

Pirydyna

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

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

NDS: 5 mg/m³
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: –
Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 3.10.2012 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.12.2012 r.

Słowa kluczowe: pirydyna, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.
Keywords: pyridine, toxicity, occupational exposure, MAC.

Streszczenie

Pirydyna jest stosowana jako rozpuszczalnik: farb, gumy, produktów farmaceutycznych, żywic poliwęglanowych i środków impregnacyjnych do tkanin. Duże ilości pirydyny są stosowane jako związek wyjściowy do produkcji: pochodnych pirydyny, piperydyny, pestycydów, leków i innych produktów. Zawodowe narażenie na pirydynę może występować podczas: jej produkcji, dalszego jej przerobu i dystrybucji, a także uwalniania związku jako produktu rozkładu węgla czy smoły węglowej oraz produktów zawierających pirydynę.

Stężenia pirydyny w powietrzu środowiska pracy w drugiej połowie XX w. kształtowały się od 0,002 do około 20 mg/m³.

Według danych Głównego Inspektora Sanitarnego łączna liczba pracowników narażonych w Polsce na pirydynę o stężeniach w zakresie od > 0,1 do 0,5 wartości NDS (tj. 5 mg/m³) wynosiła 31 osób w 2010 r. oraz 46 osób w 2011 r. Nie było pracowników narażonych na pirydynę o stężeniach przekraczających 0,5 wartości NDS.

Dawkę śmiertelną pirydyny dla człowieka oszacowano

¹ Przyjęta przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN Czynniki Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartość NDS pirydyny została przedłożona w 2012 r. ministrowi pracy i polityki socjalnej (wniosek nr 88) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Metoda oznaczania stężenia pirydyny w powietrzu środowiska pracy jest zawarta w normie PN-Z-04375: 2009 oraz była opublikowana w kwartalniku Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2003, nr 4(38).

³ Publikacja przygotowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie zadań służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej.

na $0,5 \div 5,0$ mg/kg m.c. W opisanych przypadkach zatruc ostrych pirydyną obserwowano po zatruciu drogą pokarmową: nudności, zawroty głowy, ból brzucha i przekrwienie bierne płuc. Po zatruciu inhalacyjnym pirydyną objawy wskazywały na działanie związku na ośrodkowy układ nerwowy i charakteryzowały się zaburzeniami mowy oraz rozległymi cechami niedotlenienia kory mózgu. Opisano także przypadki przewlekłego zatrucia pirydyną pracowników zatrudnionych w zakładach chemicznych, w których stężenia pirydyny w powietrzu wynosiły około $19 \div 42$ mg/m³. Objawami zatrucia były: bóle i zawroty głowy, nerwowość, bezsenność, czasami nudności i wymioty.

Na podstawie wyników nielicznych badań epidemiologicznych nie stwierdzono wzrostu umieralności u osób narażonych na pirydynę w latach 1961-1983 w trzech zakładach w Wielkiej Brytanii.

Na podstawie wyników badań toksyczności ostrej na zwierzętach doświadczalnych (szczurach, myszach, świnkach morskich, królikach i psach) wykazano, że pirydyna należy do związków szkodliwych (Xn). Związek ten wykazywał słabe działanie drażniące na skórę królików i nie powodował uczulenia skóry w badaniach na świnkach morskich.

W badaniach podprzewlekłych i przewlekłych, w których pirydynę podawano zwierzętom w różnych dawkach drogą pokarmową (*p.o.* lub w wodzie do picia), u zwierząt obserwowano: zmniejszenie przyrostu masy ciała, uszkodzenie wątroby i nerek oraz wpływ związku na układ rozrodczy.

Pirydyna nie wykazała działania mutagennego. Na podstawie wyników badań na szczurach i myszach w programie NTP uznano, że dowód działania rakotwórczego pirydyny na szczury jest niejednoznaczny, natomiast istnieje wyraźny dowód działania rakotwórczego związku na myszy. W IARC zaliczono pirydynę do grupy 3., tj. związków nieklasyfikowanych pod względem rakotwórczości dla ludzi.

Za krytyczne skutki u ludzi po powtarzającym narażeniu na pirydynę uznano działanie depresyjne związku na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) oraz skutki działania na wątrobę i nerki, będące najwcześniejszymi objawami toksycznego działania związku na gryzonie.

Do wyprowadzenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) pirydyny przyjęto dane dotyczące skutków przewlekłego narażenia myszy i szczurów na związek drogą pokarmową. Wartości NOAEL/LOAEL dla podprzewlekłych i przewlekłych doświadczeń na gryzoniach mieszczą się w zakresie dawek od <7 do 50 mg/kg m.c.

Na podstawie wyników 2-letnich badań, w których szczurom szczepu F344/N lub Wistar podawano pirydynę z wodą do picia, wykazano, że po najmniejszych podanych dawkach (7 lub 8 mg/kg/dzień) u części zwierząt wystąpiło uszkodzenie wątroby. Dawkę 7 mg/kg m.c. przyjęto więc za wartość LOAEL stanowiącą podstawą do wyprowadzenia wartości NDS pirydyny.

Wartości LOAEL pirydyny 7 mg/kg m.c. odpowiada stężenie pirydyny w powietrzu wynoszące 49 mg/m³ (15 ppm), przy założeniu, że człowiek o masie ciała 70 kg wdycha 10 m³ powietrza w ciągu 8-godzinnej zmiany roboczej. Po zastosowaniu współczynników niepewności o łącznej wartości 8 , obliczono wartość NDS pirydyny wynoszącą $6,13$ mg/m³.

W Unii Europejskiej nie ustalono wartości OEL dla pirydyny, zalecono jednak utrzymywanie jej stężenia w powietrzu poniżej 5 ppm (16 mg/m³). Obliczona wartość NDS pirydyny równa $6,13$ mg/m³ spełnia to kryterium, a ponadto jest ona zbliżona do obowiązującej w Polsce wartości NDS pirydyny wynoszącej 5 mg/m³.

Autorzy dokumentacji zaproponowali pozostawienie obowiązującej wartości NDS pirydyny na poziomie 5 mg/m³, gdyż według danych GIS w latach 2010-2011 nie było w Polsce pracowników narażonych na pirydynę o stężeniach przekraczających $0,5$ wartości NDS, czyli $2,5$ mg/m³. Związek oznaczono dodatkowo literami „Sk” oznaczającymi substancję wchłaniającą się przez skórę.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) pirydyny, dlatego zaproponowano usunięcie tej wartości z wykazu NDS. Przestrzeganie wartości NDS pirydyny równej 5 mg/m³ powinno zabezpieczyć pracowników przed szkodliwymi skutkami działania związku na ośrodkowy układ nerwowy, które obserwowano po narażeniu pracowników na pirydynę o stężeniach $19 \div 42$ mg/m³.

Summary

Pyridine, a colorless liquid with a characteristic unpleasant odor, has been categorized as a highly flammable and harmful substance. It exerts harmful effects if inhaled, swallowed or absorbed through the skin.

Pyridine is used as a solvent in paints, rubber, pharmaceuticals, polycarbonate resins and textile fabric impregnating agents. Its large quantities are applied as a precursor in the production of pyridine deriva-

tives, piperidine, pesticides, pharmaceuticals and other products.

Occupational exposure to pyridine may occur during its production, further processing and distribution, as well as during the process of pyridine release, yielding coal and tar breakdown products or pyridine-containing products.

In the second half of the 20th century pyridine air

concentration in the occupational environment ranged from 0.002 to about 20 mg/m³.

In Poland, according to the 2011 data of the Chief Sanitary Inspectorate, 31 workers in 2010 and 46 workers in 2011 were occupationally exposed to pyridine at concentrations from > 0.1 to 0.5 of the maximum admissible concentration (MAC) value, equal 5 mg/m³. No workers were exposed to pyridine at concentration exceeding the 0.5 MAC value.

The human lethal dose of pyridine has been estimated at 0.5 – 5.0 mg/kg of body weight. In the reported cases of acute pyridine intoxication the following symptoms and signs were observed after ingestion: nausea, vertigo, abdominal pain and lung congestion and after inhalation: effects on the central nervous system (CNS) characterized by speech disorders and extensive cerebral cortex hypoxia. Chronic pyridine intoxication of workers employed in chemical plants, where its air concentrations reached 19 – 42 mg/m³, have also been reported. In those cases, such symptoms as headaches, vertigo, nervousness, insomnia, occasional nausea and vomiting were found.

Based on the results of rather rare epidemiological studies no excess mortality among workers exposed to pyridine in three British plants was found in 1961–1983.

The studies of acute toxic effect of pyridine carried out on laboratory animals (rats, mice, guinea pigs, rabbits and dogs) have evidenced that pyridine is a harmful (Xn) compound. Pyridine induces mild irritation effects on the rabbit skin, but it does not generate dermal allergy in guinea pigs.

The studies of sub-chronic and chronic effects of pyridine, administered (*per os* or in drinking water) in different doses have revealed decreased body mass gain, liver and kidney damage and reproductive disorders in laboratory animals.

Pyridine does not show mutagenic effects. Based on the results of studies on rats and mice, performed under the NTP program, the absence of clear-cut evidence that pyridine exerts carcinogenic effect on rats has been claimed, however, carcinogenic effect of pyridine on mice has been evidenced. The International Agency for Research on cancer has categorized pyridine with respect to its potential carcinogenic risk to group 3 as not classifiable as to its carcinogenicity to humans.

CNS depression observed in humans after repeated

exposure to pyridine, as well as the damage to liver and kidneys, the earliest symptoms of its toxic effect on rodents, are recognized as critical effects of this compound.

The data on effects of chronic exposure of mice and rats to pyridine via ingestion served as grounds for estimating its MAC value. The values of no observed adverse effect level / the lowest observed adverse effect level (NOAEL/LOAEL) for sub-chronic and chronic experiments on rodents fall within the range of > 7– 50 mg/kg of body weight.

The results of a two-year study on F344/N or Wistar rats administered pyridine in drinking water showed that the liver damage had occurred in a part of the study animals after the lowest doses (7 or 8 mg/kg/day). Therefore, a dose of 7 mg/kg of body weight was finally adopted as the LOAEL value, being the basis for setting the MAC value of pyridine.

The LOAEL value of 7 mg/kg of body weight for pyridine corresponds with pyridine air concentration of 49 mg/m³ (15 ppm), providing that an adult person of 70 kg body weight inhales 10 m³ of the air during an 8-hour work shift. After applying coefficients of uncertainty (total value, 8), the MAC value for pyridine was estimated at 6.13 mg/m³.

In the EU, the OEL value for pyridine has not been set, however, maintaining its air concentration below 5 ppm (16 mg/m³) is recommended. The established pyridine MAC value of 6.13 mg/m³ not only meets this criterion but it is also close to the MAC value (5 mg/m³) for pyridine binding in Poland.

The authors of the documentation have suggested to keep the MAC value for pyridine at 5 mg/m³, since according to the Chief Sanitary Inspectorate data for 2010–2011 in Poland there were no workers exposed to pyridine at concentrations exceeding 0.5 of the MAC value (2.5 mg/m³). The compound was labelled with “Sk” indicating dermal absorption of the substance.

