	Czas narażenia	Stężenie [mg/m ³]	Efekt	Bibliografia
20 pracowników obsługujących stanowiska impregnacji papieru żywicą formaldehydową	2-30 lat	> 1,2, okresowo (45 — 90 min/dzień) ok. 3,6	wzrost liczby dicentrycznych i pierścieniowych form chromosomów w limfocytach u 11 pracowników ze średnim stażem ok. 19 lat	20
19 osób z personelu laboratorium sekcyjnego	minimum 6 miesięcy	0,7—1,6	brak działania mutagennego w teście Ames z <i>S. typhimurium</i> TA100 i TA98	39
6 osób z personelu laboratorium anatomopatologicznego	2—4 godz./dzień 2—3 dni/tydzień 4-11 lat	2,2—4,7, okresowo do 11	brak aberracji chromosomowych i zwiększonej liczby SCE w limfocytach	190
8 studentów kursu anatomii	kilka godzin dziennie 2 razy w tygodniu 10 tygodni	0,9—2,4, średnio 1,5	wzrost o 13 — 20% częstości wymian chromatyd siostrzanych w limfocytach u 5 osób	209

We wszystkich badaniach uwzględniono palenie tytoniu

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Działanie embriotoksyczne i teratogenne na zwierzęta

Według niektórych danych formaldehyd, podawany ciężarnym samicom szczura dożołądkowo, w dawce 8 mg/kg/dzień, lub inhalacyjnie, w stężeniu 0,1 i 1 mg/m³, powodował u potomstwa tych samic rozrost komórek nabłonka przewodów żółciowych, obniżenie poziom glikolu w mięśniu sercowym oraz zwiększoną śmiertelność i zmiany aktywności niektórych enzymów wątroby (dawka 8 mg/kg/dzień) (69,70,118). Badania na chomikach (0,5 ml 37-procentowej formaliny, jednorazowo, śródskórnie), myszach (74 — 185 mg/kg masy ciała/dzień, 10 dni, dożołądkowo) i psach (3,1—9,4 mg/kg masy ciała/dzień, z pokarmem) nie dostarczyły natomiast żadnych dowodów na embriotoksyczne i teratogenne działanie formaldehydu (86,113,138).

Działanie embriotoksyczne i teratogenne na ludzi

Brak danych na temat teratogenego i embriotoksycznego działania formaldehydu na ludzi.

Wpływ na rozrodczość

Wpływ na rozrodczość u zwierząt

Dane na temat ujemnych skutków działania formaldehydu na funkcje rozrodcze zwierząt są nieliczne. U samców, po jednorazowym podaniu formaldehydu do żołądka, w dawce 200 mg/kg masy ciała, nastąpił wzrost liczby atypowych form plemników, czego nie obserwowano po dawce 100 mg/kg masy ciała (32). W następstwie 5-dniowej ekspozycji dożołądkowej (100 mg/kg/dzień) nie stwierdzono u samców myszy zmian morfologicznych nasienia (202). Natomiast 13-tygodniowe (6 godz./dzień, 5 dni/tydzień) narażenie samic myszy na działanie formaldehydu o dużym stężeniu (49,2 mg/m³) spowodowało zmiany patologiczne w macicy i jajnikach badanych zwierząt (112).

Wpływ na rozrodczość u ludzi

W wyniku badań 11-osobowej grupy mężczyzn, patologów i techników narażonych na działanie formaldehydu w salach sekcyjnych (stężenie 0,7 — 1,6 mg/m³), nie ujawniono anomalii morfologicznych plemników (202). Według innych danych, zawodowe narażenie na działanie formaldehydu w zakładach włókienniczych (stężenie 1,5—4,5 mg/m³) zwiększyło częstość występowania zaburzeń menstruacji i ciąży powikłanej u kobiet (173). Wyniki tych badań nasuwają pewne wątpliwości z uwagi na uciążliwe warunki pracy (temperatura 25,5 — 29,5°C, wilgotność 63 — 76%, praca stojąca, związana z koniecznością podnoszenia bel tkanin o ciężarze 30 — 50 kg). Brak regularności menstruacji stwierdzono u kobiet pracujących w ośrodku opieki dziennej i narażonych na działanie formaldehydu emitowanego z elementów konstrukcyjnych i izolacyjnych (średnie stężenie wynosiło 0,43 mg/m³) (135). Wyniki badań nie potwierdziły związku między dolegliwościami ginekologicznymi, bądź poronieniami, a narażeniem na formaldehyd u kobiet pracujących przy produkcji sklejk (16), pielęgniarek sterylizujących sprzęt medyczny (81) i kobiet narażonych na działanie formaldehydu w mieszkaniach (203).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Dominującą drogą narażenia zawodowego na działanie formaldehydu jest układ oddechowy. Związek, w postaci par lub gazu, ze względu na dobrą rozpuszczalność w wodzie szybko wchłania się w górnych drogach oddechowych. Przyjęty doustnie równie szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Retencja formaldehydu w górnych drogach oddechowych sięga 95 — 98% (43,51). Nie dotyczy to formaldehydu zaabsorbowanego przez cząstki stałe, np. emitowane z pianki izolacyjnej mocznikowo-formaldehdowej. Mają one zdolność głębokiej penetracji dolnych dróg oddechowych, gdzie ich retencja, a tym samym retencja formaldehydu, jest równie wysoka (18,124,153). Absorpcja skórna, stwierdzona u szczurów, małp, świnek morskich i królików, jest nieznaczna i praktycznie nieistotna (123,195).

Rozmieszczenie

U szczurów i myszy, po narażeniu inhalacyjnym, najwyższy poziom izotopowego formaldehydu obserwowano w śluzówce jamy nosowej, gdzie przekraczał 10 — 100-krotnie poziomy rejestrowane w płucach, osoczu, żołądku i nerkach (12,30,35). Podany innymi drogami, w dużych stężeniach, był znajdowany w szpiku kostnym, trzustce, wątrobie i mózgu (65,95,149).

Prześledzenie rozmieszczenia formaldehydu na poziomie struktur komórkowych i subkomórkowych wykazało, że koncentruje się głównie we frakcji jądrowej, w której jest zatrzymywany przede wszystkim przez RNA i, w mniejszym stopniu, przez DNA (35,147).

Metabolizm

W cyklu przemian metabolicznych formaldehyd ulega w tkankach (przede wszystkim w miejscu wchłonięcia) stopniowemu utlenianiu, najpierw do kwasu mrówkowego lub mrówczanów, a następnie, w końcowej fazie, do dwutlenku węgla i wody (12,50,116). Przemiany te są szybkie, np. półokres zaniku formaldehydu w ludzkim osoczu ocenia się na 1 — 1,5 minuty (12), a okres połowicznego zaniku mrówczanów na 80 — 90 minut (176). Pierwszym, inicjującym metabolizm etapem jest odwracalne sprzężanie z glutationem, zachodzące z udziałem dehydrogenazy formaldehydowej i NAD^+ (196). S-formyloglutation, powstały w reakcji hydrolizy katalizowanej przez hydrolazę S-formyloglutationu, ulega rozszczepieniu do glutationu i kwasu mrówkowego (197). Obecność obydwu enzymów stwierdzono w różnych tkankach organizmu (196,197). Niejednokrotnie podkreśla się istotną rolę wewnątrzkomórkowej zawartości glutationu w procesach biotransformacji formaldehydu (91,104,105). W wątrobie ludzkiej S-formyloglutation może być hydrolizowany prawdopodobnie także przez glikoksalazę II lub niespecyficzne mitochondrialne enzymy z grupy hydrolaz aldehydowych (196,197).

Wydalenie

Formaldehd jest eliminowany z organizmu przede wszystkim w postaci dwutlenku węgla, wraz z wydechanyim powietrzem. Wydalenie przez układ oddechowy jest szybkie. Jego szczyt u szczurów, po narażeniu inhalacyjnym, następował w pierwszej godzinie od momentu wchłonięcia. Po upływie godziny wydalenie formaldehydu (w postaci dwutlenku

węgla) u tychże szczurów sięgało 46%, a po 40 godzinach — 82% dawki (95,116,126). Usuwanie formaldehydu w postaci CO₂ zachodzi również, choć w mniejszym stopniu, po wchłonięciu drogą pokarmową (65). Eliminacja z moczem i kałem ma mniejsze znaczenie, chociaż ilość w ten sposób wydalonego formaldehydu może dochodzić do 20% (65,195). W moczu znajdowano różne metylowe pochodne aminokwasów, będące metabolitami formaldehydu: N-formylocysteinę, N,N'-dimetylocystynę i S-metylocysteinę, pochodzące prawdopodobnie z rozkładu jego połączeń z glutationem, i pochodne mocznika: N-hydroksymetylomocznik i N,N-bis-hydroksymetylomocznik (50,116).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Formaldehyd jest bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie, co powoduje, że jest wchłaniany głównie w miejscu kontaktu. Tym samym, na jego działanie drażniące w największym stopniu są narażone błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych. W śluzówce nosa podrażnieniu ulegają zlokalizowane tam receptory nerwu trójdzielnego, co sprawia, że obserwuje się odruchową reakcję polegającą na zahamowaniu częstości oddychania (33 — 35,90). Patomechanizm zmian niektórych wskaźników respirometrycznych, obserwowanych niekiedy przejściowo u osób narażonych zawodowo, nie jest jasny. Nie można wykluczyć, że są one spowodowane reakcjami odruchowymi, wynikającymi ze stymulacji głębiej położonych receptorów oskrzelowych (co wydaje się prawdopodobne w przypadku jednoczesnego narażenia na działanie pyłu ułatwiającego penetrację dolnych dróg oddechowych) (10,89), lub ekskrecją histaminy (63). Mogą mieć również podłoże alergiczne (18,89).

