

# Styren

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1</sup>

*prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK*  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Jagielloński  
30-688 Kraków  
ul. Medyczna 9

NDS: 50 mg/m<sup>3</sup>  
NDSCh: 100 mg/m<sup>3</sup>  
NDSP: -  
DSB: 235 mg/g kreatyniny (kwas migdałowy, MA + kwas Fenyloglioksalowy, PGA) w moczu  
I - substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 16.06.2011 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 28.10.2011 r.

**Słowa kluczowe:** styren, narażenie zawodowe, toksyczność, NDS.

**Keywords:** styrene, occupational exposure, toxicity, MAC.

### Streszczenie

Styren – łatwopalna ciecz o przenikliwym i słodkim zapachu jest substancją wielkotonażową wykorzystywaną do produkcji: żywicy butadienowo-styrenowej i żywic kopolimerowych z akrylonitrylem, tworzyw sztucznych wzmocnionych włóknem szklanym stosowanych w szkodnictwie oraz powłok ochronnych. Styren stosuje się także jako rozpuszczalnik i półprodukt chemiczny.

Największe zawodowe narażenie na styren występuje podczas prac natryskowych oraz podczas produkcji: łodzi, pojazdów i kontenerów.

Według danych Głównej Inspekcji Sanitarnej w 2007 r. w Polsce były zatrudnione 323 osoby narażone na styren o stężeniu powyżej 50 mg/m<sup>3</sup>, czyli wartości

najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS). Osoby te pracowały przy produkcji: wyrobów gumowych i wyrobów z tworzyw sztucznych (186 osób), pozostałego sprzętu transportowego (55 osób), wyrobów niemetalicznych (51 osób) i sprzętu transportowego, a także przy produkcji niesklasyfikowanej gdzie indziej oraz w budownictwie (31 osób).

W 2010 r. liczba osób zawodowo narażonych na styren powyżej wartości NDS wzrosła do 480, w tym: 203 osoby pracowały przy produkcji wyrobów gumowych i tworzyw sztucznych, 115 osób przy produkcji pojazdów samochodowych, 143 osoby przy produkcji pozostałego sprzętu transportowego, 5 osób było zatrudnionych przy produkcji włókien

<sup>1</sup> Przyjęte przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartości NDS i NDSCh styrenu zostały w 2011 r. przedłożone (wniosek nr 83) ministrowi pracy i polityki społecznej w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku 1 część A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

Metoda oznaczania styrenu w powietrzu środowiska pracy jest zawarta w normie PN-86/Z-04152.02.

tekstylnych, 1 osoba przy produkcji chemikaliów, 8 osób przy produkcji gotowych wyrobów metalowych, 3 osoby w trakcie wykonywania specjalistycznych robót budowlanych oraz 2 osoby zatrudnione w handlu hurtowym (GIS 2010).

W latach 2001-2010 w związku z narażeniem na styren zarejestrowano sześć przypadków chorób zawodowych: dwa przypadki zatrucia, trzy – choroby skóry oraz jeden przypadek przewlekłego zanikowego alergicznego nieżyty nosa, gardła lub krtani wywołany działaniem drażniącym styrenu.

Działanie toksyczne styrenu u ludzi manifestuje się podrażnieniem: oczu, śluzówki nosa i gardła, a także zaburzeniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w postaci zmian neurobehawioralnych oraz upośledzenia funkcji narządu wzroku i narządu słuchu. U pracowników przewlekłe narażonych na styren opisano również zmiany: hematologiczne, czynnościowe wątroby, endokryjne i immunologiczne.

Styren nie spełnia kryteriów klasyfikacji ustalonych dla toksyczności ostrej po podaniu drogą pokarmową, inhalacyjną lub dermalną w Unii Europejskiej.

Styren wykazuje działanie genotoksyczne, wyrażone zmianami klastogennymi i aberracjami chromoso-

mowymi w wyniku tworzenia adduktów z DNA przez jego tlenek. Według IARC nie ma wystarczającego dowodu na rakotwórcze działanie styrenu na ludzi, natomiast istnieje ograniczony dowód takiego działania u zwierząt (grupa 2B). Nie wykazano również embriotoksycznego, fetotoksycznego i teratogennego działania styrenu, natomiast istnieje możliwość szkodliwego działania styrenu na gonady męskie i na rozwój potomstwa w okresie postnatalnym.

Podstawą do obliczenia wartości NDS dla styrenu były wyniki badań epidemiologicznych. Za skutki krytyczne przyjęto drażniące działanie tego związku oraz zaburzenia ze strony OUN. Zaproponowano pozostawienie obowiązującej w Polsce wartości NDS styrenu na poziomie 50 mg/m<sup>3</sup> oraz zmniejszenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) do 100 mg/m<sup>3</sup>. Ponadto zaproponowano przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla sumy stężeń kwasu migdałowego (MA) i kwasu fenyloglioksalowego (PGA) w moczu pobranym pod koniec zmiany roboczej na poziomie 235 mg/g kreatyniny. Normatyw oznakowano literą „I” informującą, że jest to substancja o działaniu drażniącym.

### Summary

Styrene monomer is a colorless to yellow oily liquid with a sweet, sharp odor at concentrations on the order of 426 mg/m<sup>3</sup>. Styrene has been produced by catalytic dehydrogenation of ethyl benzene. This compound is manufactured on a large scale. It has been widely used in the manufacture of polystyrene plastics, protective coatings, styrenated polyesters, copolymer resins with acrylonitrile and butadiene, and as a chemical intermediate. In Poland in 2010 the number of workers exposed to styrene at concentration above MAC value (50 mg/m<sup>3</sup>) was 480. In 2001 to 2010 six cases of professional diseases caused by styrene was noted.

Results of animal studies revealed that styrene is a chemical of relatively low toxicity. In humans occupationally exposed to styrene an irritating effect to the eyes, both nose and throat mucosa, and central nervous system (CNS) disturbances (neurobehavioral, impairment of colour vision and hearing) were

observed. Also, this chemical was caused hematological, hepatotoxic, andocrine, and immunological changes.

Styrene exerts genotoxic effects causing an increase of single-strand breaks of DNA and chromosomal aberrations. There is inadequate evidence in humans and limited evidence in experimental animals for the carcinogenicity of styrene. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified styrene to Group 2B. Styrene has shown neither embryotoxic, fetotoxic, and teratogenic effects.

The recommended maximum admissible concentration (MAC) for styrene of 50 mg/m<sup>3</sup> is based on the irritating effect and CNS disturbances in workers professionally exposed to this chemical. STEL value at 100 mg/m<sup>3</sup>, and “I” (irritating) notation has been proposed. Moreover, BEI value for sum of mandelic acid and phenylglyoxylic acid at level of 235 mg/g creatinine is recommended.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka styrenu (IUCLID 2000; ACGIH 2001):

– wzór sumaryczny C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>

– wzór strukturalny C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> – CH = CH<sub>2</sub>  
 – nazwa chemiczna winylobenzen  
 – nazwa CAS ethenylbenzene  
 – numer CAS 100-42-5  
 – numer indeksowy 601-026-00-0

– numer WE – numer RTECS – synonimy:	202-851-5 WL3675000 cinnamen; cin- namenol; cinna- mol; etenyloben- zen; fenyloetylen; fenetylen; fenyle- ten; stirol; sty- reen; styren; sty- rol; styrolen; sty- ron; styropol; sty- ropor; UN 2055.	Klasyfikację styrenu, zgodnie ze zharmonizo- waną klasyfikacją oraz oznakowaniem substancji stwarzających zagrożenie wg tabeli 3.1. załączni- ka VI do rozporządzenia Parlamentu Europej- skiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowa- nia i pakowania substancji i mieszanin, zmienia- jącego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.), zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.
--	---	---

**Tabela 1.**

**Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie styrenu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008**

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
601-026-00-0	styrene	202-851-5	100-42-5	Flam. Liq.3 Acute Tox. 4 (*) Eye Irrit. 2 Skin Irrit. 2	H226 H332 H319 H315	GHS02 GHS07 Wng	H226 H332 H319 H315	–	D

Objaśnienia:

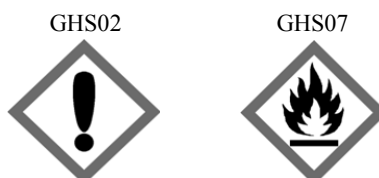
- Flam. Liq. 3 – substancja ciekła, łatwopalna, kategoria 3.
- Acute Tox. 4 (\*) – toksyczność ostra, kategoria 4.
- Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria 2.
- Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę
- H226 – łatwopalna ciecz i pary
- H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania
- H319 - działa drażniąco na oczy
- H315 – działa drażniąco na skórę

(\*)Jeżeli w części 3. załącznika VI do rozporządzenia (WE) nr 1272/2008 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin (\*) jest zawarta pozycja, która zawiera zharmonizowaną klasyfikację i zharmonizowane oznakowanie danej substancji, to substancję tę należy zaklasyfikować zgodnie z tą pozycją, natomiast ust. 1 i 2 nie mają zastosowania w odniesieniu do kategorii zagrożenia, których dotyczy ta pozycja.

U w a g a D :

Niektóre substancje, które są skłonne do samorzutnej polimeryzacji lub rozkładu, są wprowadzane do obrotu w stabilizowanej postaci. Jest to postać, w jakiej są one wymienione w części 3.

Jednakże takie substancje są czasem wprowadzane do obrotu w postaci niestabilizowanej. W tym przypadku dostawca musi podać na etykiecie nazwę substancji, a następnie wyraz „niestabilizowany”.



**Rys. 1.** Kody hasła ostrzegawczego: „Uwaga”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Styren, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 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. WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze

zm.), został zaklasyfikowany jako: łatwopalny, szkodliwy i drażniący oraz oznakowany: Xn – substancja szkodliwa, R20 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, Xi – substancja drażniąca, R36/38 – działa drażniąco na oczy i skórę; R10 – substancja łatwopalna.