There are no grounds for defining the maximum admissible short-term exposure level (STEL) for this compound. Therefore, it has been suggested to eliminate this value from the list of MAC values. The adherence to MAC value for pyridine of 5 mg/m³ should protect workers against harmful effects of pyridine on the CNS observed after exposure to its concentrations of 19 – 42 mg/m³.

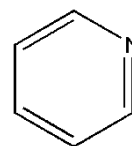
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

– wzór strukturalny

Ogólna charakterystyka pirydyny:

– wzór sumaryczny C₅H₅N



- numer CAS 110-86-1
- numer RTECS UR8400000
- numer WE 203-809-9
- numer indeksowy 613-002-00-7
- synonimy: azabenzene; azine; pyridin; pyridine.

Zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie pirydyny, zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 8.02.2010 r. (DzU nr 27, poz.

140) odsyłającego do tabel 3.1. i 3.2. załącznika VI rozporządzenia Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.), zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

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

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Pyridine	Flam. Liq. 2 Acute tox. 4* Acute tox. 4* Acute tox. 4*	H225 H332 H312 H302	GHS02 GHS07 Dgr	H225 H332 H312 H302

Objaśnienia:

Flam. Liq. 2 – wysoce łatwopalna ciecz i pary; kategoria zagrożenia 2.

H225 – wysoce łatwopalna ciecz i pary.

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

H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania,

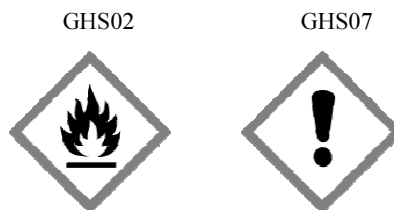
Acute tox. 4* – toksyczność ostra (po narażeniu dermalnym), kategoria zagrożenia 4*.

H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą,

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

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

Dgr – niebezpieczeństwo.



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

Pirydyna, zgodnie z tabelą 3.2., została sklasyfikowana jako:

- F; R11 – substancja wysoce łatwopalna; produkt wysoce łatwopalny
- Xn; R20/21/22 – substancja szkodliwa, działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne pirydyny (ACGIH

2004; IARC 2000; SCOEL 2004; GESTIS online):

- wygląd i zapach bezbarwna ciecz o charakterystycznym nieprzyjemnym zapachu
- próg zapachu $\approx 0,2$ ppm ($0,65 \text{ mg/m}^3$)
- masa cząsteczkowa 79,11
- temperatura wrzenia 115°C
- temperatura topnienia -42°C

– temperatura zapłonu	20 °C (metoda tygła zamkniętego)
– gęstość względna	0,98 w temp. 20 °C
– prężność par:	2,66 kPa w temp. 25 °C; 2,40 kPa w temp. 20 °C
– gęstość par	2,73 (powietrze = 1)
– granice wybuchowości	1,8 ÷ 12,4% w powietrzu
– log Pow	0,65
– rozpuszczalność:	w wodzie – we wszystkich proporcjach; rozpuszczalna w: alkoholu, eterze, olejach i innych rozpuszczalnikach organicznych
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm $\approx$ 3,29 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ $\approx$ 0,304 ppm w temp. 20 °C, 101,3 kPa (GESTIS online); 1 ppm $\approx$ 3,23 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ $\approx$ 0,309 ppm w temp. 25 °C, 101,3 kPa (SCOEL 2004).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Od lat 20. XX w. pirydyna była otrzymywana ze smoły węglowej, a w późniejszych latach opracowano syntetyczne metody jej otrzymywania. Najpowszechniejszą metodą otrzymywania pirydyny jest metoda oparta na reakcji aldehydu octowego i mrówkowego z amoniakiem. Pirydynę można otrzymać także w inny sposób, np. w wyniku reakcji alkoholu furfurylowego (lub furfuralu) z amoniakiem w fazie gazowej (Scriven i in. 1996).

Pirydyna jest stosowana jako rozpuszczalnik w wielu gałęziach przemysłu. Związek jest rozpuszczalnikiem dla: reakcji (z wyboru) acylacji i dehydrochlorinacji, farb, gumy, produktów farmaceutycznych, żywic poliwęglanowych i środków impregnacyjnych do tkanin. Duże ilości pirydyny są stosowane jako związek wyjściowy do produkcji: pochodnych pirydyny (podstawionych pirydyn), piperydyny, pestycydów (herbicydów – dikwatu i parakwatu, insektycydu – chlorpyrifosu i substancji aktywnej powszechnie

stosowanej w szamponach i preparatach przeciwciepłuszowych – pirytionu), leków i innych produktów (IARC 2000; SCOEL 2004).

Zawodowe narażenie na pirydynę może występować podczas: jej produkcji, dalszego przerobu i dystrybucji, ale także podczas uwalniania pirydyny jako produktu rozkładu węgla czy smoły węglowej (np. w przemyśle metalurgicznym) oraz podczas stosowania produktów zawierających lub uwalniających pirydynę (IARC 2000; SCOEL 2004).

Stężenia pirydyny w powietrzu środowiska pracy kształtowały się następująco:

- produkcja pirydyny i używanie jej jako rozpuszczalnika lub produktu pośredniego w USA: 0,026 ÷ 3,24 mg/m³ (Santodonato i in. 1985)
- stosowanie w laboratoriach badawczych i laboratoriach kontroli jakości w wytwórni pirydyny w USA: $\leq$ 0,29 mg/m³ (Santodonato i in. 1985)
- produkcja pirydyny w zakładach przerobu smoły węglowej w ZSRR: 7,5 ÷ 10 mg/m³ (sporadycznie 20 mg/m³), (Izmerov 1984)
- stosowanie w koksowniach w Czechosłowacji: 0,005 ÷ 2,98 mg/m³ (Masek 1981)
- stosowanie w hutnictwie (wielki piec i stalownia) w Czechosłowacji: 0,005 ÷ 0,135 mg/m³ (Masek 1981)
- stosowanie w hutnictwie (walcownia i odlewnia) w Czechosłowacji: 0,010 ÷ 0,630 mg/m³ (Masek 1981)
- stosowanie w koksowniach (24 pracowników) w Polsce: 0,002 ÷ 0,7 mg/m³ (Bieniek i in. 1993)
- stosowanie w laboratoriach badawczych przemysłu węglowego w USA: $\leq$ 0,65 mg/m³ (Dreilbelbis i in. 1982)
- stosowanie w odlewniach żelaza w USA: 19,1 mg/m³ (Apol 1982).

W Polsce według danych GIS łączna liczba pracowników narażonych na pirydynę o stężeniu w zakresie od > 0,1 wartości NDS (5 mg/m³) do 0,5 wartości NDS wynosiła 31 osób w 2010 r. oraz 46 osób w 2011 r. Osoby te były zatrudnione przy produkcji: chemikaliów i wyrobów chemicznych i wyrobów farmaceutycznych, a także w: badaniach naukowych i pracach rozwojowych, reklamie, badaniu rynku i opinii pu-

blicznej oraz w edukacji. Nie było pracowników narażonych na pirydynę o stężeniach przekraczających 0,5 wartości NDS (GIS 2012).

W latach 2001-2010 odnotowano jeden przypadek choroby zawodowej związanej z narażeniem na pirydynę: przedziurawienie prze-

grody nosa wywołane substancjami o działaniu żrącym lub drażniącym (działalność profesjonalna, naukowa i techniczna), (dane Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre u ludzi

Dawkę śmiertelną pirydyny dla człowieka oszacowano na $0,5 \div 5,0$ mg/kg m.c. Opisano przypadek młodego człowieka, który omyłkowo wypił około 125 ml pirydyny. U poszkodowanego wystąpiły: nudności, zawroty głowy, ból brzucha i przekrwienie błon śluzowych. Pacjent zmarł po 43 h od zatrucia (Jori i in. 1983).

Stężenie pirydyny w powietrzu rzędu $11\,500\text{ mg/m}^3$ (3600 ppm) stanowi bezpośrednie zagrożenie dla życia (OSHA 1990). Opisano kilka przypadków ostrego zatrucia pirydyną po narażeniu inhalacyjnym. U mężczyzny, który czyścił zbiornik po pirydynie, wystąpiły objawy działania narkotycznego związku (Browning 1965). U kobiety, która przez $15 \div 20$ min wdychała pary rozlanej pirydyny, objawy zatrucia pojawiły się po 10 h od zatrucia, a ich intensywność narastała aż do trzeciego dnia po zatruciu. Objawy wskazywały na działanie pirydyny na ośrodkowy układ nerwowy i charakteryzowały się zaburzeniami mowy i rozległymi cechami niedotlenienia kory mózgu. Nie stwierdzono podrażnienia górnych dróg oddechowych (Kuzelova i in. 1975).

Działanie drażniące

Pirydyna działa słabo drażniąco na skórę, oczy i błony śluzowe ludzi (SCOEL 2004).

Próg wyczuwania zapachu, który jest ostry i nieprzyjemny, wynosi dla większości osób około $0,65\text{ mg/m}^3$ (0,2 ppm). Percepcja wyczuwania zapachu pirydyny zmniejsza się w wyniku adaptacji wraz z wydłużeniem czasu narażenia (Amoore, Hautala 1983). Stężenie pirydyny w powietrzu wynoszące około 32 mg/m^3 (10 ppm) dla osób nieprzyzwyczajonych jest trudne do zniesienia (OSHA 1990). Próg działania drażniącego pirydyny na błony śluzowe nosa wynosi

około 2250 mg/m^3 (700 ppm), (Amoore, Hautala 1983).

Działanie uczulające

Opisano przypadek uczuleniowego kontaktowego zapalenia skóry u laborantki pracującej z odczynnikami Karl-Fischera zawierającym: pirydynę, jod i ditlenek siarki. Próby płatkowe dały odczyn dodatni tylko dla mieszaniny, natomiast w przypadku jodu oraz ditlenku siarki były ujemne. Autorzy badań wnioskują, że za obserwowane kontaktowe zapalenie skóry była odpowiedzialna pirydyna zawarta w tym odczynniku (Knegt-Junk i in. 1993).

Działanie uczulające pirydyny u ludzi jest słabe i ocenione testem maksymalizacji Klingmana na 1 punkt w skali od 1 do 5. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie doniesień o działaniu uczulającym pirydyny na drogi oddechowe (SCOEL 2004).

Zatrucia przewlekłe u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie istnieje kilka doniesień na temat powtarzanego narażenia ludzi na pirydynę, zarówno drogą pokarmową, jak i inhalacyjną.

W leczenia padaczki 5 osób otrzymywało doustnie pirydynę w ilości $1,8 \div 2,5$ ml dziennie przez 10 do 30 dni. U osób wystąpiły: objawy zmęczenia, nudności i bóle głowy. Dwie z tych osób kontynuowały przyjmowanie pirydyny przez okres do 2 miesięcy, co skutkowało uszkodzeniem wątroby i nerek oraz zgonem jednego z pacjentów. Pacjenci przyjmowali także inne leki, w tym fenobarbital, zatem przyczyną zgonu niekoniecznie musiało być zatrucie pirydyną (Pollock i in. 1943).