Mechanizm działania rakotwórczego nie jest jasny. Reakcję formaldehydu z zasadami nukleinowymi (głównie z zasadami purynowymi) dają pochodne alkilowe, które w dalszych reakcjach mogą ingerować w mechanizmy naprawy uszkodzeń DNA lub powodować krzyżowe sprzężanie RNA, jednoniciowego DNA i białek (9,30,31,123,168). W trakcie eksperymentów *in vitro* wykazano, że formaldehyd w interakcjach z innymi substancjami o charakterze kancerogenów lub kokancerogenów może spełniać rolę inicjatora lub promotora procesu nowotworowego (64,141,151). *In vivo*, podany w wodzie pitnej, spowodował u szczurów wzrost liczby nowotworów żołądka (brodawczaków), indukowanych MNNG (N-metylo-N-nitro-N'-nitrozoguanidyna) (185) oraz nitrozodimetyloaminą, wątroby, nerek i płuc (109). Wstępna, pięciogodzinna inhalacyjna ekspozycja na działanie formaldehydu o stężeniu 36,9 mg/m³ (raz w tygodniu na 49 godzin, przed podskórnym podaniem 0,5 mg dwuetylenonitrozaminy) zwiększyła po 10 tygodniach liczbę nowotworów tchawicy u chomików (43). Nie stwierdzono natomiast wspomagającego działania formaldehydu na inicjowaną N-metylo-N-nitrozomocznikiem kancerogenezę pęcherza moczowego szczurów (85).

Wydaje się, że przyczyną powstania odczynowych zmian hyper-, meta- i dysplastycznych, uważanych często za zmiany przednowotworowe, jest bezpośrednie, wielokrotne podrażnienie komórek nabłonka jamy nosowej (59,123). Istotną rolę w rozwoju nowotworów jamy nosowej u zwierząt narażonych na działanie formaldehydu odgrywa przypuszczalnie obserwowany rozrost komórek nabłonka, sprzyjający rozprzestrzenieniu zmian mutacyjnych, a także cilio i mukostatyczne działanie związku na aparat śluzoworzęskowy w strefach ściśle korelujących z umiejscowieniem nowotworów jamy nosowej (120,121, 123,176).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Narażenie na działanie formaldehydu występuje bardzo często łącznie z narażeniem na działanie innych czynników chemicznych, jak: fenol, cząstki będące produktami rozpadu żywic mocznikowo- i maleinowo-formaldehydowych, pył drewna i wiele innych, najczęściej nie do końca rozpoznanych.

Dane na temat łącznego działania formaldehydu z innymi związkami chemicznymi są nieliczne. W wyniku badań 43 pracowników zatrudnionych przy produkcji filtrów impregnowanych żywicą formaldehydową (w tym 35 zatrudnionych obecnie i 8 w przeszłości) stwierdzono trwałą tendencję do pojawiania się zmian niektórych wskaźników spirometrycznych: FVC, FEY₁ i MEF 50% (164). Na podstawie sporadycznie dokonywanych pomiarów oszacowano poziom formaldehydu w powietrzu na 0,5—1 mg/m³, a fenolu na 7 — 10 mg/m³. Wyniki tych badań budzą jednak zastrzeżenia, między innymi z uwagi na nieodpowiednio dobraną grupę kontrolną (15 osób) i nierzetelne pomiary wielkości narażenia. Wyniki jednego z badań epidemiologicznych świadczą o istnieniu zwiększonego ryzyka pojawienia się gruczolaka przy jednoczesnym narażeniu na działanie formaldehydu i pyłu drewna, który prawdopodobnie uszkodza błonę surowiczą dróg oddechowych lub utrudnia jej regenerację (134).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Najistotniejsze skutki zdrowotne szkodliwego działania formaldehydu na organizm to:

- bezpośrednia, odruchowa reakcja dróg oddechowych na drażniące działanie związku
- zapalne i odczynowe reakcje nabłonka dróg oddechowych w wyniku narażenia trwającego przez dłuższy okres w odpowiednio dużych stężeniach
- działanie rakotwórcze.

Wrażliwość na drażniące działanie formaldehydu jest bardzo zróżnicowana. W zasadzie skutki drażniącego działania związku ludzie subiektywnie odczuwają wówczas, gdy jego stężenie jest większe niż 3 mg/m³ (203). Stężenie w granicach 6 — 8 mg/m³ może być tolerowane jedynie przez krótki okres, do 1/2 godziny (61). Większość ludzi odczuwa podrażnienie górnych dróg oddechowych i oczu, gdy stężenie związku jest większe niż 1 mg/m³ (205), a niecałe 20% badanej populacji wówczas, gdy wynosi 0,3 mg/m³ (131). Osoby najbardziej wrażliwe skarżą się na podrażnienie gardła, gdy są narażone na działanie formaldehydu o stężeniu wynoszącym 0,06 mg/m³ (61), a na podrażnienie oczu, gdy stężenie formaldehydu wynosi 0,012 mg/m³ (14).

Brak jest danych pozwalających na ocenę zmian zapalnych i odczynowych w górnych drogach oddechowych oraz ich następstw powstałych w wyniku długotrwałego narażenia ludzi na działanie formaldehydu o różnych stężeniach. W opublikowanych wynikach badań wskazuje się na drażniące działanie formaldehydu o stężeniach 0,15 — 3,3 mg/m³ (191,203). Należy jednak podkreślić możliwość występowania jednoczesnego narażenia na działanie także innych związków toksycznych.

Zmiany metaplastyczne i odczyny zapalne nabłonka jamy nosowej stwierdzono u wszystkich szczurów narażonych przez 2 lata (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu) na działanie formaldehydu o stężeniu $2,4 \text{ mg/m}^3$. W przypadku mniejszych stężeń dane nie są jednoznaczne. Nie stwierdzono zmian histopatologicznych w górnych drogach oddechowych szczurów narażanych przez rok (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu) na działanie związku o stężeniu $1,23 \text{ mg/m}^3$ (13). Jednak u części szczurów wykryto zmiany po 28-miesięcznym (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu) narażeniu na działanie związku o stężeniu $0,36 \text{ mg/m}^3$ (192).

Rakotwórcze działanie formaldehydu jednoznacznie wykazano na podstawie wyników badań na szczurach. Raka płaskonabłonkowego jamy nosowej wykryto w kilku niezależnych doświadczeniach (8,102,167,192). Szczury narażano na działanie formaldehydu o stężeniu około 17 mg/m^3 od 1,5 roku do 28 miesięcy (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu). Zależność: dawka-odpowiedź można prześledzić na podstawie wyników jednego z tych doświadczeń (102). Grupy liczące po 240 szczurów ekspozowano na działanie związku o stężeniach: 0; 2,4; 6,8 i $17,5 \text{ mg/m}^3$. Narażenie na działanie formaldehydu o stężeniu $17,5 \text{ mg/m}^3$ spowodowało wystąpienie raka płaskonabłonkowego jamy nosowej u 103 szczurów; gdy stężenie wynosiło $6,8 \text{ mg/m}^3$ — jedynie u 2 spośród 240 szczurów. W grupie kontrolnej 1 w grupie ekspozowanej na działanie formaldehydu o stężeniu $2,4 \text{ mg/m}^3$ nie stwierdzono przypadków tego typu nowotworu. W doświadczeniu uwagę zwraca nieliniowa zależność między stężeniem związku a liczbą nowotworów. Trzykrotne zmniejszenie dawki spowodowało pięciokrotne zmniejszenie liczby nowotworów. Podjęto próbę oszacowania ryzyka wystąpienia tych nowotworów u szczurów narażonych na działanie formaldehydu o mniejszych stężeniach. Przyjmując wielostopniowy (multistage) model oceny ryzyka wyznaczono poziomy ryzyka dla następujących stężeń: 1; 0,5 i $0,1 \text{ mg/m}^3$. Wynosiły one, przy uwzględnieniu stężeń związku w powietrzu, odpowiednio: 251×10^{-6} , 314×10^{-7} i 251×10^{-8} . Kiedy wzięto pod uwagę zawartość w tkance formaldehydu związanego kowalentnie z DNA, poziomy ryzyka wynosiły odpowiednio: $4,7 \times 10^{-6}$, $5,9 \times 10^{-7}$ i $4,7 \times 10^{-9}$ (61). Mimo ciągle wielu niewiadomych, wyliczenia te wskazują, że przy stężeniu na poziomie 1 mg/m^3 ryzyko pojawienia się nowotworów jest niewielkie (rzędu 2 - 3 nowotworów na 10 000 szczurów, jeśli przyjmie się najbardziej niekorzystny wariant). Aczkolwiek wyliczone wielkości mogą nie mieć zastosowania w przypadku ekspozycji ludzi, wskazują jednak na niewielkie ryzyko pojawienia się nowotworów w razie narażenia na działanie formaldehydu o stężeniu mniejszym niż 1 mg/m^3 .

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

Istniejące wartości NDS i DSB oraz ich podstawy

W Polsce obowiązywała dotychczas wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) formaldehydu na stanowiskach pracy równa 2 mg/m^3 (jako średnia ważona dla 8-godzinnego dnia pracy) (156) i wartość dopuszczalnego stężenia progowego (NDSP) — 3 mg/m^3 (157). Wartości obowiązujące w innych krajach podano w tabeli 8.