Klasyfikacja roztworów styrenu w zależności od jego stężenia przedstawia się następująco:

$C \geq 12,5\%$  Xn; R20  
Xi; R36/38.

## Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne styrenu (IUCALD 2000; ACGH 2001):

- wygląd i zapach palna, lepka ciecz o barwie od bezbarwnej do żółtawej, o przenikliwym, słodkim zapachu
- próg zapachu  $0,2 \div 1,36 \text{ mg/m}^3$
- masa cząsteczkowa 104,16
- temperatura topnienia  $-30,6 \text{ }^\circ\text{C}$
- temperatura wrzenia  $145,2 \text{ }^\circ\text{C}$  (1013 hPa);  $33,6 \text{ }^\circ\text{C}$  (13,3 hPa)
- temperatura zapłonu  $31 \text{ }^\circ\text{C}$  (metoda tygła zamkniętego)
- temperatura samozapłonu  $490 \text{ }^\circ\text{C}$
- granice stężeń wybuchowych górna –  $6,1\%$  obj.; dolna –  $1,1\%$  obj.
- ciężar właściwy  $0,9069$  (w temp.  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ )
- gęstość par (powietrze = 1)  $3,6$
- prężność par  $3,4 \text{ hPa}$  (w temp.  $10 \text{ }^\circ\text{C}$ );  $6,0 \text{ hPa}$  (w temp.  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ );  $33,0 \text{ hPa}$  (w temp.  $50 \text{ }^\circ\text{C}$ );  $53,0 \text{ hPa}$  (w temp.  $60 \text{ }^\circ\text{C}$ );  $360,0 \text{ hPa}$  (w temp.  $110 \text{ }^\circ\text{C}$ )
- rozpuszczalność słabo rozpuszczalny w wodzie ( $30 \text{ mg}/100 \text{ ml}$  w temp.  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ ), rozpuszczalny w etanolu, eterze etylowym i acetonie; dobrze rozpuszczalny w benzenie i eterze naftowym

- log Kow (oktanol-woda) 2,95
- stabilność łatwo polimeryzuje w temperaturze pokojowej przy dostępie tlenu, utlenia się na świetle i przy dostępie powietrza; należy ją przechowywać w atmosferze gazu obojętnego lub z dodatkiem inhibitorów (4-tertbutylopirokatechol)
- współczynniki przeliczeniowe:  $1 \text{ ppm} \approx 4,26 \text{ mg/m}^3$  (w temp.  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ; 1013 hPa);  $1 \text{ mg/m}^3 \approx 0,23 \text{ ppm}$ .

## Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Styren odkryto w 1831 r. jako produkt destylacji balsamu styraxowego. Ponad 70 lat związek ten był produkowany z oleju surowego lub skropionego gazu ziemnego (*Anttinen-Klemetti* i in. 2006). Obecnie styren jest otrzymywany na drodze katalitycznego odwodornienia etylobenzenu.

W 1993 r. globalna produkcja styrenu wynosiła 16,5 mln t, a w 2000 r. produkcja ta wzrosła o 50%. W 2002 r. największe zużycie styrenu w państwach europejskich zarejestrowano: we Włoszech (22%), w Niemczech, Wielkiej Brytanii, Irlandii, Hiszpanii, Portugalii (po 16%), Francji (15%), w państwach skandynawskich (7%) oraz w państwach Beneluksu (4%). W przeliczeniu na masę wyrażoną w tysiącach ton wynosiło to odpowiednio: 116; 86; 82,1; 37,8 oraz 22,2. Około 67% otrzymanego styrenu jest stosowane do produkcji polistyrenu. Kolejne 8% styrenu jest przeznaczone do produkcji kauczuku (żywicy) butadienowo-styrenowego, z którego otrzymuje się odpowiednie lateksy. Typowa żywica zawiera  $\approx 40\%$  wag. styrenu. Obecnie opisano żywice zawierające  $25 \div 30\%$  wag. styrenu. Styren jest powszechnie stosowany do produkcji: powłok ochronnych, żywic kopolimerowych z akrylonitrylem i tworzyw sztucznych wzmocnionych, np. włóknem szklanym. Stosuje się go także w skutnictwie oraz jako półprodukt chemiczny (*Anttinen-Klemetti* i in. 2006).

Największe narażenia na styren występują podczas prac natryskowych, przy produkcji: tworzyw sztucznych wzmocnionych włóknem szkla-

nym oraz łodzi, pojazdów i stacjonarnych kontenerów. Stężenie styrenu w wymienionym gałęziach przemysłu mieściło się w zakresie  $4,3 \div 624 \text{ mg/m}^3$  (średnio  $163 \text{ mg/m}^3$ ), (Checkoway i in. 1994) lub  $277 \div 371 \text{ mg/m}^3$  (Sullivan 2003). W zakładach szklarskich podczas laminowania na zewnątrz łodzi i wewnątrz łodzi stężenie styrenu wynosiło odpowiednio  $12,8 \div 1070 \text{ mg/m}^3$  i  $596 \div 2556 \text{ mg/m}^3$  (Triebig i in. 1989). Należy podkreślić, że w państwach europejskich wielkość narażenia na styren w przemyśle tworzyw sztucznych wzmocnionych na przestrzeni lat uległa istotnemu zmniejszeniu. O ile w latach 70. i na początku lat 80. ubiegłego stulecia średnie stężenia styrenu w strefie oddychania pracowników obsługujących otwarte formy do tworzyw sztucznych sięgały do  $650 \text{ mg/m}^3$ , to w latach 90. mieściły się w zakresie  $50 \div 250 \text{ mg/m}^3$  (Vodicka i in. 2004). W przemyśle duńskim średnie stężenie tego związku zmniejszyło się z  $714 \text{ mg/m}^3$  na początku lat 1955-1970 do  $172 \text{ mg/m}^3$  w końcu lat 1981-1988 (Jensen i in. 1990). W latach 1966-1990 średni spadek stężenia styrenu w powietrzu wynosił 5,3% rocznie, podczas gdy po 1990 r. tylko 0,4%. Największe narażenia na styren obserwowano w Europie Południowej, a najmniejsze w Europie Północnej i Centralnej (van Rooij i in. 2008).

Oprócz styrenu na wymienionych wcześniej stanowiskach pracy stwierdzano również obecność innych rozpuszczalników organicznych, w tym acetonu w 90% próbek powietrza (średnie stężenie  $131 \text{ mg/m}^3$ ), dichlorometanu w 8,2% próbek ( $51 \text{ mg/m}^3$ ), ksylenu w 5,9% próbek ( $49 \text{ mg/m}^3$ ) i toluenu w 4,6% próbek ( $113 \text{ mg/m}^3$ ), (Jensen i in. 1990).

W procesie polimeryzacji styrenu stężenia tego związku w powietrzu nie przekraczały  $43 \text{ mg/m}^3$  (Wolf i in. 1978). Również podczas kopolimeryzacji styrenu z butadienem maksymalne stężenia

styrenu w powietrzu w zakresie  $0,03 \div 86,6 \text{ mg/m}^3$  wykazano tylko w 62% próbkach powietrza pobranych na stanowiskach pracy (Anttinen-Klemetti i in. 2006).

Według danych Głównej Inspekcji Sanitarnej w 2007 r. w Polsce były zatrudnione 323 osoby w narażeniu na styren powyżej wartości NDS ( $50 \text{ mg/m}^3$ ). Osoby te pracowały w następujących działach PKD: 25. w produkcji wyrobów gumowych i z tworzyw sztucznych (186 osób), 35. w produkcji pozostałego sprzętu transportowego (55 osób), 26. w produkcji wyrobów niemetalicznych (51 osób) oraz 34., 36., 45. w produkcji sprzętu transportowego i produkcji gdzie indziej niesklasyfikowanej, a także w budownictwie (31 osób).

W 2010 r. liczba osób zawodowo narażonych na styren powyżej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) wzrosła do 480, w tym 203 osoby pracowały przy produkcji wyrobów gumowych i tworzyw sztucznych, 115 osób przy produkcji pojazdów samochodowych, 143 osoby przy produkcji pozostałego sprzętu transportowego, 8 osób przy produkcji gotowych wyrobów metalowych, 5 osób przy produkcji włókien tekstylnych, 1 osoba przy produkcji chemikaliów, 3 osoby w trakcie wykonywania specjalistycznych robót budowlanych oraz 2 osoby zatrudnione w handlu hurtowym (GIS 2010).

W latach 2001-2010 w związku z narażeniem na styren zarejestrowano 6 przypadków chorób zawodowych: 2 przypadki zatrucia, 3 – choroby skór oraz 1 przypadek przewlekłego zanikowego alergicznego nieżytu nosa, gardła lub krtani wywołany działaniem drażniącym styrenu (dane IMP).

Styren o stężeniach  $0,09 \div 2,35 \mu\text{g/m}^3$  występuje również jako zanieczyszczenie w powietrzu atmosferycznym (Miller i in. 1994).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Zatrucie ostre

Ostre działanie styrenu u ludzi manifestuje się: podrażnieniem oczu, błon śluzowych nosa i gardła, nudnościami, uczuciem dyskomfortu oraz zaburzeniami koordynacji ruchowej i równowagi ciała.