Przewlekłe narażenie w warunkach przemysłowych na pirydynę zanieczyszczoną pochod-

nymi mono-, di- i trimetylowymi (brak szczególnych danych) pirydyny było związane u 2 pracowników z poważnymi zaburzeniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U jednego pracownika obserwowano: przejściową utratę przytomności, niedowład twarzy, nierówność źrenic, ataksję oraz niewyraźną mowę. U drugiego rozwinęły się objawy przypominające rzekome zapalenie mózgu Wernicke'a: bóle głowy, paraliż prawej strony twarzy, opadnięcie powieki z lewej strony, nierówność źrenic i niedowład lewostronny. Wszystkie objawy stopniowo ustępowały po przerwaniu narażenia (ACGIH 2004; SCOEL 2004).

Opisano także 7 przypadków przewlekłego zatrucia pirydyną w zakładach chemicznych, w których stężenie pirydyny w powietrzu wynosiło około $19 \div 42 \text{ mg/m}^3$ ($6 \div 13 \text{ ppm}$). Objawami zatrucia były: bóle i zawroty głowy, nerwowość, bezsenność, czasami nudności i wymioty. U jednego z pracowników wystąpiły ponadto: zaburzenia koncentracji, upośledzenie pamięci i zmniejszenie popędu płciowego (Teisinger 1947).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma wyników badań epidemiologicznych koncentrujących się na klinicznych skutkach przewlekłego narażenia na pirydynę.

Kohortowe badania pracowników (729 mężczyzn) przeprowadzono w trzech zakładach w Wielkiej Brytanii produkujących 4,4'-bipirydyd z pirydyny. Kohorta obejmowała wszystkich pracujących w czasie tworzenia kohorty (1983 r.) oraz wszystkich zatrudnionych w tych zakładach w przeszłości od 1961 r. Umieralność wśród pracowników oceniano na koniec 1985 r. Wyniki odnoszono do wartości referencyjnych dla Anglii i Walii. Ogółem stwierdzono 75 zgonów, a oczekiwano 96,3 (SMR – 0,8; 95-procentowy CI $0,6 \div 1,0$). Z powodu nowotworów stwierdzono 29 zgonów, a 27,1 było oczekiwanych (SMR 1,1; 95-procentowy CI $0,7 \div 1,5$), (Paddle i in. 1991).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości DL_{50} i CL_{50} pirydyny dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych pirydyny dla zwierząt doświadczalnych (ACGIH 2004; SCOEL 2004; RTECS 2011)

Gatunek zwierząt	Droga podania					
	dożołądkowa LD_{50} , mg/kg	dootrzewnowa LD_{50} , mg/kg	dożylna LD_{50} , mg/kg	dermalna LD_{50} , mg/kg	podskórna LD_{50} , mg/kg	inhalacyjna LC_{50} , mg/m ³
Szczur	891 ÷ 1580	866	360		866 ÷ 1150	29 640/1 h 13 160/4 h
Mysz	1500	950 ÷ 1200	420		1250	
Świnka morska				1000 ÷ 2000		
Królik				1120	800 (LD_{L0})	
Pies			880			

U zwierząt doświadczalnych pirydyna wykazywała działanie narkotyczne niezależnie od drogi podania. Po dużych dawkach pirydyny u zwierząt obserwowano: zmniejszenie ruchliwości, osłabienie mięśniowe, niezdolność ruchową (ataksję), ślinotok, duszność, utratę przytomno-

ści oraz padnięcia zwierząt (SCOEL 2004; ACGIH 2004). U zwierząt, które padły, stwierdzano stan zapalny i krwawienia w przewodzie pokarmowym po podaniu dożołądkowym pirydyny oraz krwotoki w płucach po narażeniu inhalacyjnym na związek (ACGIH 2004).

Działanie drażniące

Pirydyna wykazywała słabe działanie drażniące na skórę królików po aplikacji 10 mg związku na skórę na 24 h (otwarty test Draize'a) lub 500 mg związku na 24 h (standardowy test Draize'a), (RTECS 2011). W innym badaniu wskaźnik drażnienia skóry przez pirydynę określono na 1,8 punktów w skali do 8 (Duterte-Catella i in. 1989).

Pirydyna наносzona na uszkodzoną skórę powodowała martwicę skóry u wszystkich zwierząt. Po naniesieniu na nieuszkodzoną skórę u zwierząt obserwowano znaczną wrażliwość osobniczą – od bardzo łagodnego stopnia zaczerwienienia skóry do znacznego stopnia zaczerwienienia skóry z kilkoma przypadkami martwicy oraz od braku zaczerwienienia skóry do niewielkiego obrzęku (Duterte-Catella i in. 1989).

Po wkropleniu ciekłej pirydyny do oczu królików obserwowano: podrażnienie spojówek,

zapalenie tęczówek i niewielkiego stopnia zmętnienie rogówek. Pirydyna została sklasyfikowana jako związek silnie drażniący oczy. Wodny 0,08 M roztwór pirydyny nie wykazywał działania drażniącego na oczy (SCOEL 2004).

Działanie uczulające

Pirydyna nie powodowała uczulenia skóry w badaniach na świnkach morskich (ACGIH 2004).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań po podprzewlekłym i przewlekłym narażaniu zwierząt na pirydynę drogą inhalacyjną przedstawiono w tabeli 3., natomiast w tabeli 4. przedstawiono skutki podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt na pirydynę drogą pokarmową.

Tabela 3.**Skutki podprzewlekłego i przewlekłego inhalacyjnego narażenia zwierząt na pirydynę**

Gatunek zwierząt, płeć	Stężenie		Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	mg/m ³	ppm			
Szczyry F344/N, samce	16	5	4 dni 6 h/dzień	uszkodzenie nabłonka węchowego w śluzówce nosa (zwyrodnienie wodniczkowe komórek podporowych (<i>vacuolar degeneration of sustentacular cells</i>), osłabienie nabłonka, spadek liczby neuronów czuciowych i śródnabłonkowych struktur laminalnych (<i>intraepithelial luminal structures</i>); indukcja karboksyloesterazy w nabłonku nosa	Nikula, Lewis 1994; Nikula i in. 1995
	1435	444		zmiany jak wyżej, ale o nieco większym nasileniu	
Szczyry F344/N, samce	16	5	4 dni 6 h/dzień	indukcja CYP2E1 w wątrobie	Hotchkiss i in. 1993
Szczyry, samce	323	100	2 tygodnie, 6/d,	brak zmian	DuPont 1984
	935	290	5 d/tydz., 14 dni obserwacji	brak zmian	
	2910	900		zmniejszony przyrost masy ciała; wzrost białka całkowitego w surowicy i stężenia cholesterolu; brak zmian histopatologicznych	
Szczyry	32,3	10	6 miesięcy, 5 dni/tydz.,	zwiększona masa wątroby	Gehringer 1983
	161,5	50		zwiększona masa wątroby	

U szczurów po narażeniu inhalacyjnym na pirydynę obserwowano uszkodzenie nabłonka węchowego, natomiast po dłuższym czasie narażenia obserwowano wzrost masy wątroby, co sugerowało uszkodzenie tego narządu.

Tabela 4.

Skutki (nienowotworowe) podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt na pirydynę drogą pokarmową

Gatunek zwierząt, płeć	Dawka dzienna pirydyny, mg/kg	Sposób i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury Fischer 344, samice i samce	25	90 dni dożołądkowo	zmniejszony przyrost masy ciała	NTP 1979
	50		zmniejszony przyrost masy ciała	
	100		zmniejszony przyrost masy ciała; uszkodzenie wątroby (stłuszczenie, cytomegalia, martwica wieloogniskowa, zwyrodnienie miększu)	
	200		zmniejszony przyrost masy ciała; padnięcia zwierząt; ciemny mocz, ospałość, zjeżona sierść (tylko u samic); uszkodzenie wątroby (stłuszczenie, cytomegalia, martwica wieloogniskowa, zwyrodnienie miększu)	
Szczury Sprague-Dawley, 10/płeć/grupę	400	90 dni, dożołądkowo	zmniejszony przyrost masy ciała; padnięcia zwierząt; ciemny mocz, ospałość, zjeżona sierść (tylko u samic); uszkodzenie wątroby (stłuszczenie, cytomegalia, martwica wieloogniskowa, zwyrodnienie miększu)	Anderson 1987
	0,24		bez zmian	
	1,0		bez zmian; NOAEL	
	10		♀ – wzrost względnej masy wątroby; u 20% zmiany zapalne w wątrobie; u wszystkich zwierząt brak zmian histopatologicznych w OUN	
	25		♀ – wzrost stężenia cholesterolu w surowicy; wzrost względnej masy wątroby; u 20% zmiany zapalne w wątrobie; u wszystkich zwierząt brak zmian histopatologicznych w OUN	
Szczury F344/N 10/płeć/grupę	50	13 tygodni w wodzie do picia: 50; 100; 250; 500 i 1000 mg/l	♂ – istotnie zmniejszona masa ciała; u 70% zwierząt zmiany zapalne w wątrobie (u 10% w grupie kontrolnej) ♀ – wzrost stężenia cholesterolu w surowicy, wzrost względnej masy wątroby; u wszystkich zwierząt brak zmian histopatologicznych w OUN	NTP 2000
	5 ^a		♂ – bez zmian w porównaniu z grupą kontrolną; ♀ – niedokrwistość	
	10 ^a		♂ – bez zmian w porównaniu z grupą kontrolną; ♀ – niedokrwistość; uznane za wartość NOAEL (SCOEL 2004)	
	25 ^a		♂ – wzrost masy wątroby; ♀ – niedokrwistość	
	55 ^a		♂ – niedokrwistość; wzrost aktywności ALAT, SDH i stężenia kwasów żółciowych; wzrost masy wątroby; wątroba – przypadki zwyrodnienia środkowej części zrazika rozrostu, przewlekłego zapalenia i hemosyderozy; nerki – niewielki wzrost zwyrodnienia kropelkowo-szklistego; wzrost α2-mikroglobuliny oceniany immunohistochemicznie; przypadki przewlekłego zapalenia, mineralizacji i regeneracji;	