W Stanach Zjednoczonych formaldehyd umieszczono w spisie substancji podejrzanych o działanie rakotwórcze na ludzi. Przyjmując wartość TLV kierowano się dążeniem do zapobiegania stanom podrażnienia oczu i nosa u osób zawodowo narażonych na działanie

tego związku. Uwzględniono również potencjalne działanie kancerogenne związku na ludzi. Formaldehyd ulega szybkiemu metabolizmowi, co w praktyce nie stwarza warunków do monitorowania. Brak również korelacji jego poziomu w materiale biologicznym z poziomem narażenia. W związku z tym zarówno w Polsce, jak i w innych krajach nie ustalono wartości DSB. Proponowane niekiedy w piśmiennictwie światowym metody oznaczania kwasu mrówkowego w moczu wydają się niewystarczające do oceny i kontroli narażenia na działanie formaldehydu o małym stężeniu.

Tabela 8

Wartości NDS formaldehydu obowiązujące w poszczególnych krajach

Kraj	NDS [mg/m ³]	Bibliografia
Bułgaria	1	144
Czechosłowacja	0,5	144
Dania	1,2	14
Finlandia	1,2	146
Francja	3	198
Kuba	0,5	144
NRD	0,5	144
Polska	2	156
RFN	1,2	38
Szwecja	1	38
USA	1,5	191
Węgry	1	144
ZSRR	0,5	144

Podstawy proponowanej wartości NDS

W warunkach narażenia zawodowego formaldehyd działa na ludzi przede wszystkim drażniąco, wywołując w krótkim czasie subiektywne uczucie podrażnienia oczu i gardła. Biorąc pod uwagę wyniki badań na zwierzętach (nieco większe stężenia i długi okres narażenia), można się spodziewać wystąpienia zapalnych i odczynowych zmian w górnych drogach oddechowych także u ludzi.

Nie jest pewne, że formaldehyd działa na ludzi rakotwórczo. Jednocześnie stwierdzono jego rakotwórcze działanie w wyniku doświadczeń na szczurach. Na podstawie wyników wielu niezależnych badań stwierdzono raka płaskonabłonkowego jamy nosowej u znacznej liczby zwierząt, które narażano od 18 do 28 miesięcy (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu) na działanie formaldehydu o stężeniu około 17 mg/m³ (8,102,167,192). Narażenie w podobnych warunkach na formaldehyd o stężeniu wynoszącym 6,8 mg/m³, spowodowało wystąpienie nowotworu jedynie u 2 spośród 240 badanych szczurów (102). Nie stwierdzono występowania nowotworów u zwierząt narażonych na działanie formaldehydu o mniejszych stężeniach. 2 przypadki raka płaskonabłonkowego jamy nosowej stwierdzono w grupie 240 myszy narażonych na formaldehyd o stężeniu 17,5 mg/m³. Wyraźny brak liniowości odpowiedzi w wynikach badań na szczurach wskazuje, że rakotwórczość formaldehydu jest

ściśle związana z przeciążeniem takich mechanizmów ochronnych, jak: detoksykacja metaboliczna, klirens rzęskowo-śluzowy i naprawa uszkodzeń DNA oraz z wyraźnymi, odczynowymi reakcjami nabłonka jamy nosowej na drażniące działanie związku. Próba oszacowania ryzyka wystąpienia nowotworów u szczurów narażonych na działanie formaldehydu o małych stężeniach, z zastosowaniem modelu wielostopniowego (multistage) powstawania raka, wskazuje, że przy stężeniu wynoszącym 1 mg/m^3 i przyjęciu najbardziej niekorzystnego wariantu, ryzyko wynosi $2,5 \times 10^{-4}$, a przy stężeniu $0,5 \text{ mg/m}^3$ — $3,14 \times 10^{-5}$. Wyniki licznych badań epidemiologicznych nie są jasne i nie pozwalają na ocenę rakotwórczego działania formaldehydu na ludzi.

Wyniki badań medycznych pracowników zawodowo narażonych na działanie formaldehydu nie pozwalają na powiązanie wielkości narażenia ze skutkami zdrowotnymi. U szczurów narażanych przewlekłe zmiany zapalne i odczynowe w nabłonku jamy nosowej występowały u wszystkich zwierząt wówczas, gdy stężenie związku wynosiło $2,4 \text{ mg/m}^3$ i więcej. U szczurów, narażonych na działanie formaldehydu o stężeniu $1,23 \text{ mg/m}^3$ przez 1 rok (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu), nie obserwowano żadnych zmian w nabłonku jamy nosowej (13). W trakcie innego doświadczenia wykryto niewielkie zmiany u części szczurów narażanych w podobny sposób przez 28 miesięcy, wówczas gdy stężenie wynosiło $0,36 \text{ mg/m}^3$ (102).

Subiektywna wrażliwość ludzi na drażniące działanie formaldehydu jest bardzo zróżnicowana. Ludzie najmniej wrażliwi zaczynają odczuwać skutki drażniącego działania związku przy stężeniu wynoszącym około 3 mg/m^3 . Większość ludzi odczuwa podrażnienie, gdy stężenie formaldehydu wynosi około 1 mg/m^3 . Szacuje się, że mniej niż 20% populacji odczuwa drażniące działanie formaldehydu o stężeniu $0,3 \text{ mg/m}^3$ (131). Osoby najbardziej wrażliwe odczuwają podrażnienie oczu, gdy są narażone na działanie formaldehydu o stężeniu około $0,01 \text{ mg/m}^3$ (14), a gardła — około $0,06 \text{ mg/m}^3$ (61).

Przytoczone wyniki badań wskazują, że subiektywne odczucie podrażnienia oczu i dróg oddechowych u ludzi jest reakcją organizmu występującą na najniższym poziomie stężeń. Bardzo szeroki zakres indywidualnej wrażliwości ludzi na drażniące działanie formaldehydu nie pozwala na ustalenie wartości NDS na poziomie chroniącym wszystkich pracowników. W związku z powyższym proponuje się, aby wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), traktowaną jako średnia ważona 8-godzinnym czasem zmiany roboczej, ustalić na poziomie $0,5 \text{ mg/m}^3$. Utrzymywanie stężeń na tym poziomie powinno zapewnić względny komfort pracy prawie 80% pracowników. Jednocześnie proponuje się wartość dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) nie przekraczającą 1 mg/m^3 . Przy stężeniach przekraczających wartość 1 mg/m^3 większość ludzi odczuwa już drażniące działanie formaldehydu. Utrzymywanie stężeń formaldehydu poniżej wartości NDS powinno zabezpieczyć pracowników przed pojawieniem się ewentualnych zmian zapalnych i odczynowych w nabłonku górnych dróg oddechowych oraz przed skutkami działania rakotwórczego i zmniejszyć do minimum ryzyko pojawienia się nowotworów (o ile ryzyko takie istnieje).

POTRZEBY BADAWCZE

W Polsce przeprowadza się zbyt mało badań epidemiologicznych nad skutkami zdrowotnymi narażenia zawodowego na działanie formaldehydu. Z faktu tego wynika konieczność uznania takich badań za potrzebne lub wręcz nieodzowne do oceny narażenia. Niedostatek danych z zakresu monitorowania stężeń formaldehydu w powietrzu na stano-

wiskach pracy, zarówno w przemyśle, jak i w warunkach pozaprzemysłowych (szpitale, laboratoria), stanowi pewne utrudnienie i uniemożliwia prawidłową profilaktykę zdrowotną związaną z toksycznym działaniem związku.

ZAKRES I CZĘSTOTLIWOŚĆ BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

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

Zakres badania wstępnego

Badania obowiązkowe

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem szczególnej uwagi na spojówki oczu i skórę. Badanie laryngologiczne.

Badania pracowniane

Ogólne badanie oczu, OB, morfologia krwi, małoobrazkowe zdjęcie rtg klatki piersiowej, badanie spirometryczne (VC, EV_1 , TCL).

Zakres badań okresowych

Badania obowiązkowe

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i spojówki oczu. W przypadku stwierdzenia zmian skórnych konsultacja dermatologiczna. Badanie laryngologiczne.

Badania pracowniane

Ogólne badanie moczu, OB, morfologia krwi, małoobrazkowe zdjęcie rtg klatki piersiowej, badanie spirometryczne (VC, EV_1 , TCL).

Częstotliwość badań okresowych przy przekroczeniach wartości NDS — co 1-2 lata. Jeżeli wartość stężeń formaldehydu na stanowisku pracy wynosi od 1/2 wartości NDS do wartości NDS, to lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną ustala zakres badań i ich częstotliwość według własnego uznania.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby górnych dróg oddechowych, przewlekłe zapalenie spojówek, zmiany zapalne i uczuleniowe skóry, przewlekłe zapalenie oskrzeli, dychawica oskrzelowa, gruźlica płuc.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania lekarskie dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w czasie trwania zatrudnienia decyduje lekarz prowadzący badania okresowe, biorąc pod uwagę ocenę warunków pracy, okres trwania ekspozycji zawodowej oraz ocenę rodzaju, stopnia nasilenia i dynamiki zmian chorobowych oraz wrażliwość osobniczą.