U dziewięciu zdrowych ochotników narażonych na pary styrenu śledzono zmiany miejscowe i zabu-

żenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Trzy osoby narażano na styren o stężeniu  $217 \text{ mg/m}^3$  przez 1 h, 6 osób na  $422 \text{ mg/m}^3$  przez 7 h z 30-minutową przerwą w połowie narażenia, 1 osobę na  $498 \text{ mg/m}^3$  przez 2 h, 3 osoby na  $920 \text{ mg/m}^3$  przez 1 h oraz 5 osób na  $1602 \text{ mg/m}^3$  przez 1 h. U trzech osób narażonych na związek o najmniejszym stężeniu ( $217 \text{ mg/m}^3$ ) przez 1 h nie obserwowano żadnych objawów działania tok-

sycznego związku. U trzech spośród sześciu ochotników narażonych na związek o większym stężeniu styrenu ( $422 \text{ mg/m}^3$ ) przez 25 min doszło do podrażnienia oczu i gardła. U pięciu ochotników narażonych na styren o stężeniu  $1602 \text{ mg/m}^3$  przez 1 h wystąpiło podrażnienie błony śluzowej nosa. Tego rodzaju zmiany obserwowano u jednej osoby po 20-minutowym narażeniu o mniejszym stężeniu ( $920 \text{ mg/m}^3$ ). Ponadto po 25 min narażenia na styren o największym stężeniu ( $1602 \text{ mg/m}^3$ ) u wszystkich pięciu ochotników wystąpiły nudności, dyskomfort i nieprawidłowy wynik testu Romberga wskazujący na zaburzenia czynności mózdzku. U ochotników nie obserwowano zaburzeń koordynacji ruchowej i równowagi po 1 h narażeniu na styren o stężeniu  $920 \text{ mg/m}^3$  lub mniejszym. Wartości NOAEL dla działania drażniącego i działania depresyjnego styrenu na OUN określono odpowiednio na poziomie  $217$  i  $920 \text{ mg/m}^3$  (Stewart i in. 1968).

W innym badaniu u 12 mężczyzn narażonych zawodowo na styren i 10 osób nienarażonych oceniono objawy neuropsychiatryczne (kwestionariusz) i czas reakcji przed i po narażeniu. Średnie stężenie styrenu (8-h TWA) w strefie oddychania wynosiło  $43 \pm 28 \text{ mg/m}^3$  na zmianie rannej i  $54 \pm 37 \text{ mg/m}^3$  na zmianie popołudniowej. Nie obserwowano różnic w zakresie ocenianych objawów i czasu reakcji między zmianą ranną i popołudniową oraz między osobami narażonymi na styren i z grupy kontrolnej. Określono wartość NOAEL na poziomie  $55 \text{ mg/m}^3$  (Edling, Ekberg 1985).

W grupie młodych ochotników (56 mężczyzn) oceniono działanie drażniące i reakcje psychologiczne w warunkach jednorazowego narażenia na styren. Stężenia tego związku wynosiły  $0,0 \text{ mg/m}^3$  przez 4 h (16 osób),  $85 \text{ mg/m}^3$  przez 3 h (16 osób) lub  $2,1 \text{ mg/m}^3$  przez 50 min, a następnie  $170 \text{ mg/m}^3$  przez 30 min (stężenie pikowe) w okresie narażenia trwającego 4 h (24 osoby). Osoby badane same dokonywały oceny: podrażnienia, zapachu i rozdrażnienia. U ochotników obserwowano nasilenie podrażnienia i rozdrażnienia wraz ze wzrostem

stężenia styrenu. Wartość NOAEL dla drażniącego działania styrenu określono na poziomie  $85 \text{ mg/m}^3$  (Seeber i in. 2002).

Ostre działanie toksyczne styrenu na OUN oceniano u 40 ochotników. W dwóch doświadczeniach badano wpływ narażenia przez 3 lub 4 h w różnych porach dnia na małe, stałe stężenia styrenu ( $2,1$  i  $85 \text{ mg/m}^3$ ), (16 ochotników) lub zmienne stężenie w zakresie stężeń  $2,1 \div 85 \text{ mg/m}^3$  (średnia ważona  $59,6 \text{ mg/m}^3$ ) przez 4 h (24 ochotników). Oceniano: reakcje proste, wybrane reakcje, koncentrację uwagi i objawy subiektywne. Nie stwierdzono negatywnych skutków działania styrenu w badanych parametrach związanych z narażeniem (Seeber i in. 2004).

W innym badaniu 45 ochotników (9 grup po 5 osób) narażano na styren o stałym stężeniu  $106$  lub  $213 \text{ mg/m}^3$  o zmiennym stężeniu ze średnią  $106 \text{ mg/m}^3$  i czterema wartościami chwilowymi  $213 \text{ mg/m}^3$  po 15 min, o zmiennym stężeniu ze średnią  $213 \text{ mg/m}^3$  i wartością maksymalną  $426 \text{ mg/m}^3$  oraz stałym stężeniu  $5 \text{ mg/m}^3$  (w grupie kontrolnej). Czas narażenia wynosił 6 h/dzień, co 14 dni, przez 10 tygodni. Ochotników, po każdym scenariuszu narażenia, poddawano ocenie za pomocą: testów sensorycznych (wzrokowych i słuchowych) oraz neuropsychologicznych (m.in. czas reakcji prostych, dopasowanie symboli cyfr, poziom pamięci roboczej), a także samoocenie (nastroj i objawy subiektywne). Wykazano, że różne scenariusze narażenia na styren, w tym jego stężenia maksymalne, nie miały istotnego wpływu na oceniane czynności OUN (Ska i in. 2003).

## Zatrucie przewlekłe. Badania epidemiologiczne

Przeprowadzono wiele badań kohortowych nad skutkami zdrowotnymi narażenia na styren w warunkach przemysłowych (tab. 2).

**Tabela 2.**

**Nienowotworowe skutki zdrowotne narażenia zawodowego na styren**

Liczba badanych/płeć	Narażenie, $\text{mg/m}^3$	Okres narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
13 920 M		1943-1979	umieralność ogólna SMR = 0,81; na miażdżycę naczyń wieńcowych SMR = 1,28	Matanoski, Schwartz 1987
15 908 M/K		1948-1977	podwyższona umieralność na chorobę nadciśnieniową i choroby układu oddechowego	Wong i in. 1994

cd. tab. 2.

Liczba badanych/płec	Narażenie, mg/m <sup>3</sup>	Okres narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
5 204 M		1959-1978	umieralność ogólna, SMR: 1,09; CI: 1,02 ÷ 1,17; na choroby układu oddechowego SMR: 2,54; CI: 1,31 ÷ 4,44	<i>Ruder</i> i in. 2004
36 610 M		1970-1990	umieralność na choroby neurodegeneracyjne MRR: 1,8; CI: 0,9 ÷ 3,8	<i>Kolstad</i> i in. 1995
32 802 M		1945-1991	istotny, dodatni trend umieralności na zapalenie nerek i zespół nerczycowy wraz z wielkością narażenia	<i>Welp</i> i in. 1996
498 M	0,87-1,30 ≥ 1,30	1943-1984	choroba wieńcowa serca RR: 2,95; CI: 1,02 ÷ 8,57 RR: 4,30; CI: 1,56 ÷ 11,84	<i>Matanoski, Tao</i> 2003

Objaśnienia:

SMR – standaryzowany współczynnik umieralności; MRR – wskaźnik umieralności; RR – względne ryzyko zgonu.

W populacji liczącej 13 920 mężczyzn zatrudnionych przez co najmniej 12 miesięcy w ośmiu zakładach produkujących gumę styrenowo-butadienową w USA i Kanadzie, w latach 1943-1979, oceniono umieralność ogólną i specyficzną, wyrażoną wartościami standaryzowanych współczynników umieralności (SMR). Nie wykazano zwiększonej umieralności z wszystkich przyczyn w badanej populacji (SMR = 0,81), a jedynie zgony z powodu miażdżycy naczyń wieńcowych serca u Afroamerykanów miały wskaźnik SMR znamienne podwyższony (1,28). Miejsce zatrudnienia i status socjoekonomiczny badanych osób nie miały istotnego wpływu na umieralność w badanej populacji (*Matanoski, Schwartz* 1987).

W kohorcie liczącej 15 908 pracowników obójga płci, zatrudnionych przez co najmniej 6 miesięcy w 30 zakładach produkujących tworzywa sztuczne wzmocnione włóknem szklanym w latach 1948-1977 i narażonych na styren, oceniono przyczyny umieralności specyficznej. Nie wykazano istotnego wzrostu umieralności z przyczyn swoistych (*Wong* 1990). Uaktualnione badanie tej samej kohorty do 1989 r. wykazało 1628 zgonów ogółem. Umieralność z wszystkich przyczyn: choroby naciśnieniowej, nienowotworowych chorób układu oddechowego, wypadków z udziałem pojazdów mechanicznych oraz zabójstw była podwyższona. Nie wykazano zależności między umieralnością i czasem trwania narażenia na styren lub wielkością narażenia skumulowanego. Zwiększoną umieralność wykazano u robotników z krótkim stażem pracy (6 miesięcy) i bardzo małym narażeniem skumulowanym na styren (< 43 mg/m<sup>3</sup> · lata).

W opinii autorów pracy było to spowodowane niskim poziomem socjoekonomicznym, paleniem tytoniu i stylem życia charakterystycznym dla pracowników zatrudnianych czasowo (*Wong* i in. 1994).

W innym badaniu obejmującym 5204 robotników z dwóch zakładów szkodliwych, narażonych na styren w latach 1959-1978, odnotowano łącznie 860 zgonów. Wskaźnik SMR dla umieralności ogólnej wynosił 1,09 z 95-procentowym przedziałem ufności CI: 1,02 ÷ 1,17, dla chorób nienowotworowych układu oddechowego – 2,54; CI: 1,31-4,44. Autorzy pracy wyniki te uznali za trudne do interpretacji (*Ruder* i in. 2004).