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt, płeć	Dawka dzienna pirydyny, mg/kg	Sposób i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	90 ^a		♀ – niedokrwistość; wzrost aktywności AlAT, SDH i stężenia kwasów żółciowych w surowicy; wzrost masy wątroby; wątrobą – przypadki zwyrodnienia środkowej części zrazika rozrostu, przewlekłego zapalenia i hemosyderozy ♂ – zmniejszenie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; niedokrwistość; wzrost aktywności AlAT, SDH i stężenia kwasów żółciowych w surowicy; wzrost masy wątroby; wątrobą – przypadki zwyrodnienia środkowej części zrazika, rozrostu, przewlekłego zapalenia i hemosyderozy; nerki – istotny wzrost zwyrodnienia kropelkowo-szklistego; wzrost $\alpha 2$-mikroglobuliny oceniany immunohistochemicznie; przypadki przewlekłego zapalenia, mineralizacji i regeneracji; zmniejszenie masy jąder i najądrzy; ♀ – 2 padły; zmniejszenie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; niedokrwistość; wzrost aktywności AlAT, SDH i stężenia kwasów żółciowych w surowicy; wzrost masy wątroby; wątrobą – przypadki zwyrodnienia środkowej części zrazika, rozrostu, przewlekłego zapalenia i hemosyderozy; wydłużenie cyklu estralnego	
Szczury Wistar samce, 10/grupę	5 ^a 10 ^a 30 ^a 60 ^a	13 tygodni w wodzie do picia 50; 100; 250; 500 i 1000 mg/l	brak zmian w porównaniu z grupą kontrolną brak zmian w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszenie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; uznane za wartość NOAEL (SCOEL 2004) zmniejszenie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; wzrost aktywności AlAT, SDH i stężenia kwasów żółciowych w surowicy; wątrobą – przypadki zwyrodnienia środkowej części zrazików, rozrostu, przewlekłego zapalenia i hemosyderozy zmniejszenie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną; wzrost aktywności AlAT, SDH i stężenia kwasów żółciowych w surowicy; wątrobą – przypadki zwyrodnienia środkowej części zrazików, rozrostu, przewlekłego zapalenia oraz hemosyderozy	NTP 2000
Szczury F-344/N, 50/płeć/grupę	7 ^a	104 tyg. ♂ 105 tyg. ♀ w wodzie do picia 100; 200 i 400 mg/l	♂ – przeżywalność 20/50 (grupa kontrolna 25/50); wątrobą: - cytomegalia centralnej strefy zrazików 4/49 (grupa kontrolna 0/50) - wakoulizacja cytoplazmy 6/49 (grupa kontrolna 4/50) - degeneracja centralnej strefy zrazików 3/49 (grupa kontrolna 1/50) - martwica centralnej strefy zrazików 3/49 (grupa kontrolna 0/50) - hemosyderoza (pigmentacja) 11/49 (grupa kontrolna 4/50)	NTP 2000

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt, płęć	Dawka dzienna pirydyny, mg/kg	Sposób i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Pięsmiennictwo
	14 ^a		♀ – przeżywalność 37/50 (grupa kontrolna 32/50); wątrobę: - cytomegalia centralnej strefy zrazików 1/50 (grupa kontrolna 0/50) - wakoulizacja cytoplazmy 9/50 (grupa kontrolna 7/50) - degeneracja centralnej strefy zrazików 2/50 (grupa kontrolna 1/50) - rozrost przewodów żółciowych 29/50 (grupa kontrolna 20/50) - hemosyderoza (pigmentacja) 2/50 (grupa kontrolna 6/50) LOAEL ♂ – średnia masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej; przeżywalność jak w grupie kontrolnej (25/50) wątrobę: - cytomegalia centralnej strefy zrazików 8/50 (grupa kontrolna 0/50) - wakoulizacja cytoplazmy 13/50 (grupa kontrolna 4/50) - zwłóknienie okołowrotne 2/50 (grupa kontrolna 0/50) - degeneracja centralnej strefy zrazików 2/50 (grupa kontrolna 1/50) - hemosyderoza (pigmentacja) 20/50 (grupa kontrolna 4/50)	
	33 ^a		♀ – średnia masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej; przeżywalność 29/50 (grupa kontrolna 32/50); wątrobę: - cytomegalia centralnej strefy zrazików 4/50 (grupa kontrolna 0/50) - wakoulizacja cytoplazmy 9/50 (grupa kontrolna 10/50) - degeneracja centralnej strefy zrazików 2/50 (grupa kontrolna 1/50) - rozrost przewodów żółciowych 34/50 (grupa kontrolna 20/50) - hemosyderoza (pigmentacja) 6/50 (grupa kontrolna 6/50) ♂ – średnia masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej; przeżywalność 15/50 (grupa kontrolna 25/50); wątrobę: - cytomegalia centralnej strefy zrazików 6/50 (grupa kontrolna 0/50) - wakoulizacja cytoplazmy 17/50 (grupa kontrolna 4/50) - zwłóknienie okołowrotne 29/50 (grupa kontrolna 0/50) - zwłóknienie 10/50 (grupa kontrolna 1/50) - degeneracja centralnej strefy zrazików 8/50 (grupa kontrolna 1/50) - martwica centralnej strefy zrazików 5/50 (grupa kontrolna 0/50) - hemosyderoza (pigmentacja) 25/50 (grupa kontrolna 4/50)	

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt, płę	Dawka dzienna pirydyny, mg/kg	Sposób i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, samce, 50/grupę	8 ^a	104 tyg. w wodzie do picia 100; 200 i 400 mg/l	♀ – średnia masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej; przeżywalność 26/50 (grupa kontrolna 32/50); wątroba: - cytomegalia centralnej strefy zrazików 20/50 (grupa kontrolna 0/50) - wakoulizacja cytoplazmy 18/50 (grupa kontrolna 10/50) - degeneracja centralnej strefy zrazików 7/50 (grupa kontrolna 1/50) - rozrost przewodów żółciowych 29/50 (grupa kontrolna 20/50) - hemosyderoza (pigmentacja) 17/50 (grupa kontrolna 6/50)	NTP 2000
	17 ^a		średnia masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej; przeżywalność 14/50 (grupa kontrolna 22/50); wątroba: - zwłóknienie 5/50 (grupa kontrolna 1/50) - degeneracja centralnej strefy zrazików 15/50 (grupa kontrolna 1/50) - martwica centralnej strefy zrazików 6/50 (grupa kontrolna 5/50) - hemosyderoza (pigmentacja) 15/50 (grupa kontrolna 6/50); mineralizacja części gruczołowej żołądka 25/48 (grupa kontrolna 8/49); rozrost przytarczyc 32/47 (grupa kontrolna 16/48)	
	36 ^a		średnia masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej; przeżywalność 11/50 (grupa kontrolna 22/50); wątroba: - zwłóknienie okołowrotne 5/50 (grupa kontrolna 0/50) - zwłóknienie 26/50 (grupa kontrolna 1/50) - degeneracja centralnej strefy zrazików 25/50 (grupa kontrolna 1/50) - martwica centralnej strefy zrazików 4/50 (grupa kontrolna 5/50) - hemosyderoza (pigmentacja) 34/50 (grupa kontrolna 6/50); mineralizacja części gruczołowej żołądka 16/48 (grupa kontrolna 8/49); rozrost przytarczyc 29/48 (grupa kontrolna 16/48)	
			średnia masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej; przeżywalność 7/50 (grupa kontrolna 22/50); wątroba: - zwłóknienie okołowrotne 7/50 (grupa kontrolna 0/50) - zwłóknienie 31/50 (grupa kontrolna 1/50) - degeneracja centralnej strefy zrazików 33/50 (grupa kontrolna 1/50) - martwica centralnej strefy zrazików 23/50 (grupa kontrolna 5/50) - hemosyderoza (pigmentacja) 42/50 (grupa kontrolna 6/50); mineralizacja części gruczołowej żołądka 6/48 (grupa kontrolna 8/49); rozrost przytarczyc 12/47 (grupa kontrolna 16/48)	

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt, płeć	Dawka dzienna pirydyny, mg/kg	Sposób i czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Myszy B6C3R1, obu płci	25	90 dni dożyłkowo	brak skutków	NTP 1979
	50		brak skutków	
	100		zmniejszenie przyrostu masy ciała	
	200		zmniejszenie przyrostu masy ciała; padnięcia zwierząt; uszkodzenie wątroby (stłuszczenie, cytomegalia, wieloogniskowa martwica, zwyrodnienie mięszu)	
	400		zmniejszenie przyrostu masy ciała; padnięcia zwierząt; uszkodzenie wątroby (stłuszczenie, cytomegalia, wieloogniskowa martwica, zwyrodnienie mięszu)	
Myszy B6C3F1, 10/płeć/ grupę	10 ^a	13 tygodni w wodzie do picia 50; 100; 250; 500 i 1000 mg/l	brak zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych obu płci	NTP 2000
	20 ^a		♂ – wzrost masy wątroby; brak zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych obu płci	
	50 ^a ♂; 60 ^a ♀		♂ – zmniejszenie ruchliwości plemników; wzrost masy wątroby ♀ – wzrost masy wątroby; brak zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych obu płci	
	85 ^a ♂; 100 ^a ♀		♂ – zmniejszenie ruchliwości plemników; wzrost masy wątroby ♀ – wzrost masy wątroby; brak zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych obu płci	
	160 ^a ♂; 190 ^a ♀		♂ – zmniejszenie ruchliwości plemników; wzrost masy wątroby ♀ – końcowa masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej; brak zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych obu płci	
Myszy B6C3F1, samce 50/ grupę	35 ^a	104 tyg. w wodzie do picia 250; 500 i 1000 mg/l	masa ciała porównywalna z grupą kontrolną; przeżywalność 28/50 (grupa kontrolna 35/50); brak zmian nienowotworowych w narządach	NTP 2000
	65 ^a		masa ciała porównywalna z grupą kontrolną; przeżywalność 34/49 (grupa kontrolna 35/50); brak zmian nienowotworowych w narządach	
	110 ^a		masa ciała porównywalna z grupą kontrolną; przeżywalność 35/50 (grupa kontrolna 35/50); brak zmian nienowotworowych w narządach	
Myszy B6C3F1, samice 50/ grupę	15 ^a	105 tyg. w wodzie do picia 125; 250; 500 mg/l	masa ciała porównywalna z grupą kontrolną; przeżywalność 30/50 (grupa kontrolna 32/50); brak zmian nienowotworowych w narządach	NTP 2000
	35 ^a		średnia masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej; przeżywalność 22/50 (grupa kontrolna 32/50); brak zmian nienowotworowych w narządach	
	70 ^a		średnia masa ciała mniejsza niż w grupie kontrolnej; przeżywalność 29/50 (grupa kontrolna 32/50); brak zmian nienowotworowych w narządach	

Objaśnienia:

^a Obliczona na podstawie spożycia wody.

Po narażeniu zwierząt na pirydynę drogą pokarmową (dożołądkowo lub w wodzie do picia) w doświadczeniach podprzewlekłych (90 dni) obserwowano: zmniejszenie przyrostu masy ciała, uszkodzenie wątroby i nerek oraz wpływ na układ rozrodczy. W doświadczeniach prze-

wlekłych (2 lata) u szczurów obserwowano głównie uszkodzenie wątroby, natomiast u myszy stwierdzano (jedynie po dużych dawkach) zmniejszenie średniej masy ciała w porównaniu z masą ciała zwierząt w grupie kontrolnej.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki badań mutagennego i genotoksycznego działania pirydyny zamieszczono w tabeli 5.

Tabela 5.