BIBLIOGRAFIA

1. *L'Abbe K.A., Hoey J.R.*: Review of the health effects of urea-formaldehyde foam insulation. *Environ. Res.* 1984, 35(1), 246-63.
2. *Acheson E.D.*: Formaldehyde. Epidemiological evidence. [W:] Interpretation of negative epidemiological evidence for carcinogenicity. IARC Scientific Publ. Series. No 65, IARC, Lyon 1985.
3. *Acheson E.D. i in.*: Formaldehyde in the British chemical industry. An occupational cohort study. *Lancet* 1984, 1(8377), 611-6.
4. *Acheson E.D. i in.*: Formaldehyde process workers and lung cancer [letter]. *Lancet* 1984, 1(8385), 1066-7.
5. *Ahlstrom R. i in.*: Impaired odór perception in tank cleaners. *Scand. J. Work. Environ. Health* 1986, 12(6), 574-81.
6. AIHA. Industrial hygiene news report. Chicago, American Industrial Hygiene Association 1983.
7. *Alarie Y., Kane L., Barrow C.*: Sensory Irritation: the use of an animal model to establish acceptable exposure to airborne chemical irritants. [W:] Toxicology: Principles and practice. Ed. Reeves A.L. New York, John Wiley and Sons 1980, vol. 1, 48 — 92.
8. *Albert R.E. i in.*: Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1982, 68(4), 597-603.
9. *Alderson T.*: Formaldehyde-induced mutagenesis: a novel mechanism for its action. *Mutat. Res.* 1985, 154(2), 101-10.
10. *Alexandersson R., Hedenstiema G., Kolmodin-Hedman B.*: Exposure to formaldehyde: effect on pulmonary function. *Arch. Environ. Health* 1982, 37(5), 279-84.
11. *Andersen K.E. i in.*: Guinea pig maximization tests with formaldehyde releasers. Results from two laboratories. *Contact. Dermatits* 1984, 10(5), 257-66.
12. *Heck H.D., White E.L., Casanova-Schmitte M.*: Determination of formaldehyde in biological tissues by gas chromatography/mass spectrometry. *Biomed. Mass. Spectrom.* 1982, 9(8), 347 — 53.
13. *Appelman L.M. i in.*: One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *J. Appl. Toxicol.* 1988, 8(2), 85 — 90.
14. Assessment of data on the effects on formaldehyde on humans. Technical Report No 1. ECETOC, Brussels 1981.
15. *Auerbach C, Moutschen-Dahmen M., Moutschen J.*: Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutat. Res.* 1977, 39(3-4), 317-61.
16. *Avdeeva L.A. i in.*: Fiziologo-gigienicheskaia otsenka truda zhenshchin v fanernom proizvodstve. *Gig. Tr. Prof. Zaból.* 1980, (2), 30-2.
17. *Babiuk C, Steinhagen W.H., Barrow C.S.*: Sensory irritation response to inhaled aldehydes after formaldehyde pretreatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1985, 79(1), 143 — 9.
18. *Ballenger J.J.*: Some effects of formaldehyde on the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 1984, 94(11 Pt 1), 1411-3.
19. *Basler A., y.d.Hude W., Scheutwinkel-Reich M.*: Formaldehyde — induced sister chromatid exchanges *in vitro* and the influence of the exogenous metabolizing systems S9 mix and primary rat hepatocytes. *Arch. Toxicol.* 1985, 58(1), 10-3.
20. *Bauchinger M., Schmid E.*: Cytogenetic effects in lymphocytes of formaldehyde workers of a paper factory. *Mutat. Res.* 1985, 158(3), 195-9.
21. *Beall J.R., Ulsamer A.G.*: Formaldehyde and hepatotoxicity: a review. *J. Toxicol. Environ. Health* 1984, 14, 1-21.
22. *Berglund B.*: The Psychophysics of formaldehyde odór. [W:] *Seifert B., Eschorn H., Fischer M., Rolén H., Wagner J.*: Indoor air 87, Ed. Seifert B. i in. Berlin, Institute for Water, Soil and Air Hygiene, BGA, 655-660.
23. *Bertazzi P.A. i in.*: Exposure to formaldehyde and cancer mortality in a cohort of workers producing resins. *Scand. J. Work. Environ. Health* 1986, 12(5), 461 — 8.

24. *Bitron M.D., Aharonson E.F.*: Delayed mortality of mice following inhalation of acute doses of CH₂O, SO₂C₁₂, and Br₂. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1978, 39(2), 129-38.
25. *Blair A. i in.*: Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1986, 76(6), 1071-84.
26. *Boja J.W. i in.*: Acute low-level formaldehyde behavioural and neurochemical toxicity in the rat. *Próg. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1985, 9(5 — 6), 671—4.
27. *Breyse P.A.*: The health cost of 'tight' homes [editorial]. *JAMA* 1981, 245(3), 267-8.
28. *Brodin P., Roed A.*: Effects of formaldehyde on the isolated phrenic nerve and the phrenic nerve-diaphragm preparation of the rat, *in vitro*. *Neurotoxicology* 1985, 6(3), 115 — 21.
29. *Bruze M.*: Contact sensitizers in resins based on phenol and formaldehyde. *Acta. Derm. Venerol. Suppl. Stockholm* 1985, 119, 1-83.
30. *Casanova-Schmitz M., Heck H.D.*: Effects of formaldehyde exposure on the extractability of DNA from proteins in the rat nasal mucosa. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1983, 70(1), 121 — 32.
31. *Casanova-Schmitz M., Starr T.B., Heck H.D.*: Differentiation between metabolic incorporation and covalent binding in the labeling of macromolecules in the rat nasal mucosa and bone marrow by inhaled [¹⁴C] - and [³H]formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984, 76(1), 26-44.
32. *Cassidy S.L., Dix K.M., Jenkins T.*: Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol alpha monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). *Arch. Toxicol.* 1983, 53(1), 71-8.
33. *Chang J.C., Barrow C.S.*: Sensory irritation tolerance and cross-tolerance in F-344 rats exposed to chlorine or formaldehyde gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984, 76(2), 319-27.
34. *Chang J.C., Steinhagen W.H., Barrow G.S.*: Effect of single or repeated formaldehyde exposure on minute volume of B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1981, 61(3), 451-9.
35. *Chang J.C. i in.*: Nasal cavity deposition, histopathology, and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposures in B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1983, 68(2), 161-76.
36. *Chyba A.*: Toksyczność mieszaniny chlorku winylu i formaldehydu w powietrzu. *Roczniki PZH* 1981, 32(1), 23-27.
37. *Clayton G.D., Clayton F.E.*: Patty's industrial hygiene and toxicology. Vol. 213. *Toxicology*. New York, John Wiley and Sons, 1987.
38. *Cameuale F. i in.*: Comparison of regulations on occupational carcinogens in several industrialized countries. *Am. J. Ind. Med.* 1987, 12(5), 453-73.
39. *Connor T.H., Ward J.B. Jr, Legator M.S.*: Absence of mutagenicity in the urine of autopsy service workers exposed to formaldehyde: factors influencing mutagenicity testing of urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1985, 56(3), 225-37.
40. *Connor T.H. i in.*: Mutagenicity of formalin in the Ames assay. *Mutat. Res.* 1983, 119(2), 145 — 9.
41. *Connor T.H. i in.*: Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol. Lett.* 1985, 25(1), 33-40.
42. *Coon R.A. i in.*: Animal inhalation studies on ammonia, ethylene glycol, formaldehyde, dimethylamine, and ethanol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1970, 16(3), 646-55.
43. *Dalbey W.E.*: Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract. *Toxicology* 1982, 24(1), 9-14.
44. *Dallas C.E. i in.*: Effect of subchronic formaldehyde inhalation on minute volume and nasal deposition in Sprague-Dawley rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 1985, 16(3—4), 553 — 64.
45. *Day J.H. i in.*: Respiratory response to formaldehyde and off-gas of urea formaldehyde foam insulation. *Can. Med. Assoc. J.* 1984, 131(9), 1061-5.
46. *Dean J.H. i in.*: Studies of immune function and host resistance in B6C3F1 mice exposed to formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984, 72(3), 519-29.
47. *Documentation of the Threshold Limit Values*. 5th ed. ACGIH, Cincinnati, 1986.
48. *Doli R., Peto R.*: Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors. *Br. Med. J.* 1976, 2(6051), 1525-36.