W grupie 36 610 robotników narażonych na styren i zatrudnionych w duńskim przemyśle tworzyw sztucznych stwierdzono 3031 zgonów ogółem w latach 1970-1990. W grupie tej wykazano podwyższony wskaźnik umieralności (MRR) na choroby neurodegeneracyjne (stwardnienie rozsiane, parkinsonizm i choroby neuronów ruchowych), których wskaźnik MRR wynosił 1,8; 95-procentowy przedział ufności CI: 0,9 ÷ 3,8 (*Kolstad* i in. 1995).

W kohorcie liczącej 32 802 osób zatrudnionych przy produkcji tworzyw sztucznych wzmocnionych, narażonych na styren w latach 1945-1991, oceniono umieralność na nienowotworowe choroby układu moczopłciowego. Trend ogólnej umieralności na te choroby (20 przypadków) był związany ze średnim narażeniem na styren ( $p = 0,05$ ). Słabszy, wzrastający trend umieralności wykazano w zależności od czasu pierwszego narażenia i narażenia skumulowanego. Nie stwierdzono zależno-

ści między umieralnością i całkowitym czasem trwania narażenia. Wykazano również istotny wzrost trendu umieralności na zapalenie nerek i zespół nerczycowy (5 przypadków) wraz z rosnącym średnim narażeniem na styren ( $p = 0,03$ ). Nie wykazano takiej zależności od czasu trwania narażenia czy narażenia skumulowanego (Welp i in. 1996).

U osób narażonych na styren zwrócono uwagę na umieralność z powodu choroby niedokrwiennej serca. Badaniami objęto 498 przypadków zgonów na chorobę niedokrwinną serca i 997 robotników mężczyzn (próbę losową) zatrudnionych w dwóch amerykańskich zakładach produkujących gumę styrenowo-butadienową w latach 1943-1984. Wykazano, że względne zagrożenie zgonem z powodu ostrej postaci choroby wieńcowej wśród czynnych robotników z dwuletnim lub z ponad dwuletnim zatrudnieniem wynosiło odpowiednio: 2,95 (95% CI: 1,02 ÷ 8,57), gdy stężenie styrenu w powietrzu wynosiło  $0,87 \div 1,30 \text{ mg/m}^3$  oraz 4,30 (95% CI: 1,56 ÷ 11,84) przy stężeniu styrenu  $\geq 1,30 \text{ mg/m}^3$  (Matanoski, Tao 2003). Wyniki te nie zostały potwierdzone w badaniach grupy 16 579 mężczyzn zatrudnionych przy produkcji gumy syntetycznej w podobnych warunkach narażenia na styren (Dellzell i in. 2005).

### Zaburzenia układu nerwowego

Styren może również wywierać neurotoksyczne działanie na obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy (OUN). U 11 laminatorów w wieku 22 ÷ 61 lat (średnia 40 lat), zatrudnionych w zakładzie szkodliwym średnio przez 5 lat (0,5 ÷ 9 lat) oceniono zmiany czynnościowe w ośrodkowym oraz obwodowym i autonomicznym układzie nerwowym. Uzyskane wyniki porównano z danymi z grupy kontrolnej złożonej z osób w tym samym wieku, tej samej płci, bez czynników zakłócających i narażenia na styren. Wielkość narażenia na styren wyrażona stężeniem kwasu fenyloglioksalowego (PGA) w moczu wynosiła średnio 169 (31 ÷ 419) mg/g kreatyniny, co odpowiadało stężeniu styrenu w powietrzu na poziomie  $94 \text{ mg/m}^3$ . U osób narażonych stwierdzono jedynie upośledzenie przewodzenia bodźców we włóknach czuciowych nerwów obwodowych oraz zaburzenia elektrokardiograficzne wskazujące na wpływ styrenu na autonomiczny układ nerwowy. Nie obserwowano zmian w latencji mózgowych potencjałów wywoławczych, szybkości przewodzenia bodźców w obwodowych nerwach ruchowych oraz w częstości akcji serca (Murata i in. 1991).

W grupie 50 robotników narażonych na styren oraz u 50 osób z grup kontrolnych, dobranych pod względem: płci, wieku i poziomu inteligencji, wykonano baterię testów neuropsychologicznych. Miarą wielkości narażenia było stężenie kwasu migdałowego (MA) i kwasu fenyloglioksalowego w moczu. Obserwowano zaburzone umiejętności uczenia się (*verbal learning skills*) u robotników, u których sumaryczne stężenie metabolitów przekraczało 150 mmol/mol kreatyniny, co odpowiadało stężeniu styrenu w powietrzu powyżej  $107 \text{ mg/m}^3$ . Pamięć logiczna i zdolności wzrokowo-twórcze (*visuo-constructive*) były istotnie zaburzone, gdy stężenia obu metabolitów w moczu wynosiły powyżej 300 mmol/mol kreatyniny (stężenie styrenu w powietrzu powyżej  $214 \text{ mg/m}^3$ ), (Mutti i in. 1984).

W badaniu przekrojowym oceniono grupę 36 pracowników z 2 zakładów szkodliwych o stażu pracy od roku do 16 lat (mediana 7 lat) oraz dwie grupy kontrolne (20 mężczyzn nienarażonych na substancje neurotoksyczne oraz 23 mężczyzn dobranych pod względem: płci, wieku, statusu socjoekonomicznego i inteligencji). Wielkość narażenia na styren w procesie laminowania wynosiła  $12,8 \div 1070 \text{ mg/m}^3$  (mediana  $77 \text{ mg/m}^3$ ), podczas gdy we wnętrzu łodzi sięgała  $596 \div 2556 \text{ mg/m}^3$ . Na końcu zmiany roboczej stężenie styrenu we krwi narażonych robotników wynosiło  $50 \div 4820 \text{ } \mu\text{g/l}$  (mediana  $390 \text{ } \mu\text{g/l}$ ). Stężenie kwasu migdałowego w moczu wynosiło  $10 \div 3640 \text{ mg/l}$  (mediana  $210 \text{ mg/l}$ ), natomiast kwasu fenyloglioksalowego  $10 \div 870 \text{ mg/l}$  (mediana  $190 \text{ mg/l}$ ). W badaniach klinicznych nie stwierdzono objawów podmiotowych i przedmiotowych neuropatii obwodowej i encefalopatii. Skargi pracowników związane z narażeniem dotyczyły odwracalnego podrażnienia oczu, gdy stężenie styrenu w powietrzu wynosiły  $\geq 852 \text{ mg/m}^3$ . W testach neurobehawioralnych nie wykazano istotnych różnic między osobami narażonymi i w grupie kontrolnej oraz w grupie narażonej przed rozpoczęciem pracy i po jej zakończeniu. Autorzy pracy doszli do wniosku, że styren o stężeniach nieprzekraczających  $426 \text{ mg/m}^3$  nie wywołuje ostrych i przewlekłych zaburzeń ze strony OUN (Triebig i in. 1989).

Metaanaliza wyników badań behawioralnych u ludzi wykazała statystycznie istotną, dodatnią korelację między narażeniem skumulowanym na styren oraz wynikami testu wyboru czasu reakcji (*choice reaction time*, CRT) oraz wskaźnikiem pomieszenia barw (*color confusion index*, CCI).



Stwierdzono, że narażenie na styren o stężeniu  $86 \text{ mg/m}^3$  przez 8 lat powoduje 6,5-procentowe wydłużenie CRT, co ma istotne znaczenie dla wzrostu prawdopodobieństwa wypadków komunikacyjnych. Podobną zależność wykazano w stosunku do wskaźnika CCI. Stwierdzono także, że obserwowane zmiany behawioralne mają charakter odwracalny, chociaż utrzymywały się przez pewien czas po przerwaniu narażenia (*Benignus* i in. 2005).

W badaniu przekrojowym, przeprowadzonym w zakładzie szklarskim, oceniono 27 osób aktualnie (1992 r.) narażonych na styren o średnim stężeniu  $148 \text{ mg/m}^3$  oraz 90 osób narażonych w latach 1982-1989 na ten związek o średnim stężeniu  $157 \text{ mg/m}^3$ . Odpowiednio dobrana grupa kontrolna liczyła 64 osoby. W badaniu ankietowym w obu grupach narażonych zgłaszano takie dolegliwości, jak: rozdrażnienie, zmęczenie wieczorem, bóle głowy, brak tolerancji na alkohol, upośledzenie pamięci i węchu, podczas gdy w wywiadzie chorobowym zgłaszano: zmęczenie wieczorem i zaburzenia snu (osoby aktualnie narażone) oraz upośledzenie węchu (osoby narażone w przeszłości). Rodzaj i częstość zgłaszanych dolegliwości przez osoby narażone na styren były znamienne większe niż w grupie kontrolnej oraz u osób aktualnie narażonych w porównaniu do osób narażonych w przeszłości. Wyniki testów symboli cyfr i koncentracji uwagi były gorsze w porównaniu z grupą kontrolną. Większość objawów subiektywnych miała charakter odwracalny, chociaż niektóre z nich utrzymywały się po zakończeniu narażenia. Również zaburzenia wzrokowo-ruchowe i upośledzenie szybkości postrzegania wydawały się utrzymywać po przerwaniu narażenia. Wykazano, że narażenie skumulowane jest najlepszym wskaźnikiem pogarszania się wydolności wzrokowo-ruchowej i szybkości percepcji wzrokowej. Ponadto zaobserwowano, że aktywność mikrosomalnej hydrolazy epoksydowej (mEH) może modulować neurotoksyczne działanie styrenu. Wyniki tej pracy wskazują, że narażenie na styren o stężeniu  $155 \text{ mg/m}^3$  przez mniej niż 10 lat może prowadzić do utrzymujących się zmian neurotoksycznych (*Viaene* i in. 2001).