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego pirydyny

Typ badania	Dawka/stężenie	Wynik		Piśmiennictwo
		+ S9	– S9	
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, mutacje powrotne	1000 µg/plytkę	–	–	Haworth i in. 1983; NTP 2000
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , aneuploidalność	9000 µg/ml	+	n.o.	Zimmerman i in. 1985
<i>Drosophila melanogaster</i> , recesywne mutacje letalne związane z płcią	700 ppm, karmienie	±		Valencia i in. 1985
<i>Drosophila melanogaster</i> , recesywne mutacje letalne związane z płcią	7000 µg/ml, iniekcja	–		Valencia i in. 1985
<i>Drosophila melanogaster</i> , recesywne mutacje letalne związane z płcią	500 ppm, karmienie	–		NTP 2000
<i>Drosophila melanogaster</i> , recesywne mutacje letalne związane z płcią	4300 µg/ml, iniekcja	+		NTP 2000
<i>Drosophila melanogaster</i> , recesywne mutacje letalne związane z płcią	730 ppm, karmienie	–		Fouremann i in. 1994
<i>Drosophila melanogaster</i> , recesywne mutacje letalne związane z płcią	500 µg/ml, iniekcja	–		Fouremann i in. 1994
<i>Drosophila melanogaster</i> , test dziedzicznych translokacji	4300 µg/ml, iniekcja	–		Mason i in. 1992
Komórki chłoniaka myszy L5178Y, <i>Tk</i> locus in vitro	5000 µg/ml	–	–	McGregor 1988
Komórki chomika chińskiego (Don), wymiana chromatyd siostrzanych in vitro	395 µg/ml	–	n.o.	Abe, Sasaki 1977
Komórki jajnika chomika chińskiego, wymiana chromatyd siostrzanych in vitro	5020 µg/ml	–	–	NTP 2000
Komórki chomika chińskiego (Don), aberracje chromosomowe in vitro	395 µg/ml	–	n.o.	Abe, Sasaki 1977
Komórki chomika chińskiego, aberracje chromosomowe in vitro	4000 µg/ml	–	n.o.	Ishidate, Odashima 1977
Komórki jajnika chomika chińskiego, aberracje chromosomowe in vitro	5000 µg/ml	–	–	NTP 2000
Komórki embrionów chomika syryjskiego, transformacja komórek, test klonowania	5000 µg/ml	–		Kerckaert i in. 1996
Test mikrojądrowy, myszy B6C3F1, in vivo	500 mg/kg <i>i.p.</i> · 1	–		NTP 2000
Komórki szpiku kostnego myszy B6C3F1, aberracje chromosomowe in vivo	600 mg/kg <i>i.p.</i> · 1	–		NTP 2000

Objaśnienia:

n.o. – nie oznaczono.

Pirydyna nie wykazywała działania mutagenego u *Salmonella Typhimurium* oraz w komórkach chłoniaka myszy zarówno z aktywacją metaboliczną, jak i bez aktywacji metabolicznej. Związek nie indukował także wymiany chromatyd siostrzanych ani aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego, zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną. Wyniki dotyczące recesywnych mutacji związanych z płcią u *Drosophila melanogaster* były negatywne po podaniu pirydyny w paszy oraz niejednoznaczne (zarówno dodatnie, ujemne lub wątpliwe) po iniekcji.

Pirydyna nie indukowała aberracji chromosomowych ani tworzenia mikrojąder u myszy otrzymujących jednorazowo związek dootrzewnowo.

Działanie rakotwórcze

Wyniki badań epidemiologicznych nie są wy-

starczające do stwierdzenia, że narażenie zawodowe na pirydynę prowadzi do wzrostu ryzyka nowotworów.

Działanie rakotwórcze pirydyny u zwierząt badano po podaniu jej w wodzie do picia oraz po podaniu podskórnym i na skórę.

W przewlekłym doświadczeniu, prowadzonym w ramach NTP, 2000 szczurów F344/N (po 50 zwierząt każdej płci na grupę) oraz samców szczurów Wistar (50 w grupie) przez 2 lata otrzymywało pirydynę z wodą pitną. Obliczone na podstawie spożycia wody dawki dzienne pirydyny wynosiły: 7; 14 lub 33 mg/kg m.c. dla szczurów F344/N (obu płci) oraz 8; 17 lub 36 mg/kg m.c. dla szczurów rasy Wistar. W tabeli 6. zestawiono przypadki występowania nowotworów u szczurów (samców).

Tabela 6.

Występowanie nowotworów obserwowane po podawaniu pirydyny samcom szczurów F344/N i Wistar przez 2 lata (NTP 2000)

Nowotwory	Szczury F344/N, dawki pirydyny, mg/kg/dzień				Szczury Wistar, dawki pirydyny, mg/kg/dzień			
	0	7	14	33	0	8	17	36
Gruzołak kanalików nerkowych	2/50	3/48	6/50	10/49 ^a	0/50	0/49	0/49	0/50
Rak kanalików nerkowych	0/50	1/48	0/50	0/49	0/50	0/49	0/49	0/50
Gruzołak lub rak kanalików nerkowych	2/50	4/48	6/50	10/49 ^a	0/50	0/49	0/49	0/50
Gruzołak komórek śródmiąższowych jąder	0/50	0/48	0/50	0/49	5/50	6/49	4/49	12/50

Objaśnienia:

^a istotne statystycznie (test Poly-3).

U samców szczurów F344/N po podaniu pirydyny obserwowano jedynie nowotwory nerek (gruczołaki i raki). U samców Wistar stwierdzono jedynie nowotwory jąder.

U samic szczurów F344/N po podaniu pirydyny, w odróżnieniu od samców, nie stwierdzono nowotworów nerek, natomiast obserwowano białaczkę z komórek jednojądrzastych (*mononuclear cell leukemia*). Częstość jej występowania wynosiła odpowiednio: 12/50 w grupie kontrolnej, 16/50 w grupie otrzymującej dawkę 7 mg/kg/dzień, 22/50 w grupie z dawką 14 mg/kg/dzień oraz 23/50 w grupie otrzymującej dawkę 33 mg/kg/dzień. Częstość przypadków nowotworów po średniej dawce pirydyny oraz po największej dawce była statystycznie znamienna w porównaniu z grupą

kontrolną, a w przypadku dawki największej przekraczała także zakres kontroli historycznej, otrzymywanej w tym laboratorium (NTP 2000).

W NTP na podstawie wyników badań na szczurach uznano, że dowód działania rakotwórczego pirydyny jest niejednoznaczny (NTP 2000).

Przeprowadzono 2-letnie badanie rakotwórczego działania pirydyny, któremu poddano także myszy B6C3F1 obu płci (NTP 2000). Grupy po 50 zwierząt były narażane na pirydynę podawaną z wodą do picia. Obliczone dawki dzienne wynosiły dla samców: 35; 65 lub 110 mg/kg m.c., a dla samic: 15; 35 lub 70 mg/kg m.c. W tabeli 7. zestawiono przypadki występowania nowotworów u myszy po podaniu pirydyny.

Tabela 7.**Występowanie nowotworów u myszy B6C3F1 po podawaniu pirydyny przez 2 lata (NTP 2000)**

Rodzaj nowotworów wątroby	Samce, dawka pirydyny, mg/kg/dzień				Samice, dawka pirydyny, mg/kg/dzień			
	0	35	65	110	0	15	35	70
Gruźlak wątrobowokomórkowy	29/50	40/50	34/49	39/50	37/49	39/50	43/50	34/50
Rak z komórek wątroby	15/50	35/50	41/49	40/50	13/49	23/50	33/50	41/50
Wątrobiak zarodkowy (hepatoblastoma)	2/50	18/50	22/49	15/50	1/49	2/50	9/50	16/50
Gruźlak, rak lub wątrobiak zarodkowy	38/50	47/50	46/49	47/50	41/49	42/50	45/50	44/50

U myszy obu płci po podaniu pirydyny obserwowano powstawanie nowotworów wątroby (gruczolaki, raki i wątrobiaki zarodkowe), których częstość występowania przekraczała zakres kontroli historycznej. Na podstawie tych wyników stwierdzono, że istnieje wyraźny dowód na rakotwórcze działanie pirydyny u myszy (NTP 2000).

Heterozygotyczne myszy p53⁺/- otrzymywały w wodzie do picia pirydynę o stężeniach: 0; 250; 500 lub 1000 mg/ml (samce) oraz 0; 125; 250 lub 500 mg/ml (samice), przez 26 tygodni. Stężenia pirydyny były takie same jak w badaniach NTP na myszach. Na podstawie otrzymanych wyników badań nie stwierdzono wzrostu przypadków występowania nowotworów w żadnej z grup narażanych na pirydynę w porównaniu do wyników zwierząt w grupie kontrolnej (Spalding i in. 2000).

Grupom szczurów Fischer 344/N (obu płci) po: 10, 20, 30 i 40 zwierząt podawano podskórnie dawki: 0; 3; 10; 30 lub 100 mg/kg roztworu pirydyny dwa razy w tygodniu przez 52 tygodnie. Zwierzęta obserwowano przez kolejne 6 miesięcy. U zwierząt nie stwierdzono występowania nowotworów ani w miejscu podania, ani w żadnym innym miejscu (Mason i in. 1971).

Grupom hemizygotycznym samicom myszy Tg.AC po 15 ÷ 20 zwierząt nanoszono przez 20 tygodni pirydynę (w 200 µl acetonu) na оголонą skórę, 5 razy w tygodniu w ilości 0; 1,5; 3,0; lub 6,0 mg/mysz. W grupie kontroli negatywnej zwierzęta otrzymywały sam aceton, natomiast w grupie kontroli pozytywnej – octan tetradekanoilforbolu (TPA). U myszy otrzymujących pirydynę nie stwierdzono wzrostu występowania brodawczaków skóry w porównaniu z grupą kontroli negatywnej, natomiast w grupie kontroli pozytywnej u wszystkich myszy wystąpił ten typ nowotworu (Spalding i in. 2000).

W Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznano, że dowód na rakotwórcze działanie pirydyny u ludzi jest niewystarczający, a dowody działania rakotwórczego pirydyny u zwierząt doświadczalnych są ograniczone. W ogólnej ocenie w IARC zaliczono pirydynę do grupy 3. – związków nieklasyfikowanych pod względem rakotwórczości dla ludzi (IARC 2000).

W USA w ACGIH uznano pirydynę za związek o potwierdzonym działaniu rakotwórczym dla zwierząt i nieznanym znaczeniu dla ludzi (grupa A3), (ACGIH 2004).

W Niemczech zaliczono pirydynę do kategorii 3.B – substancji, dla których wyniki badań w warunkach in vitro lub wyniki badań na zwierzętach wskazywały na jej działanie rakotwórcze, ale są one niewystarczające do zaklasyfikowania substancji do innej grupy rakotwórczości. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań (DFG 2012).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących wpływu pirydyny na rozrodczość u ludzi.

W badaniu prowadzonym na szczurach F344 (10/płeć/dawkę), otrzymujących w wodzie do picia dawki: 5; 10; 25; 55 lub 90 mg/kg/dzień pirydyny przez 13 tygodni, stwierdzono zmiany sugerujące działanie gonadotoksyczne związku. U samców narażonych na największą dawkę pirydyny zmniejszonej masie ciała towarzyszył spadek masy najądrzy i jąder. Natomiast u samic w grupie o największym narażeniu na pirydynę stwierdzono istotne wydłużenie cyklu estralnego (NTP 2000; IARC 2000).