49. *Doli R., Peto R.*: Mortality among doctors in different occupations. *Br. Med. J.* 1977, 1(6074), 1433-6.
50. *Edwards K, Jackson H., Jones A.R.*: Studies with alkylating esters. 3. The metabolism and fate of methylene dimethanesulphonate. *Biochem. Pharmacol.* 1970, 19(5), 1791 — 5.
51. *Egle J.L. Jr.*: Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde, and acrolein in the dog. *Arch. Environ. Health* 1972, 25(2), 119-24.
52. *Egle J.L. Jr, Hudgins P.M.*: Dose — dependent sympathomimetic and cardioinhibitory effects of acrolein and formaldehyde in the anesthetized rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1974, 28(3), 358-66.
53. *Encyclopedia of chemical technology.* Ed. Kirk R.S., Othmer D.F. Vol 10. New Vork. John Wiley and Sons 1966.
54. *Encyclopedia of occupational health and safety.* ILO, Geneva 1983.
55. *Farooqui M.Y.*: Formaldehyde. *J. Appl. Toxicol.* 1983, 3(5), 264 — 5.
56. *Feldman I.G., Bonashevskaja T.I.*: O deistvii malykh kontsentratsii formaldegida na organizm. *Gig. Sanit.* 1971. 36(5), 6-11.
57. *Fiedorzuk Z., Kosela Z., Skómiowski J.* \ Zbiorowe zatrucie formaliną. *Arch. Med. Sąd. i Krym.* 1984, 34(2), 139-142.
58. *Frigas E., Filley W.V., Reed C.E.*: Asthma induced by dust from urea-formaldehyde foam insulating material. *Chest* 1981, 79(6), 706-7.
59. *Flamm W.G., Frankos V.*: Formaldehyde. Laboratory evidence for carcinogenicity. IARC Scientific Publ. Series. No 65. IARC. Lyon 1985.
60. Formaldehyde. Scientific reviews of Soviet literature on toxicology and hazards of chemicals. IRPTC, Moscow 1982.
61. Formaldehyde. Air Quality Guidelines. WHO, Geneva [w przygotowaniu].
62. Formaldehyde of mice and men. *Food. Chem. Toxicol.* 1984, (22), 4, 320-322.
63. Formaldehyde toxicity [editorial]. *Lancet* 1979, 2(8143), 620-1.
64. *Frazelle J.H., Abemethy D.J., Bareiko C.J.*: Weak promotion of C3H/10T1/2 celi transformation by repeated treatments with formaldehyde. *Cancer. Res.* 1983, 43(7), 3236-9.
65. *Galii CL. i in.*: Toxicological evaluation in rats and mice of the ingestion of a cheese made from milk with added formaldehyde. *Food. Chem. Toxicol.* 1983, 21(3), 313-7.
66. *Garabrant D.H. i in.*: Job activity and colon cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* 1984, 119(6), 1005-14.
67. *Gardner R.J., Burgess B.A., Kennedy G.L. Jr.*: Sensory irritation potential of selected nasal tumorigens in the rat. *Food. Chem. Toxicol.* 1985, 23(1), 87-92.
68. *Glass L.R. i in.*: Genotoxic evaluation of the offgassing products of particle board. *Toxicol. Lett.* 1986, 31(1), 75-83.
69. *Gofmekler V.A.*: Embriotropnoe deistive benzola i formaldegida pri ingaliatsinnom puti vozdeistviia v eksperimente. *Gig. Sanit.* 1968, 33(3), 12-6.
70. *Gofmekler V.A., Bonashevskaja T.I.*: Izuchenie teratogenogo deistviia formaldegida v eksperimente po dannym morfologicheskikh issledovanii. *Gig. Sanit.* 1969, 34(5), 92—4.
71. *Gottschling L.M., Beaulieu H.J., Meluin W.W.*: Monitoring of formic acid in urine of humans exposed to low levels of formaldehyde. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1984, 45(1), 19 — 23.
72. *Grafstrom R.C. i in.*: Genotoxicity of formaldehyde in cultured human bronchial fibroblasts. *Science* 1985, 228(4695), 89-91.
73. *Grafstrom R.C. i in.*: Formaldehyde damage to DNA and inhibition of DNA repair in human bronchial cells. *Science* 1983, 220(4593), 216-8.
74. *Guillot J.P. i in.*: Comparative study of methods chosen by the Association Francaise de Normalisation (AFNOR) for evaluating sensitizing potential in the albino guinea-pig. *Food. Chem. Toxicol.* 1983, 21(6), 795-805.
75. *Halperin W.E. i in.*: Nasal cancer in a worker exposed to formaldehyde. *JAMA* 1983, 249(4), 510-2.
76. *Harrington J.M., Oakes D.*: Mortality study of British pathologists 1974 — 80. *Br. J. Ind. Med.* 1984, 41(2), 188-91.

77. *Harrington J.M., Shannon H.S.*: Mortality study of pathologists and medical laboratory technicians. *Br. Med. J.* 1975, 4(5992), 329-32.
78. *Harris J.C., Rumach B.H., Aldrich F.D.*: Toxicology of urea formaldehyde and polyurethane foam insulation. *JAMA* 1981, 245(3), 243-3.
79. *Hayes R.B. i in.*: Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and formaldehyde exposure. *Int. J. Cancer* 1986, 37(4), 487-92.
80. *Heck H.D., White E.L., Casancroa-Schmite M.*: Determination of formaldehyde in biological tissues by gas chromatography/mass spectrometry. *Biomed. Mass. Spectrom.* 1982, 9(8), 347 — 53.
81. *Hemminki K. i in.*: Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 1982, 285(63353), 1461-3.
82. *Hendrick D.J., Lane D.J.*: Formalin asthma in hospital staff. *Br. Med. J.* 1975, 1(5958), 607 — 8.
83. *Hendrick D.J., Lane D.J.*: Occupational formalin asthma. *Br. J. Ind. Med.* 1977, 34(1), 11-8.
84. *Hwnberg S. i in.*: Nasal and sinonasal cancer. Connection with occupational exposures in Denmark, Finland and Sweden. *Scand. J. Work. Environ. Health* 1983, 9(4), 315-26.
85. *Homma Y, Nowels K, Oyasu R.*: Effects formalin-induced injuries on urinary bladder carcinogenesis. *Cancer. Lett.* 1986, 32(2), 117-23.
86. *Hurni H., Ohder H.*: Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in beagle dogs. *Food. Cosmet. Toxicol.* 1973, 11(3), 459-62.
87. IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 29. Some industrial chemicals and dyestuffs. Lyon 1982, 345 — 389.
88. *Inbus KR.*: Clinical evaluation of patients with complaints related to formaldehyde exposure. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1985, 76(6), 831-40.
89. *Infante P.F.*: Health hazards of formaldehyde [letter]. *Lancet* 1981, 2(8253), 980-1.
90. *Jaeger R.J., Gearhart J.M.*: Respiratory and metabolic response of rats and mice to formalin vapor. *Toxicology* 1982, 25(4), 299-309.
91. *Jensen O.M.*: Formaldehyde. Conclusion. Interpretation of negative epidemiological evidence for carcinogenicity. IARC Scientific Publication Series. No 65, IARC, Lyon 1985.
92. *Jensen O.M., Anderden S.K.*: Lung cancer risk from formaldehyde [letter]. *Lancet* 1982, 1(8277), 913.
93. *Johannsen F.R., Leuinskas G.J., Tegeris A.S.*: Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol. Lett.* 1986, 30(1), 1-6.
94. *Johansson E.B., Tjalve H.*: The distribution of [14C] dimethylnitrosamine in mice. Autoradiographic studies in mice with inhibited and noninhibited dimethylnitrosamine metabolism and a comparison with the distribution of [14C] formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1978, 45(2), 565-75.
95. *Jones D.P. i in.*: Detoxification reactions in isolated hepatocytes. Role of glutathione peroxidase, catalase, and formaldehyde dehydrogenase in reactions relating to N-demethylation by the cytochrome P-450 system. *J. Biol. Chem.* 1978, 253(17), 6031-7.
96. *Kalimo K, Lamintausta K.*: 24 and 48 h allergen exposure in patch testing. Comparative study with 11 common contact allergens and NiC12. *Contact. Dermatitis* 1984, 10(1), 25 — 9.
97. *Kane L.E., Barrow C.S., Alarie Y.*: A short-term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritant. *Ara. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1979, 40(3), 207 — 29.
98. *Karstadt M.*: Formaldehyde: science and regulation. *Am. J. Ind. Med.* 1984, 5(6), 485 — 7.
99. *Kauppinen T.P.*: Occupational exposure to chemical agents and the risk of respiratory cancer in the Finish wood industry. Publications of the University of Kuopio. Kuopio 1986.
100. *Kauppinen T.P. i in.*: Respiratory cancers and chemical exposures in the wood industry: a nested case-control study. *Br. J. Ind. Med.* 1986, 43(2), 84-90.
101. *Kerfoot E.J., Mooney T.F.*: Formaldehyde and paraformaldehyde study in funeral homes. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1975, 36(7), 533-7.
102. *Kerns W.D. i in.*: Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer. Res.* 1983, 43(9), 4382-92.