W trzech podgrupach liczących 213 laminatorów i szklarzy łącznie, narażonych na styren o zróżnicowanym stężeniu (stężenia MA+PGA w moczu w grupach o małym, średnim i dużym narażeniu wynosiły odpowiednio: 52,9; 230 i 928 mg/g kreatyniny) przez średnio 6 lat oceniono objawy:

podmiotowe, funkcje poznawcze i psychomotoryczne. Wykazano, że dolegliwości subiektywne nie były związane z narażeniem. Zarówno funkcje poznawcze, jak i psychomotoryczne nie zależały od wielkości narażenia. Stwierdzono, że aktualne narażenie na styren o stężeniu  $170 \text{ mg/m}^3$  oraz przewlekłe narażenie na ten związek o stężeniu około  $115 \text{ mg/m}^3$  przez 15 lat nie prowadziło do zaburzeń poznawczych i psychomotorycznych u osób narażonych. Jedyne zmiany typu dawka-odpowiedź odnotowano w teście Bentona pamięci wzrokowej i teście sprawności palca dla narażenia przewlekłego, ale nie dla narażenia aktualnego (*Seeber* i in. 2009).

### **Zaburzenia narządu wzroku**

W kilku badaniach epidemiologicznych oceniono wpływ styrenu na czynność narządu wzroku. W grupie 81 pracowników, w tym 2 kobiet (wiek  $29 \pm 8$  lat), zatrudnionych w kilku zakładach tworzyw sztucznych wzmocnionych włóknem szklanym, oceniono czynność narządu wzroku. Stężenie styrenu w powietrzu mieściło się w zakresie  $6 \div 937 \text{ mg/m}^3$  (kwartyle 1 i 3 odpowiednio  $21$  i  $303 \text{ mg/m}^3$ ), stężenie kwasu migdałowego na końcu zmiany roboczej nie przekraczało  $1,9 \text{ mmol/mmol}$  kreatyniny. U osób narażonych wykazano istotnie dodatnią zależność między wielkością narażenia i upośledzeniem zdolności widzenia barw po uwzględnieniu czynników zakłócających (wiek i konsumpcja alkoholu). Wrażliwość widzenia kontrastu była odwrotnie zależna od stężenia kwasu migdałowego w moczu. Ponadto wykazano, że częstość występowania: niewyraźnego widzenia, łzawienia i podrażnienia oczu, była zależna od stężenia kwasu migdałowego na końcu zmiany roboczej. Wartości ilorazów szans (OR) dla tego rodzaju zaburzeń wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI) wynosiły odpowiednio: 6,47;  $1,43 \div 29,28$ ,  $4,73$ ;  $1,07 \div 20,87$  oraz  $5,50$ ;  $1,28 \div 23,67$  (*Campagna* i in. 1995).

W grupie 242 szklarzy, zatrudnionych przez 6 lat w warunkach zróżnicowanego narażenia na styren, określonego jako: małe, średnie i duże (aktualne stężenia MA + PGA w moczu na poziomie odpowiednio: 51, 229 i 977 mg/g kreatyniny) oraz w dwóch podgrupach pracowników (34 osoby) z małym i krótkim narażeniem (całocyciowa średnia ważona  $200 \text{ mg/g}$  kreatyniny, 6 lat) oraz (17 osób) z dużym i długim narażeniem ( $660 \text{ mg/g}$  kreatyniny, 15 lat) oceniono percepcję barw wyrażoną wskaźnikiem pomieszania barw (CCI) i wraz:

liwością na kontrast. W badaniach tych nie stwierdzono zaburzeń w zakresie widzenia barw i wrażliwości na kontrast (Seeber i in. 2009).

W celu oceny wpływu styrenu o małym stężeniu na zdolność odróżniania barw przebadano 105 mężczyzn narażonych na ten związek przez 6,2 lat oraz 117 osób z grup kontrolnych w tym samym wieku. Osoby narażone podzielono na trzy podgrupy w zależności od wielkości stężenia kwasu migdłowego w moczu ( $< 100$  mg/l;  $\geq 100 - < 200$  mg/l;  $\geq 200$  mg/kg). Zdolność odróżniania barw wyrażono wskaźnikiem CCI. Po uwzględnieniu czynników zakłócających wykazano istotne upośledzenie zdolności różnicowania barw zależne od stężenia kwasu migdłowego w moczu. Zaproponowano, że już po narażeniu na styren o małym stężeniu (MA w moczu w zakresie  $100 \div 200$  mg/l) może dochodzić do upośledzenia zdolności rozróżniania barw (Kishi i in. 2001). Wyniki te zostały potwierdzone w grupie 76 skutników (mężczyzn) i 102 osób nienarażonych. U osób narażonych stwierdzono wzrost wartości CCI w stosunku do osób z grup kontrolnych w warunkach aktualnego narażenia na styren o stężeniu  $43$  mg/m<sup>3</sup> lub w poprzednich 8 latach, gdy stężenia były powyżej  $213$  mg/m<sup>3</sup> (Gong i in. 2002). Stężenie styrenu w powietrzu na poziomie  $43$  mg/m<sup>3</sup> można przyjąć za wartość LOAEL.

W badaniu długofalowym, wykonanym w latach 1990-1992 u robotników zatrudnionych przy produkcji tworzyw sztucznych wzmocnionych, wykazano polepszenie zdolności widzenia barw (CV) oraz pogorszenie wrażliwości bliskiego kontrastu wzrokowego (CS). W 1999 r. ponownie przebadano 18 robotników z dobrą ostrością wzroku. Na podstawie oznaczeń stężenia kwasu migdłowego w moczu wykazano spadek narażenia na styren. Percepcja barw nie uległa istotnej zmianie między 1992 i 1999 r. Natomiast wartość wskaźnika CS uległa istotnemu zmniejszeniu w tym okresie. Wartości tego wskaźnika nie zależały od wielkości stężenia kwasu migdłowego w moczu, lecz wykazywały związek z górną wartością narażenia skumulowanego na styren (Castillo i in. 2001).

### **Zaburzenia narządu słuchu**

Ocena wpływu styrenu na czynność narządu słuchu była przedmiotem kilku badań epidemiologicznych. W kohorcie liczącej 299 robotników podzielonych na podgrupy o aktualnym małym narażeniu (MA + PGA  $51$  mg/g kreatyniny), średnim narażeniu ( $229$  mg/g kreatyniny) i dużym narażeniu ( $970$  mg/g kreatyniny) oraz w dwóch

dotychczasowych podgrupach o długim narażeniu na styren o dużym stężeniu i krótkim narażeniu na styren o małym stężeniu oceniono progi słyszalności i przejściowe wywoławcze emisje otoakustyczne. Analiza danych całej grupy narażonej nie wykazała zależności dawka-odpowiedź. W podgrupach narażonych na styren o dużym stężeniu ( $170 \div 213$  mg/m<sup>3</sup>) przez okres powyżej 10 lat stwierdzono podwyższenie progów słyszalności przy częstotliwości  $1,5$  kHz. W okresie przerwy w narażeniu, podczas urlopów, obserwowano cofanie się tych zmian przy częstotliwości około  $2$  kHz. W podgrupie narażonej na styren o stężeniu około  $130$  mg/m<sup>3</sup> przez okres ponad  $10 \div 26$  lat wykazano istotny wzrost ilorazu szans utraty słuchu o ponad  $25$  dBA w jednym uchu w zakresie częstotliwości  $3 \div 6$  kHz. Natomiast nie wykazano zmian w zakresie wywoławczych emisji otoakustycznych (Triebing i in. 2009).

W grupie 51 pracowników narażonych na styren ( $38 \pm 24$  mg/m<sup>3</sup>) oraz u 50 osób nienarażonych (grupa kontrolna) wykonano audiometrię czysto tonową ( $0,125 \div 8$  kHz) oraz testy czasowego przetwarzania bodźców dźwiękowych: przerwy w hałasie, wzoru częstotliwości, wzoru czasu trwania. Wykazano istotne różnice między grupami w zakresie progów słyszalności dla obu uszu. Obserwowano również zależność między narażeniem na styren i zaburzeniami ośrodkowej części narządu słuchu, wyrażonymi upośledzeniem przetwarzania bodźców dźwiękowych (Zamysłowska-Szmytke i in. 2009).

Ototoksyczne działanie styrenu w warunkach narażenia zawodowego było również tematem prac przeglądowych (Lawton i in. 2006; Johnson 2007). W ocenie cytowanych autorów istniejące przedmiotowe dane są dwuznaczne. Nie wykazano wpływu styrenu o małych stężeniach na narząd słuch, natomiast istnieją sugestie co do związku przyczynowo-skutkowego między narażeniem na styren lub jego kombinację z hałasem i upośledzeniem narządu słuchu, które wymagają dalszych badań.

W grupie 252 mężczyzn (109 laminatorów i 143 osoby wykonujące inne prace), zatrudnionych w fińskim przemyśle szklarskim, wielkość narażenia na styren w strefie oddychania wynosiła odpowiednio  $116 \pm 119$  i  $17 \pm 33$  mg/m<sup>3</sup>. Łączne stężenie kwasu migdłowego i kwasu fenyloglioksalowego w moczu obu grup pracowników wynosiło odpowiednio  $1,4 \pm 3,4$  mmol/l i  $0,3 \pm 0,5$  mmol/l. Wartości te różniły się znamienne. W podgrupach

dobrych parametrach z obu grup pracowników (po 88 osób) oceniono stabilność postawy. U laminatorów stabilność postawy była znacznie gorsza niż w podgrupie odniesienia. Zaburzenia te obserwowano u młodych pracowników. Stwierdzono, że stabilność postawy ulega pogorszeniu wraz z wiekiem (Toppila i in. 2006).