Myszy B6C3F1 (10/pleć/dawkę) otrzymywały pirydynę w wodzie do picia przez 13 tygodni. Średnie dawki dzienne pirydyny wynosiły dla samców: 10; 20; 50; 85 lub 160 mg/kg/dzień, a dla samic: 10; 20; 60; 100 lub 190 mg/kg/dzień. U samców otrzymujących trzy największe daw-

ki związku stwierdzono niewielki (istotny statystycznie) spadek ruchliwości plemników w porównaniu z grupą kontrolną. U samic nie stwierdzono natomiast istotnych zmian w długości cyklu estralnego (NTP 2000; IARC 2000).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Pirydyna wchłania się do organizmu: z przewodu pokarmowego, dróg oddechowych i przez skórę (SCOEL 2004).

Na podstawie całkowitego odzysku wydalonej z moczem ^{14}C -pirydyny podanej dwóm ochotnikom wykazano, że wydajność wchłaniania pirydyny z przewodu pokarmowego u ludzi wynosi ponad 65% (Damani i in. 1982).

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych ilościowych dotyczących wchłaniania pirydyny innymi drogami, zarówno u ludzi, jak i zwierząt.

Rozmieszczanie

Na podstawie wyników badań prowadzonych na królikach i psach, którym podawano pirydynę znakowaną ^{14}C , wykazano, że pirydyna ulega rozmieszczaniu w całym organizmie, a największe jej stężenia występują: we krwi, w wątrobie, nerkach i nadnerczach (D'Souza i in. 1980).

Metabolizm i wydalanie

Pirydyna ulega biotransformacji na drodze *N*-oksydacji, dając *N*-tlenek pirydyny oraz *C*-oksy-

dacji, która prowadzi do powstania 2- i 4-pirydonu oraz 3-hydroksypirydyny. Dodatkowo związek podlega *N*-metylacji, w której wyniku powstaje czwartorzędowy jon amoniowy *N*-metylopirydyny.

Losy pirydyny w organizmie badano na dwóch ochotnikach, którym podano doustnie pirydynę znakowaną ^{14}C w soku pomarańczowym w ilości 3,4 mg (około 0,05 mg/kg m.c.). W 24-godzinnej zbiorce moczu odzysk ^{14}C wynosił 65 i 68% podanego znacznika. W moczu stwierdzono obecność dwóch metabolitów: *N*-tlenku pirydyny, który stanowił 32% podanego znacznika, oraz jonu *N*-metylopirydyniowego stanowiącego odpowiednio 6 i 12% dawki znacznika ^{14}C . Około 25% podanej dawki pirydyny znakowanej ^{14}C stanowiły niezidentyfikowane metabolity (D'Souza i in. 1980; Damani i in. 1982).

Damani i in. (1982) podawali dawkę 7 mg/kg pirydyny znakowanej węglem ^{14}C dootrzewnowo: szczurom, myszom, świnkom morskim, chomikom, myszokoczkom, królikom i kotom. Ponad 50% znacznika ^{14}C uległo wydaleniu z moczem, natomiast ilości poszczególnych metabolitów znacząco różniły się u różnych gatunków (tab. 8.).

Tabela 8.

Różnice międzygatunkowe w metabolizmie [^{14}C]-pirydyny (*C*- i *N*-oksydacja oraz *N*-metylacja) badane w warunkach *in vivo* (Damani i in. 1982)

Gatunek zwierząt	Całkowity odzysk ^{14}C	Procent dawki znacznika wydalony z moczem w czasie 0 ÷ 24 h						
		pirydyna	<i>N</i> -metylopirydyna	2-pirydon	3-hydroksypirydyna	4-pirydon	<i>N</i> -tlenek pirydyny	nieznane
Szczur	48	2	4	1	2	10	0,5	28
Mysz	66	2	21	n.o.	n.o.	n.o.	5	37
Świnka morska	66	5	31	2	2	18	9	0
Chomik	67	0	17	1	0,3	4	39	6
Myszokoczek	52	0,4	1	1	1	7	8	34

cd. tab. 8.

Gatunek zwierząt	Całkowity odzysk ^{14}C	Procent dawki znacznika wydalony z moczem w czasie 0 ÷ 24 h						
		pirydyna	N-metylopirydyna	2-pirydon	3-hydroksypirydyna	4-pirydon	N-tlenek pirydyny	nieznane
Królik ^a	77	25	13	0	4	19	0	17
Kot ^b	75	14	51	2	1	10	3	0
Człowiek	66	n.o.	6 i 12	n.o.	n.o.	n.o.	32	25

Objaśnienia:

^a – zbiórka moczu 0 ÷ 72 h; ^b – zbiórka moczu 0 ÷ 48 h;

U większości gatunków zwierząt niezmieniona pirydyna była wydalana z moczem w niewielkich ilościach (0,4 ÷ 5%). Tylko koty i króliki wydalały większe ilości niezmienionej pirydyny (odpowiednio 14 i 25% dawki). *N*-oksydacja pirydyny prowadząca do *N*-tlenku była głównym szlakiem przemian metabolicznych związku u ludzi i chomików, natomiast *N*-tlenku pirydyny nie stwierdzono w moczu królików. Wydalanie *N*-metylopirydyny było najmniejsze u myszokoczków (około 1%), a największe u kotów, u których stanowiło 51% podanej dawki znacznika. Głównym produktem *C*-oksydacji pirydyny był 4-pirydon, natomiast 2-pirydon i 3-hydroksypirydyna stanowiły jedynie niewielką część wydalanych z moczem metabolitów. Występowanie w moczu niezidentyfikowanych metabolitów sugeruje istnienie dodatkowych szlaków metabolicznych pirydyny (Damani i in. 1982).

Metabolizm pirydyny jest zależny od wielkości dawki. Przy mniejszych dawkach pirydyny główną drogą biotransformacji jest *N*-metylacja. Po większych dawkach pirydyny, np. 40 mg/kg, obser-

wowano wzrost *N*-oksydacji (Damani i in. 1982). U szczurów tworzenie jonu *N*-metylopirydynowego (wyrażone jako procent podanej dawki) spadało z 10 do 0,8% przy wzroście dawki z 1 do 500 mg/kg (D'Souza i in. 1980).

Pirydyna powoduje indukcję kilku różnych izoform cytochromu P-450 u zwierząt doświadczalnych. W wątrobie szczurów obserwowano indukcję przede wszystkim izoformy CYP2E1 (Kim i in. 1993), następnie CYP1A1 i CYP1A2 (Iba i in. 1993) oraz CYP2B1 i CYP2B2 (Kim i in. 1993). Indukcję CYP2E1 stwierdzano także w wątrobie królików (Kim i in. 1988; 1991). Także w innych narządach podanie pirydyny powodowało indukcję cytochromu P-450. U szczurów w nerkach następowała indukcja CYP1A1 i CYP1A2 (Kim i in. 1995), a w płucach CYP1A1 (Iba i in. 1993). Podanie pirydyny na skórę myszy powodowało wzrost CYP1A1, CYP2B1 i CYP3A (Agarwal i in. 1994).

Innym enzymem indukowanym przez podanie pirydyny szczurom drogą inhalacyjną jest karboksyloesteraza, zlokalizowana w śluzówce nosa (Nikula i in. 1995).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego pirydyny nie jest znany.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Podanie łączne samcom Sprague-Dawley pirydyny i acetonu wywołało skutek synergistyczny w indukcji cytochromu CYP1A1 i CYP1A2 w wątrobie oraz CYP1A1 w płucach, gdzie skutek ten był szczególnie duży. W narządzie tym po narażeniu na parę pirydyny o stężeniu 65 mg/m³ w ciągu 5 ÷ 6 h dziennie przez 10 dni aktywność CYP1A1 wzrosła 21-krotnie. Po podaniu samego acetonu

(7,5-procentowy roztwór w wodzie do picia przez 10 dni) aktywność CYP1A1 wzrosła 5-krotnie. Łączne podanie obu tych związków spowodowało 115,5-krotny wzrost aktywności CYP1A1 (Iba i in. 1993).

Podanie pirydyny w jednorazowej dootrzewnowej dawce 200 mg/kg powodowało 2-krotny wzrost metabolizmu 2-butanolu w mikrosomach

wątroby szczurów Sprague-Dawley oraz 3-krotny w mikrosomach wątroby królików New Zealand (Page, Carlson 1993).

W mikrosomach wątroby szczurów Sprague-Dawley, którym podano pirydynę (dootrzewnowo 100 mg/kg-dzień przez 4 dni), w dniu po ostatnim podaniu nastąpił wzrost oksydacyjnej biotransformacji 1,2-dichloro-1,1,2-trifluoroetanu (Dekant i in. 1995).

Jednorazowa dootrzewnowa dawka 100 mg/kg pirydyny podana samcom szczurów Sprague-Dawley już po 24 h po podaniu powodowała wzrost aktywacji metabolicznej tetrachloru węgla, prowadząc w wątrobie do ekspresji genów *c-fos* i *c-fun* (Gruebele i in. 1996). Podobnie dawka 200 mg/kg pirydyny podana *i.p.* myszom wzmacniała aktywność metaboliczną mikrosomów wątroby w biotransformacji styrenu do tlenku

styrenu (Carlson 1997). Zgodnie z tymi wynikami, Gadberry i in. (1996) obserwowali wzmożoną hepato- i pneumotoksyczność styrenu u myszy otrzymujących pirydynę.

Wszystkie wcześniej opisane interakcje wiążą się z faktem, że pirydyna indukuje CYP2E1. Po jednorazowej dootrzewnowej dawce pirydyny (200 mg/kg) podanej szczurom Sprague-Dawley obserwowano indukcję tej izoformy cytochromu, skorelowaną ze wzrostem hydroksylacji *p*-nitrofenolu, deetylacji etoksyzorufiny i wzmożonym metabolizmem *N*-nitrozodimetyloaminy w mikrosomach płuc i wątroby po 24 h po podaniu związku (Carlson, Day 1992). Trzykrotny wzrost aktywności mikrosomalnego CYP2E1 obserwowano także w mikrosomach jąder szczurów otrzymujących pirydynę (Jiang i in. 1998).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Na podstawie wyników badań na zwierzętach doświadczalnych oraz opisu przypadków zatrucia pirydyną pracowników narażonych zawodowo, wykazano, że związek ten działa depresyjnie na OUN (co obserwowano głównie u ludzi) oraz powoduje uszkodzenie wątroby i nerek u zwierząt.

U 7 pracowników narażonych przewlekłe na pirydynę o stężeniu od 19 do 42 mg/m³ obserwowano następujące skutki: bóle i zawroty głowy, nerwowość, bezsenność, nudności i wymioty oraz zaburzenia koncentracji i upośledzenie pamięci.