103. *Kligerman A.D., Phelps M.C., Ereccson G.L.*: Cytogenetic analysis of lymphocytes from rats following formaldehyde inhalation. *Toxicol. Lett.* 1984, 21(3), 241-6.
104. *Ku R.H., Billings R.E.*: The role of mitochondrial glutathione and cellular protein sulfhydryls in formaldehyde toxicity in glutathione-depleted rat hepatocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 1986, 247(1), 183-9.
105. *Ku R.H., Billings R.E.*: Relationships between formaldehyde metabolism and toxicity and glutathione concentrations in isolated rat hepatocytes. *Chem. Biol. Interact.* 1984, 51(1), 25 — 36.
106. *Lee H.K., Alarie Y., Karol M.H.*: Induction of formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984, 75(1), 147-55.
107. *Levy S., Nocentini S., Billardon C.*: Induction of cytogenetic effects in human fibroblast cultures after exposure to formaldehyde or X-rays. *Mutat. Res.* 1983, 119(3), 309-17.
108. *Levine R.J.*: Formaldehyde, cancer, and social class [letter]. *Environ. Health Perspect.* 1985, 62, 465-6.
109. *Litvinov N.N., Voronin V.M., Kazachkov V.L.*: K kharakteristike anilina, nitrata svintsa, chetyrekhkhloristogo ugleroda i formaldegida kak modifikatorov khimicheskogo blastomogeneza. *Vopr. Onkol.* 1984, 30(4), 56-60.
110. *Lute W.K.*: Endogenous formaldehyde doses not produce detectable DNA-protein crosslinks in rat liver. *Toxicol. Pathol.* 1986, 14(4), 462-5.
111. *LukjanZ, Pregowski W.*: Przewlekłe choroby układu oddechowego wśród pracowników przemysłu drzewnego. *Pneumonol. Poi.* 1984, 52(11-12), 569-72.
112. *Maronpot R.R. i in.*: Toxicity of formaldehyde vapor in B6C3F1 mice exposed for 13 weeks. *Toxicology* 1986, 41(3), 253-66.
113. *Marks T.A., Worthy W.C., Staples R.E.*: Influence of formaldehyde and Sonacide (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology* 1980, 22(1), 51 — 8.
114. *Marsh G.M.*: Proportional mortality patterns among chemical plant workers exposed to formaldehyde. *Br. J. Ind. Med.* 1982, 39(4), 313-22.
115. *Marshall T.C. i in.*: *Toxicologist.* 1983, 3, 61.
116. *Mashford P.M., Jones A.R.*: Formaldehyde metabolism by the rat: a re-appraisal. *Xenobiotica* 1982, 12(2), 119-24.
117. *Marshall E.*: EPA indicts formaldehyde, 7 years later [news]. *Science* 1987, 236(4800), 381.
118. *Merkureva R.V. i in.*: Kriterialnaia znachimost izmenenii aktivnosti fermentov-merkerov razlichnykh vnutrikletocznykh organell pri otsenke embriotoksicheskogo deistviia formaldegida. *Gig. Sanit.* 1983(8), 13-5.
119. *Mitchell R.J. i in.*: Final report on a 90-day inhalation toxicity study in rats and mice exposed to formaldehyde. *Chemical Industry Institute of Toxicology* 1979.
120. *Morgan K.T., Patterson D.L., Gross E.A.*: Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986, 82(1), 1-13.
121. *Morgan K.T. i in.*: More precise localization of nasal tumors associated with chronic exposure of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986, 82(2), 264-71.
122. *Murphy S.D., Davis H.V., Zarateian V.L.*: Biochemical Effects in Rats from Irritating Air Contaminants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1964, 6, 520-528.
123. Mutagenic and carcinogenic potential of formaldehyde. Technical Report No 2, ECETOC, Brussels 1981.
124. *Nantel A.J. i in.*: Description of microparticles in urea-formaldehyde foam insulation products. *Environ. Res.* 1985, 36(2), 426-40.
125. *Natarajan A.T. i in.*: Evaluation of the mutagenicity of formaldehyde in mammalian cytogenetic assays *in vivo* and *in vitro*. *Mutat. Res.* 1983, 122(3-4), 355 — 60.
126. *Neely W.B.*: The metabolic fate of formaldehyde — 14 — c intraperitoneally administered to the rat. *Biochem. Pharmacol.* 1964, 13, 1137-1142.
127. *Newell G.W.*: Overview of formaldehyde. [W:] *Formaldehyde toxicity*. Ed. J.E. Gibson. Washington, Hemisphere Publiship Corp. 1983, 3-12.
128. *Nikiforov B. i in.*: Vliianie formaldegida na funktsiiu pecheni belykh kryss s khronicheskim toksicheskim gepatitom. *Gig. Sanit.* 1980, 9, 73-74.

129. NIOSH. Current Intelligence Bulletin. No 34. Formaldehyde evidence of carcinogenicity. US. Government Printing Office. Washington 1981.
130. *Norsted S.W., Kozinetz C.A., Annegers J.F.*: Formaldehyde complaint investigations in mobile homes by the Texas Department of Health. *Environ. Res.* 1985, 37(1), 93 — 100.
131. NRC. Formaldehyde. An assessment of its health effects. Gov. Rep. Annance Idei US. 80(25), 5294. Raport NAS/ACT/P-881A, 1980.
132. Ocena pracy służb sanitarno-epidemiologicznych w Polsce w 1982 r. Łódź, IMP 1983.
133. Ocena pracy służb sanitarno-epidemiologicznych w Polsce w 1985 r. Łódź, IMP 1986.
134. *Olsen J.H., Asnaes S.*: Formaldehyde and the risk of squamous celi carcinoma of the sinonasal cavities. *Br. J. Ind. Med.* 1986, 43(11), 769-74.
135. *Olsen J.H., Dossing M.*: Formaldehyde induced symptoms in day care centers. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1982, 43(5), 366-70.
136. *Olsen J.H. i in.*: Occupational formaldehyde exposure and increased nasal cancer risk in man. *Int. J. Cancer* 1984, 34(5), 639-44.
137. *Orstayik D., Honglo J.K.*: Mutagenicity of endodontic sealers. *Biomaterials* 1985, 6(2), 129-32.
138. *Overman D.O.*: Absence of embryotoxic effects of formaldehyde after percutaneous exposure in hamsters. *Toxicol. Lett.* 1985, 24(1), 107-10.
139. *Partanen R. i in.*: Formaldehyde exposure and respiratory and related cancers. A case-referent study among Finnish woodworkers. *Scand. J. Work. Environ. Health* 1985, 11(6), 409-15.
140. *Perera F., Petito C.*: Formaldehyde: a question of cancer policy? *Science* 1982, 216(4552), 1285-91.
141. *Plesner B.H., Hansen K.*: Formaldehyde and hexamethylenetetramine in Styles' celi transformation assay. *Carcinogenesis* 1983, 4(4), 457 — 9.
142. *Pool B.L. i in.*: Formaldehyde as a possible mutagenic metabolite of N-nitrodimethylamine and of other agents which are suggested to yield non-alkylating species *in rntro*. *Carcinogenesis* 1984, 5(6), 809-14.
143. *Porter J.A.*: Letter: Acute respiratory distress following formalin inhalation. *Lancet* 1975, 2(7935), 603-4.
144. Prehľad nejvyšších prípustných koncentrací škodlivín v pracovnom ovzduší. *Acta Hyg. Epidem. et Microbiol.* 1987, 13.
145. *Pross H.F. i in.*: Immunologic studies of subjects with asthma exposed to formaldehyde and urea-formaldehyde foam insulation (UFFI) off products. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1987, 79(5), 797-810.
146. *Priha E., Riipinen H., Korhonen K.*: Exposure to formaldehyde and solvents in Finnish furniture factories in 1975-1984. *Ann. Occup. Hyg.* 1986, 30(3), 289-94.
147. *Pruett J.J. i in.*: The incorporation and localization of aldehydes (highly reactive cigarette smoke components) into cellular fractions of cultured human lung cells. *Arch. Environ. Health* 1980, 35(1), 15-20.
148. *Pun K.K., Yeung CK, Chyn T.K.*: Acute intravascular hemolysis due to accidental formalin intoxication during hemodialysis. *Clin. Nephrol.* 1984, 21(3), 188-90.
149. *Ragan D.L., Boreiko C.J.*: Initiation of C3H/10T1/2 celi transformation by formaldehyde. *Cancer. Lett.* 1981, 13(4), 325-31.
150. *Rantý D.M.*: Assessment of the systemic distribution and toxicity of formaldehyde following pulpotomy treatment: Part one. *ASDC. J. Dent. Child.* 1985, 52(6), 431-4.
151. Recommended health-based occupational exposure limits for respiratory irritants. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 707, 36, 72. WHO, Geneva 1984.

152. Registry of toxic effects of chemical substances. DHHS/NIOSH publication No 83 — 107. Washington 1982.
153. Report on the Consensus Workshop on formaldehyde. Environ. Health Perspect. 1984, 58, 323-321.
154. Report on urea-formaldehyde foam insulation. The Standing Committee on Health, Welfare and Social Affairs of the House of Commons. Canad. J. Publ. Health 1983, 74, 129 — 131.
155. Richardson C.R., Styles J.A., Burlinson B.: Evaluation of some formaldehyde-release compounds and other biocides in the mouse micronucleus test. Mutat. Res. 1983, 124(3—4), 241 — 6.
156. Rozporządzenie Ministra Pracy, Plac i Spraw Socjalnych z dnia 22 grudnia 1982 r. Dz.U. nr 43, poz. 287.
157. Rozporządzenie Ministra Pracy, Plac i Spraw Socjalnych z dnia 27 listopada 1985 r. Dz.U. nr 56, poz. 290.
158. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 30 września 1980 r. w sprawie ochrony powietrza atmosferycznego przed zanieczyszczeniem. Dz.U. nr 24, poz. 89.
159. Rusch G.M. i in.: A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat and hamster. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1983, 68(3), 329-43.
160. Rutkowski J.P., Szklarczyk M., Świetlik J.: Przemysłowe źródła zanieczyszczenia atmosfery formaldehydem. Ochr. Pow. 1983, 17, 89-92.
161. Sekula A.: Formalin asthma in hospital laboratory staff [letter]. Lancet 1975, 2(7939), 816.
162. Saladino A.J. i in.: Effects of formaldehyde, acetaldehyde, benzoyl peroxide, and hydrogen peroxide on cultured normal human bronchial epithelial cells. Cancer. Res. 1985, 45(6), 2522-6.
163. Salem H., Gullombine H.: Inhalation toxicities of some aldehydes. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1960, 2, 183-187.
164. Schoenberg J.B., Mitchell C.A.: Airway disease caused by phenolic (phenol-formaldehyde) resin exposure. Arch. Environ. Health 1975, 30(12), 574-7.
165. Scientific basis for Swedish occupational standard. Hrbete och Hals 1981, 21, 10—11.
166. Scott M.J. i in.: Environ. Mutagen. 1985, 7, suppl. 3, 53-4 [Abstr].
167. Sellakumar A.R. i in.: Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1985, 81(3 Pt 1), 401-6.
168. Shank R.C.: Toxicity-induced aberrant methylation of DNA and its repair. Pharmacol. Rev. 1984, 36(2 Suppl), 19S-24S.
169. Sheppard D., Eschenbacher W.L., Epstein </.: Lack of bronchomotor response to up to 3 ppm formaldehyde in subjects with asthma. Environ. Res. 1984, 35(1), 133 — 9.
170. Sherman J.D.: Formaldehyde associated cancer two case reports. 5th Annual Meeting. American College of Toxicology. November 27-29, 1984. Washington 1984, 107 [Abstr].
171. Shiba M., Marchok A.C., Klein-Szanto A.J.: An open-ended rat tracheal implant model: toxic effects of formaldehyde on the respiratory epithelium. Toxicol. Lett. 1983, 16(3—4), 241 — 8.
172. Shiba M., Marchok A.C., Klein-Szanto A.J.: The effects of formaldehyde gas in a flow-through rat tracheal implant system. Toxicology 1984, 30(4), 317 — 25.
173. Shumilina A.V.: Menstrualnaia i detorodnaia funktsii rabotnits, imeiushchikh po usloviiam proizvodstva kontakt s formaldegidom. Gig Tr. Prof. Zaból. 1975, (12), 18-21.
174. Siegel D.M., Frankos V.H., Schneiderman M.A.: Formaldehyde risk assessment for occupationally exposed workers. Regul. Toxicol. Pharmacol. 1983, 3(4), 355 — 71.
175. Spengler J.D., Sexton K.: Indoor air pollution: a public health perspective. Science 1983, 221(4605), 9-17.
176. Squire R.A., Cameron L.L.: An analysis of potential carcinogenic risk from formaldehyde. Regul. Toxicol. Pharmacol. 1984, 4(2), 107-29.
177. Starr T.B., Gibson J.E.: The mechanistic toxicology of formaldehyde and its implications for quantitative risk estimation. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1985, 25, 745 — 67.
178. Stayner L. i in.: Proportionate mortality study of workers in the garment industry exposed to formaldehyde. Am. J. Ind. Med. 1985, 7(3), 229-40.