### Zmiany w innych narządach i układach

W badaniach epidemiologicznych zwrócono również uwagę na hematotoksyczne i hepatotoksyczne działanie styrenu. W badaniu przekrojowym w grupie 221 robotników (w tym 15 ÷ 16% kobiet), zatrudnionych w przemyśle tworzyw sztucznych wzmocnionych i w grupie kontrolnej (104 osoby) oceniono zmiany hematologiczne we krwi obwodowej. Wiek badanych w obu grupach był podobny. Wielkość narażenia na styren u 39% badanych wynosiła  $4,3 \div 209 \text{ mg/m}^3$ , u 52,5% badanych  $213 \div 422 \text{ mg/m}^3$ , a u pozostałych  $\geq 426 \text{ mg/m}^3$ . Stężenie metabolitów styrenu w moczu (MA+PGA) mieściło się w zakresie  $15 \div 3740 \text{ mg/g}$  kreatyniny. U osób narażonych w porównaniu z grupą kontrolną obserwowano istotne zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny w krwinkach (MCHC) i liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz wzrost objętości krwinek (MCV) i liczby monocytów. Wartości MCHC istotnie spadały ze wzrostem stężenia metabolitów styrenu w moczu. Wyniki te były statystycznie istotne po ich standaryzacji na: wiek, płeć, palenie tytoniu, konsumpcję alkoholu, miejsce zamieszkania (wieś, miasto) i porę dnia pobierania krwi do badań (Stengel i in. 1990).

W dwóch niezależnych badaniach przekrojowych porównano aktywności aminotransferaz alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST), fosfatazy alkalicznej (AP),  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy (GGT) i stężenia bilirubiny w surowicy u 47 robotników zatrudnionych przy produkcji tworzyw sztucznych wzmocnionych włóknem szklanym, a także u 21 szkodników z odpowiednimi grupami kontrolnymi (14 i 26 osób). Stężenia styrenu w powietrzu wynosiły odpowiednio  $93 \pm 15$  i  $102,7 \pm 23 \text{ mg/m}^3$ , podczas gdy we krwi:  $0,20$  i  $0,13 \text{ mg/l}$ . Wraz ze wzrostem stężenia styrenu w powietrzu i we krwi obserwowano istotny, liniowy trend wzrostowy stężenia bilirubiny bezpośredniej i jej stosunku do bilirubiny całkowitej, co wskazuje na upośledzenie wątrobowego klirensu glukuronidu bilirubiny. Wykazano również liniową zależność między aktywnością ALT i AST oraz wielkością narażenia na styren. Wyniki te wskazują na umiarkowane uszkodzenie wątroby i

zaburzenie czynności tego narządu w zakresie klirensu bilirubiny, co wskazuje na cholestazę (Brodkin i in. 2001).

U 30 kobiet narażonych na styren o średnim stężeniu  $554 (277 \div 1278) \text{ mg/m}^3$  oraz u 30 kobiet nienarażonych, dobranych pod względem wieku, oceniono czynności neuroendokrynne. Zakres badań obejmował: poziomy prolaktyny (PRL), ludzkiego hormonu wzrostu (HGH), tyreotropiny (TSH), foliotropiny (FSH) i luteotropiny (LH) w surowicy. Stwierdzono ponad dwukrotny wzrost PRL w stosunku do osób z grupy kontrolnej. Stężenia tego wskaźnika oraz TSH korelowały znamienne z poziomami MA+PGA w moczu. Stężenia HGH u kobiet narażonych na styren były również większe niż w grupie kontrolnej. Wyniki te wskazują na upośledzenie hamującego działania neuronów dopaminergicznych na czynność wydzielniczą przysadki mózgowej w warunkach narażenia na styren o stosunkowo dużym stężeniu (Mutti i in. 1984).

W grupie 38 szkodników narażonych na styren i u 123 osób nienarażonych (grupa kontrolna) oceniono stan tarczycy i jej czynność endokrynną. Stężenia styrenu w powietrzu nie przekraczały wartości dopuszczalnej ( $85 \text{ mg/m}^3$ ). Suma stężeń kwasu migałowego i kwasu fenylogliksalowego w moczu wynosiła  $400 \text{ mg/g}$  kreatyniny podczas rozpoczynania pracy oraz  $1040 \text{ mg/g}$  kreatyniny na końcu zmiany roboczej. Średni czas narażenia wynosił  $16,1 \pm 7,3$  lat. Zakres badań obejmował: ultrasonografię gruczołu tarczycowego, stężenie tyreotropiny (TSH) podstawowej i stymulowanej hormonem uwalniającym (TRH) w surowicy, wolną tyroksynę ( $T_4$ ), wolną trijodotyroninę ( $T_3$ ), antytyreoglobulinę, przeciwciała peroksydazy tyroidowej i kalcytoninę. Nie wykazano różnic między grupą narażoną na styren i grupą kontrolną w zakresie objętości tarczycy i jej guzkowatości, surowiczych przeciwciał tarczycowych i kalcytoniny. W grupie narażonej obserwowano dodatnią korelację między czasem trwania narażenia i objętością tarczycy. Po wyłączeniu osób ze zmianami guzkowatymi lub autoimmunologicznymi tarczycy stężenia:  $T_4$ ,  $T_3$  i TSH w surowicy nie różniły się w porównywanych grupach. W grupie narażonej wykazano dodatnią korelację między stężeniami kwasu migałowego i kwasu fenylogliksalowego w moczu oraz  $T_4$  lub  $T_4/T_3$ . Wyniki te wskazują, że narażenie na styren nie prowadzi do guzkowatości lub chorób autoimmunologicznych tarczycy, natomiast może interferować z obwodowym me-

tabolizmem hormonów tarczycy przez hamowanie przemiany  $T_4$  do  $T_3$  (Santini i in. 2008).

U wykonujących ręcznie laminowanie i rozpylanie 92 robotników narażonych na styren średnio przez 14 lat, a także u 19 nienarażonych osób z grupy kontrolnej wykonano badania immunologiczne. Średnie stężenie styrenu w powietrzu wynosiło  $139,5 \text{ mg/m}^3$ , podczas gdy we krwi u osób narażonych  $945,7 \text{ }\mu\text{g/l}$ . W obu grupach wykonano badania: hematologiczne, pomiary czynności immunologicznej, stężenie immunoglobulin i białek ostrej fazy. U osób narażonych stwierdzono istotny spadek proliferacji limfocytów stymulowanych konkawalina A in vitro. Proliferacja limfocytów stymulowana mitogenem szkarłatki (PWM) istotnie korelowała ze stężeniem styrenu we krwi. Fagocytarna aktywność monocytów oraz stężenia:

IgG, IgA, IgM, IgE i alfa-2-makroglobuliny w surowicy nie różniły się w porównywanych grupach. U osób narażonych na styren wykazano podwyższony poziom składowej C4 komplementu, zaś składowa C3 komplementu dodatnio korelowała z czasem narażenia. U osób narażonych obserwowano istotny wzrost liczby monocytów i spadek liczby limfocytów we krwi obwodowej. Stężenia styrenu we krwi i powietrzu wydechowym osób narażonych na styren korelowały z odsetkiem dużych, ziarnistych limfocytów. Wyniki te sugerują zmiany immunologiczne w zakresie immunologicznej odpowiedzi komórkowej z udziałem limfocytów T oraz zaburzenia równowagi niektórych rodzajów leukocytów krwi obwodowej spowodowane toksycznym działaniem styrenu (Tulinska i in. 2000).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Wartość medialnej dawki śmiertelnej styrenu ( $LD_{50} p.o.$ ) u szczurów obojga płci wynosi około  $5000 \text{ mg/kg}$  (Wolf i in. 1956). Wartość  $LC_{50}$  styrenu (narażenie 4 h) u szczurów określono na poziomie  $11\,800 \text{ mg/m}^3$ , podczas gdy u myszy (narażenie 2 h) na  $21\,044 \text{ mg/m}^3$  (Jaeger i in. 1974; Shugaev 1969).

Objawami ostrego zatrucia styrenem u zwierząt drogą oddechową ( $10\,650 \text{ mg/m}^3$ ) było: ogólne osłabienie, upośledzenie koordynacji ruchowej, drżenia mięśniowe, śpiączka i padnięcie zwierzęcia w ciągu 8 h. Szczury i świnki morskie narażane na styren o stężeniu  $42\,600 \text{ mg/m}^3$  zapadały w sen w ciągu kilku minut oraz padały po  $30 \div 60$  min narażenia (Spencer i in. 1942). U myszy narażonych na styren drogą oddechową przez 3 min określono 50-procentowy spadek częstości akcji oddechowej ( $RD_{50}$ ) na poziomie 666 (95% CI:  $574 \div 758 \text{ mg/m}^3$ ), (Alarie 1973).

Samce myszy CD-1 (po 20 zwierząt w grupie) narażano na pary styrenu o stężeniach: 0; 170 lub  $680 \text{ mg/m}^3$  przez 6 h dziennie, w ciągu 3 dni. Myszy zabijano po 17 h od ostatniego narażenia. U wszystkich myszy narażonych na styren o stężeniu  $680 \text{ mg/m}^3$  wykazano zmiany degeneracyjne w nabłonku węchowym błony śluzowej nosa, głównie o charakterze ogniskowym. Określono wartość NOAEL dla tego

skutku krytycznego na poziomie  $170 \text{ mg/m}^3$  (Green i in. 2001).

U myszy poddanych jednorazowo działaniu styrenu o stężeniu  $2130 \text{ mg/m}^3$  lub dwukrotnie o stężeniu  $1065 \text{ mg/m}^3$  przez 6 h obserwowano silnie zaznaczoną martwicę koagulacyjną hepatocytów. Myszy narażone na styren o stężeniu  $533 \text{ mg/m}^3$ , 6 h dziennie przez 4 kolejne dni wykazywały wzrost masy wątroby (Morgan i in. 1993). U myszy narażonych na styren o stężeniu  $852 \text{ mg/m}^3$  przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 tygodnie obserwowano wzrost aktywności enzymów wskaźnikowych w surowicy krwi (ALT, SDH) oraz zwyrodnienie hepatocytów i ich martwicę koagulacyjną jedynie wówczas, kiedy dochodziło do spadku poziomu glutationu (GSH) w tych komórkach. Myszy B6C3F1 w porównaniu z myszami Swiss oraz samice obu szczepów myszy w porównaniu z samcami były bardziej wrażliwe na hepatotoksyczne działanie styrenu (Morgan i in. 1995).