U zwierząt doświadczalnych obserwowano toksyczne skutki działania pirydyny w wątrobie i

nerkach, jako najwcześniejsze objawy działania związku u gryzoni. W badaniach podprzewlekłych i przewlekłych na szczurach, którym pirydynę podawano z wodą do picia, uszkodzenie wątroby obserwowano już po dawce 7 mg/kg m.c./dzień, które nasilało się po podaniu większych dawek pirydyny. U szczurów uszkodzenie nerek obserwowano po podaniu znacznie większych dawek pirydyny (od 55 mg/kg m.c.). Zależność skutku toksycznego od dawki pirydyny w długoterminowych badaniach na zwierzętach przedstawiono w tabeli 4.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Istniejące wartości normatywów higienicznych pirydyny w różnych państwach zestawiono w tabeli 9.

W ACGIH przyjęto dla pirydyny stężenie 3,1 mg/m³ (1 ppm) za wartość TLV-TWA z oznakowaniem A3 (potwierdzone działanie rakotwórcze dla zwierząt, o nieznanym działaniu na ludzi), (ACGIH 2004).

Tabela 9.**Wartości normatywów higienicznych dla pirydyny przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2004; RTECS 2011; CIOP 2012; SCOEL 2004; DFG 2012)**

Państwo/organizacja/rok	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³	Uwagi
Australia (2008)	16	–	Skin
Austria (2007)	15	60	
Belgia (2002)	16	–	
Dania (2002)	15	–	
Finlandia ((2009)	3	16	
Francja (2006)	15	30	
Holandia (2003)	0,9	–	
Meksyk (2004)	15	30	
Niemcy (2012)	–	–	
Nowa Zelandia (2002)	16	–	
Norwegia (1999)	15	–	H (skóra); 3B
Polska (1999)	5	30	
Rosja (2003)	5	–	
Szwecja (2005)	7	10	
Szwajcaria (2006)	15	30	Sk
Unia Europejska (2004)	brak ^a	brak	
Węgry (2000)	15	60	
Wielka Brytania (2007)	16	33	
USA:	15	–	Skin
– OSHA (1994)	–	–	
– ACGIH (2004)	3,1	–	

Objaśnienia:

^awartości OEL nie ustalono, zalecono utrzymywanie stężenia w powietrzu poniżej 16 mg/m³ (5 ppm).

Grupa A3 – związek o potwierdzonym działaniu rakotwórczym dla zwierząt i nieznanym dla ludzi.

Kategoria 3B substancji rakotwórczych w Niemczech – substancje, dla których wyniki badań w warunkach in vitro lub badań na zwierzętach wskazywały na działanie rakotwórcze, ale są one niewystarczające do zaklasyfikowania substancji do innej grupy rakotwórczości; konieczne jest prowadzenie dalszych badań.

Uzasadnienie ACGIH (2004)

Wartość TLV-TWA wynosząca 3,1 mg/m³ (1 ppm) powinna być wystarczająca do zminimalizowania szkodliwych skutków wynikających z narażenia na pirydynę. Ponieważ dane dotyczące skutków narażenia inhalacyjnego na pirydynę ludzi nie są dostępne, wartość TLV oparto na wynikach badań doświadczalnych. Krótkotrwałe narażenie inhalacyjne szczurów na pirydynę powodowało uszkodzenie nabłonka nosa, gdy stężenie pirydyny wynosiło 15 mg/m³ (5 ppm), które było najmniejszym stężeniem badanym (Nikula, Lewis 1994).

Ze względu na brak wyników badań inhalacyjnych przewlekłych, przy ustalaniu wartości normatywu wzięto pod uwagę dane dotyczące skutków powtarzanego narażenia myszy i szczurów na pirydynę drogą pokarmową. Najwcześniejszymi objawami skutków szkodliwych u gryzoni były zmiany w wątrobie i nerkach. Z badań podprzewlekłych i przewlekłych wynika,

że wartości NOAEL dla tych skutków leżą w zakresie < 8 do 50 mg/kg. Najmniejsze wartości NOAEL otrzymano po podawaniu pirydyny z wodą do picia przez 2 lata. Wynoszą one 7 mg/kg dla szczurów F344/N, < 8 mg/kg dla szczurów Wistar oraz < 15 mg/kg dla myszy (NTP 2000). Dzienna dawka pirydyny wynosząca 7 mg/kg odpowiada stężeniu związku w powietrzu wynoszącemu 49 mg/m³ (15 ppm), przy założeniu, że człowiek o masie ciała 70 kg wdycha 10 m³ powietrza w ciągu 8-godzinnej zmiany roboczej. Porównanie z danymi, wskazującymi, że narażenie na pirydynę o stężeniu 15 mg/m³ powoduje uszkodzenie nabłonka węchowego u szczurów pozwala sądzić, że stężenie pirydyny wynoszące 3,1 mg/m³ (1 ppm) przyjęte za wartość TLV-TWA powinno zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia uszkodzeń w górnych drogach oddechowych. Ponieważ pirydyna ma wyjątkowo nieprzyjemny zapach, niezbędne może być utrzymywanie stężenia poniżej warto-

ści TLV, aby zapobiec dolegliwościom związanym z jej zapachem.

Nie ma wystarczających danych, dających podstawę do oznakowania związku wyrazem „skóra”, pomimo że wartość DL_{50} po podaniu drogą dermalną jest dość duża ($1000 \div 2000$ mg/kg), (Eastman Kodak, dane niepublikowane). Pirydyna powoduje powstawanie nowotworów u gryzoni w stosunkowo dużych dawkach, stąd oznakowanie związku A3 – potwierdzone działanie rakotwórcze dla zwierząt, o nieznanym działaniu na ludzi. Nie zaleca się oznakowania dotyczącego działania uczulającego, gdyż pirydyna w badaniach na zwierzętach nie wykazywała takiego działania; dane dotyczące ludzi są z tym zgodne, z wyjątkiem jednej osoby, która wykazywała reakcję uczuleniową na pirydynę. Brak jest jednak wystarczających danych, aby zalecić określenie wartości TLV-STEL dla pirydyny.

Uzasadnienie SCOEL(2004)

Za skutki krytyczne po krótkoterminowym narażeniu ludzi na pirydynę przyjęto: podrażnienie błon śluzowych górnych dróg oddechowych i oczu, połączone z ostrymi skutkami działania na ośrodkowy układ nerwowy. Po długotrwałym narażeniu zwierząt doświadczalnych stwierdzono skutki działania pirydyny na wątrobę i nerki. Brak jest wyników badań dotyczących potencjalnych skutków po długotrwałym narażeniu inhalacyjnym na pirydynę, szczególnie na drogi oddechowe.

Na podstawie wyników dwuletnich badań prowadzonych przez NTP (2000) wykazano, że pirydyna działa rakotwórczo u myszy i szczurów. Mechanizm powstawania zmian nowotworowych u gryzoni nie został w pełni wyjaśniony, chociaż wydaje się, że nie ma on charakteru genotoksycznego.

Na podstawie dostępnych danych w SCOEL stwierdzono, że nie jest możliwe wyprowadzenie wartości normatywu dla pirydyny na podstawie skutków zdrowotnych. Narażenie na pirydynę o stężeniu 16 mg/m^3 (5 ppm) powodowało u szczurów zmiany w nabłonku węchowym nosa już po 4 dniach (narażenie 6 h/dzień). Na podstawie jednak tego badania nie można określić wartości NOAEL i nie jest możliwe ustalenie z dostatecznym przedziałem ufności wielkości narażenia inhalacyjnego, która nie po-

wodowałaby szkodliwego działania pirydyny na górne drogi oddechowe u ludzi.

U ludzi narażonych na pirydynę o stężeniach rzędu $19 \div 42 \text{ mg/m}^3$ obserwowano skutki zdrowotne tego narażenia. Biorąc pod uwagę powyższe dane, w SCOEL zalecono, aby na stanowiskach pracy stężenia pirydyny wynosiły poniżej stężenia 5 ppm (16 mg/m^3).

Ponieważ pirydyna wchłania się przez skórę, co w konsekwencji może powodować toksyczność układową, dlatego niezbędne jest oznakowanie pirydyny także literami „Sk”.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za krytyczne skutki po powtarzanym narażeniu na pirydynę uznano, obserwowane głównie u ludzi, działanie depresyjne związku na OUN, natomiast u gryzoni skutki działania związku w wątrobie i nerkach.

Z powodu braku wyników badań inhalacyjnych długoterminowych za podstawę do wyprowadzenia wartości NDS pirydyny przyjęto dane dotyczące skutków przewlekłego narażenia myszy i szczurów drogą pokarmową.

Na podstawie doświadczalnych danych uzyskanych z dwuletnich badań, w których pirydynę podawano z wodą do picia szczurom F344/N i Wistar, stwierdzono, że po najmniejszych podanych dawkach (7 lub 8 mg/kg/dzień) u części zwierząt występowało uszkodzenie wątroby. Częstość obserwowanego skutku nasilała się wraz ze wzrostem dawki pirydyny (NTP 2000), dlatego dawkę 7 mg/kg/dzień przyjęto za wartość LOAEL.

Dzienna dawka pokarmowa wynosząca 7 mg/kg pirydyny odpowiada stężeniu w powietrzu wynoszącemu 49 mg/m^3 (15 ppm), przy założeniu, że człowiek o masie ciała 70 kg wdycha 10 m^3 powietrza w ciągu 8-godzinnej zmiany roboczej.

Do obliczenia wartości NDS pirydyny przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- A = 2 – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,
- B = 2 – różnice międzygatunkowe,
- C = 1 – przejście do badań przewlekłych,
- D = 2 – zastosowanie do obliczeń wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL,
- E = 1 – współczynnik modyfikujący.

Podstawiając do wzoru wartości współczynników niepewności, obliczono wartość NDS pirydyny:

$$NDS = \frac{LOAEL}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = \frac{49}{8} = 6,13 \text{ mg/m}^3,$$

W Unii Europejskiej wartości OEL dla pirydyny nie ustalono, zalecono jednak utrzymywanie stężenia związku w powietrzu poniżej 5 ppm (16 mg/m³). Obliczona wartość NDS pirydyny równa 6,13 mg/m³ jest zbliżona do obowiązującej w Polsce wartości NDS pirydyny wynoszącej 5 mg/m³, dlatego autorzy dokumentacji proponują pozostawienie wartości NDS pirydyny na poziomie 5 mg/m³, gdyż wg danych GIS w latach 2010 i 2011 nie było w Polsce pracowni-

ków narażonych na pirydynę o stężeniach przekraczających 0,5 wartości NDS, czyli 2,5 mg/m³. Zaproponowano związek oznaczyć także literami „Sk” oznaczającymi, że substancja wchłania się przez skórę. Brak jest podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) pirydyny, dlatego proponowano usunięcie jej z wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń. Przestrzeganie wartości NDS pirydyny równej 5 mg/m³ powinno zabezpieczyć pracowników przed szkodliwymi skutkami działania związku na ośrodkowy układ nerwowy, które obserwowano po narażeniu pracowników na pirydynę o stężeniach 19 ÷ 42 mg/m³.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, układ nerwowy, skórę, spojówki i błonę śluzową górnych dróg oddechowych.
Badania pomocnicze: badania czynności wątroby.