179. *Sterling T., Arundel A.*: Formaldehyde and lung cancer [letter]. *Lancet* 1985, 2(8468), 1366-7.
180. *Stroup N.E., Blair A., Eriksan G.E.*: Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1986, 77(6), 1217-24.
181. *Swenberg J.A. i in.*: Induction of squamous celi carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer. Res.* 1980, 40(9), 3398—402.
182. *Swenberg J.A. i in.*: Carcinogenicity of formaldehyde vapor: interim findings in a long-term bioassay of rats and mice. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.* 1980, 8, 283 — 6.
183. *Swenberg J.A. i in.*: Non-linear biological responses to formaldehyde and their implications for carcinogenic risk assessment. *Carcinogenesis* 1983, 4(8), 945 — 52.
184. *Takahashi K, Morita T., Kawazoe Y.*: Mutagenic characteristics of formaldehyde on bacterial systems. *Mutat. Res.* 1985, 156(3), 153-61.
185. *Takahashi M. i in.*: Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N -methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn. J. Cancer. Res.* 1986, 77(2), 118-24.
186. *Tani T, Kogi K, Horiguchi Y.*: Inhibitory effects of formaldehyde inhalation on the cardiovascular and respiratory systems in unanesthetized rabbits. *Jpn. J. Pharmacol.* 1986, 40(4), 551-9.
187. *Tani T, Satoh S., Horiguchi Y.*: The vasodilator action of formaldehyde in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1978, 43(3), 439-9.
188. *Taraszkiewicz F., Slowikowski K.*: Aldehyd mrówkowy, jego zastosowanie oraz działanie na organizm ludzki. *Poi. Tyg. Lek.* 1984, 39(28), 963-4.
189. *Temcharoen P., Thilly W.G.*: Toxic and mutagenic effects of formaldehyde in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 1983, 119(2), 89-93.
190. *Thomson E.J., Shackleton S., Harrington J.M.*: Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.* 1984, 141(2), 89-93.
191. Threshold limit values and biological exposure indices for 1986— 1987. ACGIH, Cincinnati 1986.
192. *Tobe M. i in.*: Studies of the inhalation toxicity of formaldehyde. National Sanitary and Medical Laboratory Service, Toxicity. 1-43, (TR-85-0236), Tokyo 1985.
193. *Travenius S.Z.*: Formation and occurrence of bis(chloromethyl)ether and its prevention in the Chemical industry. *Scand. J. Work. Environ. Health* 1982, 8 Suppl 3, 1-86.
194. *Treibig G., Trautner R., Lutfen-Drecoll E.*: Untersuchung zur Abschätzung einer Formaldehydeinwirkung in Anatomischen Präpariersaal. *Arbeits. Sozial. Präventivmed* 1980, 15, 264-266.
195. *Ulsamer A.G. i in.*: Current developments. Vol 3. Orlando, Academic Press 1984, 337 — 400.
196. *Uotila L., Kowusalo M.*: Formaldehyde dehydrogenase from human liver. Purification, properties, and evidence for the formation of glutathione thiol esters the enzyme. *J. Biol. Chem.* 1974, 249(23), 7653-63.
197. *Uotila L., Kowusalo M.*: Purification and properties of S-formylglutathione hydrolase from human liver. *J. Biol. Chem.* 1974, 249(23), 7664-72.
198. Values limites pour les concentrations des substances dangereuses. *Carhiers de notes documentaires* 1987, 129, 581-634.
199. *Vaughan T.L. i in.*: Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I Occupational exposures. *Int. J. Cancer* 1986, 38(5), 677-83.
200. *Vaughan T.L. i in.*: Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: II. Residential exposures. *Int. J. Cancer* 1986, 38(5), 685 — 8.
201. *Walrath J., Fraumeni J.F. Jr.*: Cancer and other causes of death among embalmers. *Cancer. Res.* 1984, 44(10), 4638-41.
202. *Ward J.B. Jr i in.*: Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.* 1984, 130(6), 417 — 24.

203. *Wartew G.A.*: The health hazards of formaldehyde. *J. Appl. Toxicol.* 1983, 3(3), 121-6.
204. *Woutersen R.A. i in.*: Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.* 1987, 7(1), 43-9.
205. *Weber-Tschopp A., Fischer T., Granéjean E.* Irritating effects of formaldehyde on man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1977, 39(4), 207-18.
206. *Williams T.M., Levine R.J., Blunden P.B.*: Exposure of embalmers to formaldehyde and other chemicals. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1984, 45(3), 172-6.
207. *Wilmer J.W., Appelman L.W., Woutersen R.A.*: Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats; 8-hour continuous versus 8-hour intermittent exposures. CINO Institutes Inc. 1-35 (Report no V86.361/250283) Zeist, Netherlands 1986.
208. *Wilmer J.W. i in.*: Subacute (4-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *J. Appl. Toxicol.* 1987, 7(1), 15 — 6.
209. *Yager J.W. i in.*: Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of anatomy students exposed to formaldehyde-embalming solution. *Mutat. Res.* 1986, 174(2), 135-9.
210. *Zwart A.*: Subchronic (13-week) inhalation toxicity study with formaldehyde in rats. Zeist. Netherlands, CIVO Institute 44 pp (Report no Y86207/241382). Zeist, Netherlands 1987.

UKD 613.632.4:547.281.1

POLSKI KOMITET NORMALIZACJI I MIAR	POLSKA NORMA		PN-76
	Ochrona czystości powietrza Oznaczenie aldehydów Oznaczenie formaldehydu na stanowiskach pracy metodą kolorymetryczną z fenylohydrazyną		Z-04045 Arkusz 02
			Zamiast PN-66/Z-04034 rozdz. 3
			Grupa katalogowa XIV 79
Air purity protection Determination of aldehydes Determination of formaldehyde in work places by colorimetric method with phenylhydrazine	Protection de la pureté de l'atmosphère Dosage des aldéhydes Dosage du formaldéhyde sur les lieux de travail par méthode colorimétrique à la phenylhydrazine	Охрана чистоты воздуха Определение альдегидов Определение формальдегида кolorиметрическим методом с фенилгидразином на рабочих местах	

1. Zakres stosowania metody. Metodę stosuje się do oznaczania zawartości formaldehydu w powietrzu otaczającym stanowiska pracy przy przeprowadzaniu kontroli warunków sanitarno-higienicznych. Metody nie należy stosować w obecności furfurołu, który powoduje zwiększenie wyników.

2. Oznaczalność. Najmniejsza ilość formaldehydu, jaką można oznaczyć w warunkach pobierania próbek wg 7 i wykonania oznaczania wg 9 wynosi 0,25 mg w 1 m³ powietrza.

3. Zasada metody. Oznaczanie polega na wytworzeniu fenylohydrazonu przez działanie chlorowodorkiem fenylohydrazyny na formaldehyd, a następnie na reakcji fenylohydrazonu z żelazicyjankiem potasowym i kwasem solnym. Otrzymane w wyniku reakcji różowe zabarwienie roztworu jest podstawą oznaczania kolorymetrycznego.

4. "Etyczne ogólne. Wszystkie czynności z chlorowodorkiem fenylohydrazyny i jej roztworami należy wykonywać z zachowaniem ostrożności, unikając kontaktu substancji ze skórą. Roztworów fenylohydrazyny nie zasysać do pipety ustami.

5. Aparatura, przyrządy i materiały.

a) Aspirator butelkowy lub pompa ssąca umożliwiająca przepuszczanie powietrza ze stałą szybkością, nie większą niż 30 dm³/h

$$\left(30 \cdot \frac{1}{3600} 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}\right).$$

b) 2 płuczki bełkotkowe małe wg PN-69/C-13046 lub PN-69/C-13047.

c) Spektrofotometr na zakres światła widzialnego lub kolorimetr fotoelektryczny z filtrem zielonym, o maksymalnej przepuszczalności światła przy długości fali 520 nm oraz kuwety o grubości absorbującej 10 lub 20 mm.