Na podstawie wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych styren można umieścić poza obowiązującą klasyfikacją substancji przyjętą w Unii Europejskiej.

### Toksyczność przewlekła

Szczury i świnki morskie narażane przez 6 miesięcy na pary styrenu o stężeniu  $5540 \text{ mg/m}^3$ , 8 h

dziennie, 5 dni w tygodniu, wykazywały objawy podrażnienia oczu i górnych dróg oddechowych (Mutti i in. 1984). U szczurów narażonych na ten związek o stężeniu 3400 mg/m<sup>3</sup>, 14 h dziennie, 7 dni w tygodniu przez 3 tygodnie lub 6 h dziennie przez 13 tygodni obserwowano wpływ narażenia na aparat słuchowy (Pryor i in. 1987; Albee i in. 1992). Tego rodzaju zmian nie wykazano u szczurów narażonych na styren o stężeniu 213 lub 852 mg/m<sup>3</sup>, 6 h dziennie przez 13 tygodni (Albee i in. 1992).

U samców szczurów Sprague-Dawley narażonych na styren o stężeniu 1363 mg/m<sup>3</sup>, 24 h dziennie przez 3 miesiące obserwowano istotny wzrost stężenia glicynowego włókienkowego białka kwaśnego (GFA) w czuciowo-ruchowej korze mózgowej i hipokampie, która wskazywała na ośrodkową astrocytową glejotę. Tego rodzaju zmian nie obserwowano po narażeniu na styren o stężeniu 383 mg/m<sup>3</sup> (Rosengren i in. 1989).

## ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

### Działanie mutagenne

Istnieją liczne dane na temat genotoksycznego działania styrenu u ludzi zawodowo narażonych

na ten związek (tab. 3.), u zwierząt laboratoryjnych oraz w różnych układach biologicznych w warunkach in vitro.

**Tabela 3.**

**Genotoksyczne działanie styrenu w warunkach narażenia zawodowego**

Liczba osób badani/grupa kontrolna	Narażenie, mg/m <sup>3</sup>	Skutki genotoksyczne	Piśmiennictwo
16/13	8,5 ÷ 900	brak wzrostu aberracji chromosomowych i SCE; niewielki spadek indeksu mitotycznego	<i>Watanabe</i> i in. 1981
20/22	49 ÷ 331	brak zmian cytogenetycznych (mikrojądra, aberracje chromosomowe); podwyższona liczba monocytów	<i>Hagmar</i> i in. 1989
17/17	około 300	aberracje chromosomowe korelujące z czasem narażenia; zwiększona częstość pęknięć pojedynczej nici DNA; test mikrojądrowy i SCE bez zmian	<i>Mäki-Paakkanen</i> i in. 1991
19/19	112 ÷ 435	zwiększona częstość aberracji chromosomowych; brak zmian w teście mikrojądrowym	<i>Tomanin</i> i in. 1992
48	0,88 ÷ 235	zwiększona częstość SCE; brak zmian w teście mikrojądrowym	<i>Yager</i> i in. 1993
17	77	pęknięcia pojedynczej nici DNA, korelujące dodatnio ze stężeniem styrenu w powietrzu i MA w moczu	<i>Wallis</i> i in. 1993
47	65,6 (1 ÷ 235)	obecność adduktów DNA w limfocytach i monocytach niekorelująca z SCE	<i>Horvath</i> i in. 1994
14/30	< 85	istotnie podwyższone: SCE, mikrojądra i uszkodzenie DNA w teście kometowym korelujące z czasem narażenia	<i>Laffon</i> i in. 2002
86/42	81,3±56,3	ujemna korelacja między narażeniem i pęknięciami pojedynczych nici DNA; dodatnia korelacja między narażeniem i zdolnością naprawczą DNA	<i>Vodicka</i> i in. 2004
24/15	68,2±94,6	umiarkowany, nieistotny wzrost aktywności naprawczej DNA niekorelujący ze zmianami genotoksycznymi.	<i>Slyskova</i> i in. 2007
34/29	200±80	pęknięcia pojedynczych i podwójnych nici DNA w limfocytach; spadek aktywności naprawczej DNA korelujący z wielkością narażenia	<i>Fracasso</i> i in. 2009

U 16 laminatorów w wieku  $21 \div 41$  lat, narażonych na styren od roku do 15 lat (stężenie kwasu migdałowego w moczu  $23 \div 3257$  mg/g kreatyniny) i u 6 osób z grupy kontrolnej oznaczono aberracje chromosomowe i częstość wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) w limfocytach krwi obwodowej. Wykazano wzrost aberracji, głównie złamań chromosomów ( $15,1 \pm 4,8\%$ ; grupa kontrolna  $2,0 \pm 1,3\%$ ) przy braku zmian częstości SCE (Meretoja i in. 1978).

W hodowlach limfocytów krwi obwodowej pobranej od 16 robotników narażonych na styren o stężeniach  $8,5 \div 900$  mg/m<sup>3</sup> nie obserwowano wzrostu częstości występowania aberracji chromosomowych i SCE. Ponadto wykazano mały spadek wartości indeksu mitotycznego i małe zahamowanie wzrostu komórek. Zmiany te niekorelowały z wielkością narażenia (Watanabe i in. 1981).

U 20 robotników zatrudnionych w produkcji tworzyw sztucznych wzmocnionych w latach 1974-1986 i narażonych na styren ( $49 \div 221$  mg/m<sup>3</sup>) oraz u 22 osób nienarażonych oznaczono częstość występowania mikrojąder i aberracji chromosomowych w limfocytach krwi obwodowej oraz skład odsetkowy leukocytów. Nie stwierdzono zmian cytogenetycznych u osób narażonych w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowano tylko 30-procentowy wzrost liczby monocytów w grupie badanej (Hagmar i in. 1989).

W grupie 19 robotników narażonych na styren w dwóch zakładach produkujących żywicę poliestrowe i w grupie kontrolnej, dobranej pod względem: płci, wieku i intensywności palenia tytoniu, wykonano badania cytogenetyczne (aberracje chromosomowe i test mikrojądrowy). W podgrupie o większym narażeniu (styren w powietrzu:  $112 \div 435$  mg/m<sup>3</sup>; kwas migdałowy w moczu:  $423 \div 325$  mg/g kreatyniny) wykazano istotny wzrost aberracji chromosomowych w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano tego rodzaju zmian w podgrupie o mniejszym narażeniu (styren w powietrzu:  $21 \div 100$  mg/m<sup>3</sup>; MA:  $46 \div 345$  mg/g kreatyniny). W obu podgrupach robotników nie obserwowano zmian w teście mikrojądrowym. Obserwowane zmiany cytogenetyczne nie korelowały z czasem trwania narażenia. Natomiast wykazano słabą korelację między stężeniem kwasu migdałowego w moczu i częstością występowania mikrojąder w limfocytach (Tomanin i in. 1992).

U 17 robotników narażonych na styren o stężeniu około 300 mg/m<sup>3</sup> (MA w moczu 1430,2 mg/l; glikol styrenu 0,346 mg/l) oraz u 17 osób z grupy kontrolnej oceniono częstość występowania: aberracji chromosomowych, mikrojąder i SCE w limfocytach krwi obwodowej. Liczba aberracji chromosomowych u robotników niepalących była istotnie większa w porównaniu z niepalącymi osobami z grupy kontrolnej. U wszystkich robotników wykazano istotną korelację między czasem trwania narażenia i liczbą aberracji chromosomowych. Nie obserwowano istotnych zmian w teście mikrojądrowym i SCE. U dziewięciu osób narażonych na styren wykazano wzrost częstości występowania pęknięć pojedynczych nici DNA w stosunku do 8 osób z grupy kontrolnej (Mäki-Paakkanen i in. 1991).

W badaniu długofalowym 48 robotników zakładów szklanych, narażonych na styren ( $0,88 \div 235$  mg/m<sup>3</sup>), wykazano istotny wzrost częstości SCE o 11,7% związany z narażeniem i paleniem papierosów. Udział każdego z tych czynników w SCE określono odpowiednio na poziomie 25 i 62%. Narażenie na styren nie wpłynęło na częstość występowania mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej. Stwierdzono istotnie większą częstość występowania mikrojąder u kobiet niż u mężczyzn oraz wzrost ich częstości z wiekiem (Yager i in. 1993).

W grupie 17 mężczyzn zawodowo narażonych na styren o małym stężeniu ( $77$  mg/m<sup>3</sup>; MA w moczu około 240 mg/g kreatyniny) obserwowano wzrost liczby pęknięć pojedynczych nici DNA w leukocytach krwi obwodowej. Na końcu zmiany roboczej wzrost ten był dwukrotnie większy niż w nienarażonej grupie kontrolnej. Zmiany te dodatnio korelowały ze stężeniem styrenu w strefie oddychania oraz ze stężeniem kwasu migdałowego w moczu (Wallis i in. 1993).

W limfocytach i monocytach krwi obwodowej pobranych od 47 robotników, narażonych na styren, którego stężenie w powietrzu w ciągu roku wynosiło średnio  $65,6$  mg/m<sup>3</sup> (zakres  $1 \div 235$  mg/m<sup>3</sup>), oznaczono addukty DNA metodą znakowania za pomocą <sup>32</sup>P. Wykazano obecność dwóch adduktów, z których jeden zidentyfikowano jako N<sup>2</sup>-(2-hydroksy-1-fenyletylo)-2'-deoksyguanozyno-3',5'-bisfosforan. Nie obserwowano istotnej zależności między poziomami adduktów DNA i SCE (Horvath i in. 1994).