Zakres badania okresowego

Ogólne badania lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, układ nerwowy, skórę, spojówki i błonę śluzową górnych dróg oddechowych.
Badania pomocnicze: badania czynności wątroby.
Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, układ nerwowy, skórę, spojówki i błonę śluzową górnych dróg oddechowych.
Badania pomocnicze: badania czynności wątroby.

Narządy (układy) krytyczne

Wątroba, spojówki, układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe choroby wątroby przebiegające z uszkodzeniem miąższu wątroby, choroby ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłe stany zapalne skóry, przewlekłe nieżyty spojówek, przewlekłe zanikowe i przerostowe nieżyty górnych dróg oddechowych.

U w a g a

Ze względu na działanie drażniące pirydyny na układ oddechowy w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad dotyczący nałogu palenia papierosów.

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandyda-

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

PIŚMIENNICTWO

- Abe S., Sasaki M. (1977) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.* 58, 1635–1641 [cyt. za IARC 2000].
- ACGIH (2004) Pyridine.
- Agarwal R. i in. (1994) Evidence for multiple inducible cytochrome P450 isozymes in SENCAR mouse skin by pyridine. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 199, 1400–1406.
- Amoore J.E., Hautala E. (1983) Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3, 272–290 [cyt. za SCOEL 2004].
- Anderson R.C. (1987) 90-days subchronic oral toxicity in rats. Test material Pyridine. Report No EPA/530SW-88-016A [cyt. za SCOEL 2004].
- Apol A.G. (1982) Gerlinger Casting Corporation, Salem, Oregon. Health Hazard Evaluation Report No HETA 81-133-1110 [cyt. za IARC 2000].
- Bieniek G. i in. (1993) Ocena narażenia na benzen i naftalen pracowników koksowni. *Med. Pracy* 6, 579–586.
- Browning E. (1965) Pyridine [W:] Toxicity and metabolism of industrial solvents. Elsevier Publ. Corp., 304–309 [cyt. za SCOEL 2004].
- Carlson G.P. (1997) Effects on inducers and inhibitors on the microsomal metabolism of styrene to styrene oxide in mice. *J. Toxicol. Environ. Health* 51, 477–488 [cyt. za IARC 2000].
- Carlson G.P., Day B.J. (1992) Induction by pyridine of cytochrome P450IIE1 and xenobiotic metabolism in rat lung and liver. *Pharmacology* 44, 117–123 [cyt. za IARC 2000].
- Czynniki szkodliwe w środowisku pracy. Wartości dopuszczalne (2012) CIOP-PIB.
- Damani L.A. i in. (1982) Species differences in the metabolic C- and N-oxidation, and N-methylation of [¹⁴C]pyridine in vivo. *Xenobiotica* 12, 527–534 [cyt. za IARC 2000].
- Dekant W. i in. (1995) The role of cytochrome P450 2E1 in the species-dependent biotransformation of 1,2-dichloro-1,1,2-trifluoroethane in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 135, 200–207 [cyt. za IARC 2000].
- DFG (2012) List of MAK and BAT Values.
- Dreibelbis W.G. i in. (1982) Industrial hygiene monitoring for evaluation of employee exposure and control measures in coal conversion program at Oak Ridge National Laboratory. [W:] Polycyclic aromatic hydrocarbons: mechanisms, methods and metabolism. [Red.] M. Cooke, A.J. Dennis, 351–361 [cyt. za IARC 2000].
- D'Souza J. i in. (1980) Species variations in the N-methylation and quaternization of [¹⁴C]pyridine. *Xenobiotica* 10, 151–157 [cyt. za ACGIH 2004].
- Duterte-Catella H. i in. (1989) Eye and skin irritation induced by picolines. *Arch. Toxicol.* 13 suppl., 428–432 [cyt. za SCOEL 2004].
- DuPont Company (1984) Haskell Laboratory: Inhalation study. (unpublished data) [cyt. za ACGIH 2004].
- Eastman Kodak Company. Dermal sensitization. Dane nieopublikowane [cyt. za ACGIH 2004].
- Fouremant P. i in. (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 23, 208–227 [cyt. za IARC 2000].
- Gadberry M.G. i in. (1996) Pneumotoxicity and hepatotoxicity of styrene and styrene oxide. *J. Toxicol. Environ. Health* 48, 273–294 [cyt. za IARC 2000].
- Gehring P.J. (1983) Pyridine, homologues and derivatives. [W:] Encyclopaedia of occupational health and safety. [Red.] L. Parmeggiani. Wyd. 3., vol. 2, ILO, Geneva [cyt. za SCOEL 2004].
- GESTIS (online) GESTIS Substance Database. Pyridine.
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2012) [dane nieopublikowane].
- Gruebele A. i in. (1996) Cytochrome P4502E1- and cytochrome P4502B1/2B2-catalyzed carbon tetrachloride metabolism. Effects on signal transduction as demonstrated by altered immediate-early (c-fos and c-fun) gene expression and nuclear AP-1 and NF-κB transcription factor levels. *Drug Metab. Dispos.* 24, 15–22 [cyt. za IARC 2000].
- Haworth S. i in. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen, suppl.* 1, 3–142 [cyt. za IARC 2000].
- Hotchkiss J.A. i in. (1993) Enhanced hepatic expression of P-450IIE1 following inhalation exposure to pyridine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 118, 98–104.
- IARC (2000) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 77. Some industrial chemicals. Pyridine. 503–528.
- Iba M.M. i in. (1993) Synergistic induction of rat microsomal CYP1A1 and CYP1A2 by acetone in combination with pyridine. *Cancer Lett.* 74, 69–74 [cyt. za IARC 2000].

- IRIS, Integrated Risk Information System (2002) Document No 0261: Pyridine.
- Ishidate M., Odashima S. (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro – a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.* 48, 337–354.
- Izmerov N.F. (1984) Pyridine (IRPTC Scientific Reviews of Soviet Literature on Toxicology and Hazards of Chemicals. UNEP, Moscow [cyt. za IARC 2000].
- Jiang Y. i in. (1998) The detection of cytochrome P4502E1 and its catalytic activity in the rat testis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 246, 578–583 [cyt. za IARC 2000].
- Jori A. i in. (1983) Ecotoxicological profile of pyridine. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 7, 251–275 [cyt. za IARC 2000; SCOEL 2004].
- Kerckaert G.A. i in. (1996) Use of the Syrian hamster cell transformation assay for carcinogenicity prediction of chemicals currently being tested by the National Toxicology Program in rodent bioassays. *Environ. Health Perspect.* 104, suppl. 5, 1075–1084.
- Kim S.G. i in. (1988) Pyridine induction of cytochrome P-450 in the rat: role of P-450j (alcohol inducible form) in pyridine N-oxidation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246, 1175–1187 [cyt. za IARC 2000].
- Kim S.G. i in. (1991) Pyridine effects on P450IIE1, IIB and IVB expression in rabbit liver: characterization of high- and low-affinity pyridine N-oxygenases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 259, 470–477 [cyt. za IARC 2000].
- Kim H. i in. (1993) Enhanced expression of rat hepatic CYP2B1/2B2 and 2E1 by pyridine: differential induction kinetics and molecular basis of expression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 267, 927–936 [cyt. za IARC 2000].
- Kim H. i in. (1995) 3-Methylcholanthrene and pyridine effects on CYP1A1 and CYP1A2 expression in rat renal tissue. *Drug Metab. Dispos.* 23, 818–824.
- Knegt-Junk C. i in. (1993) Allergic contact dermatitis from pyridine I. Karl Fischer reagent. *Contact Dermatitis* 28, 252 [cyt. za ACGIH 2004].
- Kuzelova M. i in. (1975) An unusual picture of acute pyridine poisoning. *Prac. Lek.* 27, 207–209 [cyt. za ACGIH 2004].
- Masek V. (1981) Determination of pyridine bases present in the air of workplaces in metallurgical plants (in German). *Staub-Reinhalt. Luft* 41, 26–28 [cyt. za IARC 2000].
- Mason M.M. i in. (1971) Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccines. *Clin. Toxicol.* 4, 185–204 [cyt. za IARC 2000].
- Mason J.M. i in. (1992) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*: VIII. Reexamination of equivocal results. *Environ. Mol. Mutagen.* 19, 227–234 [cyt. za IARC 2000].
- McGregor D.B. (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 11, 91–118 [cyt. za IARC 2000].
- Nikula K.I., Lewis J.L. (1994) Olfactory mucosal lesions in F344 rats following inhalation exposure to pyridine at threshold limit value concentrations. *Fund. Appl. Toxicol.* 23, 510–517.
- Nikula K.J. i in. (1995) Induction of nasal carboxylesterase in F344 rats following inhalation exposure to pyridine. *Drug Metab. Dispos.* 23, 529–535.
- NTP, National Toxicology Program (1979) Quality assessment report subchronic study of pyridine in Fischer 344 rats and B6C3R1 mice. Report prepared by Gulf South Research Institute [cyt. za IRIS 2002; ACGIH 2004].
- NTP, National Toxicology Program (2000) Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of pyridine in F344/N rats, Wistar rats, and B6C3F1 mice (drinking water studies). TR-470. NTP, Research Triangle Park, NC.
- OSHA (1990) Pyridine [cyt. za SCOEL 2004].
- Paddle G.M. i in. (1991) Mortality of employees in plants manufacturing 4,4'-bipyridyl. *Scand. J. Work Environ. Health* 17, 175–178 [cyt. za IARC 2000].
- Page D.A., Carlson G.P. (1993) Effect of pyridine on the hepatic and pulmonary metabolism of 2-butanol in rat and rabbit. *J. Toxicol. Environ. Health* 38, 369–379 [cyt. za IARC 2000].
- Pollock L.I. i in. (1943) Toxicity of pyridine in man. *Arch. Intern. Med.* 71, 95–106 [cyt. za SCOEL 2004; ACGIH 2004].
- RTECS, Registry of Toxic Effects on Chemical Substances (2011) Pyridine.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 8.02.2010 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z klasyfikacją i oznakowaniem. Dz.U. nr 27 poz. 140.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 (ze zm.) Dz.Urz. UE (2008) L 353.
- Santodonato J. i in. (1985) Monograph on human exposure to chemicals in the workplace. Pyridine (Report No SRC-TR-84-1119) [cyt. za IARC 2000].
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2004) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for pyridine. SCOEL/SUM/106, European Commission, November 2004.
- Scriven E.F.V. i in. (1996) Pyridine and pyridine derivatives. [W:] Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology. Wyd. IV, vol. 20, 641–679 [cyt. za IARC 2000].
- Spalding J.W. i in. (2000) Responses of transgenic mouse lines p53+/- and Tg.AC to agents tested in conventional carcinogenicity bioassays. *Toxicol. Sci.* 53, 213–223.
- Teisinger J.J. (1947) Mild chronic intoxication with pyridine. *Czech. Med. J.* 86, 1185–1187 [cyt. za ACGIH 2004; SCOEL 2004].
- Valencia R. i in. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.* 7, 325–348 [cyt. za IARC 2000].
- Zimmerman F.K. i in. (1985) Genetic change may be caused by interference with protein-protein interactions. *Mutat. Res.* 150, 203–210 [cyt. za IARC 2000].