6. Odczynniki i roztwory.

a) Chlorowodorek fenylohydrazyny cz.d.a., roztwór 1-procentowy: 1 g chlorowodoru fenylohydrazyny rozpuścić w roztworze otrzymanym przez zmieszanie 2 cm³ kwasu solnego cz.d.a. (1,18) i 80 cm³ wody. Roztwór uzupełnić wodą destylowaną do objętości 100 cm³. Roztwór przechowywany w ciemności w naczyniu szczelnie zamkniętym nadaje się do użycia przez 3 dni od przygotowania.

b) Żelazicyjanek potasowy K₃Fe(CN)₆ cz.d.a., roztwór 2-procentowy. Roztwór nadaje się do użycia w dniu przygotowania.

Zgłoszona przez Centralny Instytut Ochrony Pracy Ustanowiona przez Polski Komitet Normalizacji i Miar dnia 4 czerwca 1976 r. jako norma obowiązująca w zakresie czynności określonych normą od dnia 1 stycznia 1977 r. (Dz. Norm. i Miar nr 18/1976 poz. 63) Przedruk dozwolony tylko za zgodą Polskiego Komitetu Normalizacji i Miar

c) Roztwór wzorcowy podstawowy formaldehydu: 5 cm³ formaliny cz.d.a. rozcieńczyć wodą destylowaną do 500 cm³; 5 cm³ tego roztworu odmierzyć do kolby stożkowej, dodać 40 cm³ 0,1 N roztworu jodu, a następnie dodawać kroplami 30-procentowego roztworu wodorotlenku sodowego aż do otrzymania bladej żółtego zabarwienia roztworu.

Próbkę odstawić na 10 min, po czym zakwaszyć 5 cm³ 2 N kwasu solnego i nadmiar jodu odmiareczkować 0,1 N roztworem tiosiarczanu sodowego, kończąc oznaczanie wobec 2-³ cm³ skrobi. W analogiczny sposób wykonać próbę kontrolną.

Stężenie formaldehydu w roztworze (#) obliczyć w mg/cm³ wg wzoru:

$$z = \frac{(V - V_1) \cdot 1,5}{5}$$

w którym:

V — objętość 0,1 N roztworu tiosiarczanu sodowego zużytego do miareczkowania próbki kontrolnej, cm³,

V_1 — objętość 0,1 N roztworu tiosiarczanu sodowego zużytego do miareczkowania próbki z aldehydem mrówkowym, cm³,

1,5 — ilość aldehydu mrówkowego odpowiadająca 1 cm³ 0,1 N roztworu jodu, mg.

d) Roztwór wzorcowy roboczy formaldehydu przygotować przez dwustopniowe rozcieńczenie roztworu podstawowego. Do kolby pomiarowej pojemności 100 cm³ odmierzyć taką objętość roztworu podstawowego wg c), aby po dopełnieniu kolby do kreski wodą destylowaną otrzymać zawartość 0,1 mg formaldehydu w 1 cm³. Roztwór nadaje się do użycia przez 3 dni. Z roztworu tego należy przygotować w dniu użycia roztwór wzorcowy roboczy, odmierzając 5 cm³ do kolby pomiarowej pojemności 100 cm³ i dopełniając kolbę wodą do kreski. Roztwór ten zawiera 0,005 mg formaldehydu w 1 cm³.

7. Pobieranie próbek. Przez 2 płuczki wg 5b) zawierające po 5 cm³ wody destylowanej, połączone szeregowo, przepuścić 6-4-8 dm³ powietrza z szybkością nie większą niż 30 dm³/h

Roztwory z obydwu płuczek

$$\left(30 \cdot \frac{1}{3600} \cdot 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}\right)$$

czek zmieszać. Próbkę przechowana w chłodzie w naczyniu szczelnie zamkniętym jest trwała przez 24 h.

8. Przygotowanie skali wzorców i krzywej wzorcowej. Do 7 cylindrów pojemności 25 cm³, z doszlifowanymi korkami odmierzyć 0,2, 0,4, 0,6, 1, 2, 3 i 4 cm³ roztworu wzorcowego roboczego wg 6d), co odpowiada zawartości 0,001-e-0,02 mg formaldehydu. Ósmy cylinder służy do przygotowania próbki kontrolnej, zawierającej wszystkie odczynniki oprócz formaldehydu. Zawartość wszystkich cylindrów dopełnić wodą destylowaną do 5 cm³, dodać po 10 cm³ roztworu chlorowodoru fenylhydrazyny wg 6a), roztwory zmieszać i pozostawić na 20 min. Następnie dodać po 1 cm³ roztworu żelazicyjanku potasowego, roztwory skłócić i pozostawić na 4 min. Z kolei dodać po 4 cm³ kwasu solnego (1,18), roztwory zmieszać i pozostawić na 5 min. Pomiar absorbancji wykonać przy długości fali światła 520 nm (filtr zielony) w czasie 5-15 min, od chwili dodania kwasu solnego. Jako odnośnik stosować próbkę kontrolną. Pomiar absorbancji dla każdego stężenia powtórzyć trzykrotnie, przygotowując za każdym razem nową skalę wzorców i za wynik przyjąć średnią arytmetyczną z tych pomiarów. Z odczytanych wartości absorbancji i stężenia formaldehydu wykreślić krzywą wzorcową. W przypadku stwierdzenia prostoliniowej zależności absorbancji od stężenia formaldehydu można posługiwać się współczynnikiem absorbancji. Dla każdego wzorca obliczyć współczynnik absorbancji (a) wg wzoru:

$$a = \frac{A}{c}$$

w którym:

A — odczytana wartość absorbancji, c — zawartość formaldehydu w próbce, mg. Następnie obliczyć średni współczynnik absorbancji a wg wzoru:

$$\bar{a} = \frac{\sum a}{n}$$

w którym:

$\sum a$ — suma wartości poszczególnych współczynników absorbancji, n — liczba pomiarów.

9. Wykonanie oznaczania. Do cylindra pobrać 5 cm³ roztworu z płuczek i postępowe dalej jak przy sporządzaniu skali wzorców wg 8. Pomiar absorbancji wykonać w taki sam sposób jak w 8, zawartość formaldehydu odczytać z krzywej wzorcowej. W przypadku gdyby absorbancja próbki przekraczała zakres krzywej wzorcowej,

należy oznaczanie powtórzyć biorąc odpowiednio mniejszą objętość roztworu z płuczek i dopełniając ją wodą destylowaną do 5 cm³.

10. Obliczanie wyniku oznaczania. Stężenie aldehydu mrówkowego w badanym powietrzu (X) obliczyć w mg/m³ wg wzorów

a) w przypadku krzywoliniowej zależności absorbancji od stężenia

$$X = \frac{V \cdot V_1}{5 \cdot 2 \cdot m \cdot 1000}$$

b) w przypadku prostoliniowej zależności absorbancji od stężenia

$$X = \frac{5 \cdot 2 \cdot A \cdot 1000}{V \cdot \bar{a} \cdot V_1}$$

w których:

- m — zawartość formaldehydu w próbce pobranej do oznaczania, odczytana z krzywej wzorcowej, mg, objętość
- V - powietrza przepuszczonego przez płuczki, dm³, objętość roztworu z
- V_1 ~ płuczek pobrana do oznaczania, cm³, odczytana wartość absorbancji, średni współczynnik
- a — absorbancji wyznaczony wg 8.

KONIEC

INFORMACJE DODATKOWE

1. Instytucja opracowująca normę — Centralny Instytut Ochrony Pracy, Warszawa.

2. Istotne zmiany w stosunku do PN-66/Z-04034

a) jako czynnik pochłaniający zastosowano wodę destylowaną zamiast roztworu chlorowodoru fenylodrazyny, co zwiększyło trwałość pobranej próbki,

b) wyeliminowano oznaczanie wizualne.

3. Normy związane

PN-69/C-13046 Szklany sprzęt laboratoryjny. Płuczki bełkotkowe typu Poleżajewa zmodyfikowane.

PN-69/C-13047 Szklany sprzęt laboratoryjny. Płuczki bełkotkowe typu Zajcewa.

4. Zalecenia międzynarodowe

International Union of Pure and Applied Chemistry, Methods for the Determination of Toxic Substances in Air, Butterworths, London, 1962

5. Literatura.

Kryńska A.: — Oznaczanie śladowych ilości formaldehydu w powietrzu. Prace CIOP, Warszawa 1964 nr 43, s. 219.

A. Manual of ICI Practice. The Determination of Toxic Substances in Air. Heffer, Cambridge 1965.

6. Autor projektu normy — mgr inż. A. Kryńska, Centralny Instytut Ochrony Pracy, Zakład Chemii Przemysłowej, Warszawa.

7. Uwagi do wydania II

Zmieniono grupę katalogową.

18. PN-76/Z-04045/02 Ochrona czystości powietrza. Badania zawartości aldehydów. Oznaczanie formaldehydu na stanowiskach pracy metodą kolorymetryczną z fenylodrazyną 1479

W punkcie 1, w drugim zdaniu, po słowach: zwiększenie wyników, dopisuje się: oraz w obecności cyjanowodoru. Zmiana 1 - Biuletyn PKNMiJ nr 3/83 poz. 16

zmiana 2
90.06.22

(Biuletyn PKNMiJ nr 9-10/90 poz. 73)