W innym badaniu oceniono zmiany cytogenetyczne oraz proces naprawy DNA w limfocytach krwi obwodowej u 86 robotników obojga płci (wiek  $36,5 \pm 12,0$  lat; czas zatrudnienia przy produkcji tworzyw sztucznych wzmocnionych  $4,0 \pm 4,1$  lat) narażonych na styren ( $81,3 \pm 56,3$  mg/m<sup>3</sup>) oraz u 42 osób z grupy kontrolnej, w tym 16 konserwatorów. Miernikami narażenia na styren były: stężenie styrenu w powietrzu i we krwi oraz stężenia kwasu migdałowego, kwasu fenyloglioksalowego, 4-winylofenolu i kwasów merkapturowych w moczu. Wszystkie mierniki narażenia były skorelowane. Nie stwierdzono wyraźnej zależności między narażeniem i częstością występowania aberracji chromosomowych i mikrojąder, natomiast wykazano ujemną korelację między miernikami narażenia i pęknięciami pojedynczych nici DNA oraz dodatnią korelację między narażeniem i zdolnością naprawy DNA wyrażoną poziomem 8-oksoguaniny (Vodicka i in. 2004).

Genotoksyczne działanie styrenu na limfocyty krwi obwodowej oceniono u 34 robotników zatrudnionych w produkcji tworzyw sztucznych wzmocnionych w porównaniu z 29 osobami nienarażonymi. Zakres badań obejmował: monitoring środowiskowy i biologiczny narażenia, pomiar pęknięć pojedynczej i podwójnych nici DNA, pomiar produktów utleniania DNA (glikozylazy formamidopirymidynowej i miejsc wrażliwych na endonukleazę III) oraz kinetykę naprawy DNA. Robotnicy narażeni na styren ( $200 \pm 80$  mg/m<sup>3</sup>; MA+PGA w moczu:  $295,5 \pm 152,3$ ) wykazywali istotnie większą częstość występowania pęknięć pojedynczej i podwójnych nici DNA oraz drastyczny spadek aktywności naprawczej DNA. Zmiany te, a zwłaszcza parametry alkalicznego testu kometowego i utlenianie zasad DNA, istotnie korelowały ze stężeniem styrenu w powietrzu oraz sumą stężeń kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego w moczu (Fracasso i in. 2009).

U 38 robotników zatrudnionych przy produkcji żywicy poliestrowej modyfikowanej styrenem wykazano zwiększoną częstość występowania mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej w porównaniu z grupą kontrolną (20 osób). Wielkość narażenia na styren, wyrażona średnim stężeniem ważonym wynosiła  $55,4$  ( $4,3 \div 153,4$ ) mg/m<sup>3</sup>. Stężenie kwasu migdałowego w moczu wykazano na poziomie  $65$  ( $9 \div 316$ ) mg/g kreatyniny (Högstedt i in. 1983).

W grupie 14 mężczyzn zatrudnionych przez co najmniej 7 lat w produkcji tworzyw sztucznych wzmocnionych włóknem szklanym oraz u 30 mężczyzn z grupy kontrolnej oznaczono: SCE, mikrojądra i uszkodzenie DNA w teście kometowym i w limfocytach krwi obwodowej. Wielkość narażenia na styren była stosunkowo mała, nie przekraczała  $85$  mg/m<sup>3</sup>. U osób narażonych obserwowano: istotnie podwyższoną częstość występowania SCE, mikrojąder i długości „ogona” komet, a także spadek wskaźnika proliferacji komórkowej w stosunku do osób z grupy kontrolnej. Ponadto wykazano dużą korelację między ocenianymi wskaźnikami genotoksycznymi i czasem narażenia, zwłaszcza wśród palaczy tytoniu (Laffon i in. 2002).

U 24 robotników narażonych na styren o stężeniach  $68,2 \div 94,6$  mg/m<sup>3</sup> (stężenie we krwi  $0,53 \div 0,95$  mg/l) i u 15 osób z grupy kontrolnej oceniono zdolność naprawczą 8-oksoguaniny jako produktu oksydacyjnej modyfikacji DNA. U wszystkich osób narażonych obserwowano umiarkowany, lecz nieistotny wzrost aktywności naprawczej utlenionego DNA. Po uwzględnieniu płci i palenia tytoniu wykazano znamienne większe wskaźniki naprawy DNA u mężczyzn z grupy kontrolnej, zarówno palaczy, jak i osób niepalących. Zdolność naprawcza DNA nie korelowała z wielkością narażenia na styren oraz biomarkerami skutków genotoksycznych (pęknięciami nici DNA, adduktami N1-styren-adenina DNA, aberracjami chromosomowymi i częstością mutacji w locus genowym dla HPRT). Istotnie większą zdolność naprawczą DNA wykazano u nosicieli *S-transferazy glutationowej* GSTM1-plus niż u osób z delecją w GSTM1. Zdolność naprawy DNA była istotnie mniejsza u osób z wariantem genotypu Gln/Gln genu XRCC1 Arg399Gln oraz z dzikim typem genotypu Lys/Lys genu XPC Lys939Gln (Šlyškova i in. 2007).

Styren i jego tlenek wywołują zmiany cytogenetyczne w limfocytach ludzkich w warunkach in vitro i komórkach koniuszka korzenia cebuli w warunkach in vivo w postaci pęknięć chromosomów. Tlenek styrenu niszczy pofałdowanie chromatyny. Oba związki silnie działają cytotoksycznie przez hamowanie mitozy. Glikol styrenu nie wykazuje takiego działania (Linnainmaa i in. 1978).

Mutagenne działanie styrenu w testach bakteryjnych na *Salmonella Typhimurium* nie

wykazały szczepy: TA1535, TA1537, TA1538, TA98 i TA100 w obecności i bez udziału układu aktywującego S9 (*De Meester* i in. 1981; *Vainio* i in. 1976; *De Meester* i in. 1977). Brak działania mutagennego styrenu obserwowano w komórkach drożdży *Schizosaccharomyces pombe* i *Saccharomyces cerevisiae* (*Loprieno* i in. 1976). Styren nie wywoływał mutacji u *Drosophila melanogaster*, podczas gdy tlenek styrenu indukował umiarkowane recesywne mutacje letalne (*Donner* i in. 1979).

Styren podany samcom myszy w jednorazowej dawce 177 ÷ 1051 mg/kg zwiększył liczbę pęknięć pojedynczej nici DNA w: mózgu, wątrobie, nerkach, płucach i jądrach, obserwowaną od jednej do 24 h od podania (*Wallis, Orsen* 1983). Nie obserwowano tego rodzaju zmian u samców i samic myszy po podaniu do żołądka styrenu w dawce jednorazowej, wynoszącej 50 lub 1000 mg/kg (*Loprieno* i in. 1978).

U szczurów Sprague-Dawley narażonych na styren o stężeniu 2560 lub 4260 mg/m<sup>3</sup>, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 12 miesięcy nie wykazano wzrostu liczby nieprawidłowych

chromosomów w komórkach szpiku w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (*Sinha* i in. 1983). Z drugiej strony, u szczurów samców narażonych na styren o stężeniu 1280 mg/m<sup>3</sup>, 6 h dziennie, przez 9 ÷ 12 tygodni oraz u myszy otrzymujących ten związek dootrzewnowo w jednorazowej dawce 250 lub 1000 mg/kg wykazano wzrost liczby aberracji chromosomowych i mikrojąder w wielobarwnych erytrocytach szpiku (*Meretoja* i in. 1978; *Norppa* 1981).

Szczury Fischer 344, samce, narażano na pary styrenu o stężeniach: 639; 2130 lub 4260 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie. Częstość aberracji chromosomowych i SCE w limfocytach krwi obwodowej nie była zmieniona w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej (*Preston, Abernethy* 1993).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że styren jest substancją klastogenną, a także indukującą aberracje chromosomowe. Klastogeny są to czynniki wywołujące „złamanie” chromosomu (duplikacja, inwersja, translokacja) w wyniku tworzenia adduktów z DNA.

## DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE

### Działanie rakotwórcze na ludzi

Ryzyko chorób nowotworowych w warunkach narażenia zawodowego na styren było przedmiotem

wielu badań epidemiologicznych (tab. 4.).

**Tabela 4.**

**Umieralność na nowotwory złośliwe wśród pracowników narażonych na styren w badaniach kohortowych**

Liczba badanych	Okres narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
560	1960-1975	umieralność: ogólna, na białaczkę i chłoniaka mniejsza od umieralności oczekiwanej	<i>Nicholson</i> i in. 1978
1356	1943-1976	istotnie podwyższona umieralność na nowotwory tkanki limfatycznej i hemopoetycznej; wzrost umieralności na białaczkę;	<i>Meinhardt</i> i in. 1982
980	1950-1976	umieralność na nowotwory mniejsza od umieralności oczekiwanej	
622	1945-1974	podwyższona umieralność na chłoniaka niezwiązana z narażeniem	<i>Hodgson, Jones</i> 1985
5021	1959-1978	brak podwyższonej umieralności na chłoniaka i białaczki	<i>Okun</i> i in. 1985
7949	1947-1984	umieralność na nowotwory ogółem, nowotwory układu limfatycznego i hemopoetycznego mniejsza niż w populacji generalnej; nieznaczny wzrost umieralności na raka płuca	<i>Coggon</i> i in. 1987
12 110	1943-1982	podwyższona umieralność na: białaczki, chłoniaka nieziarniczego i raka przełyku	<i>Matanoski</i> i in. 1990



cd. tab. 4.

Liczba badanych	Okres narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
15 908	1948-1977	podwyższona umieralność na raka układu oddechowego tylko u laminatorów (SMR = 177,9)	Wong 1990
15 826	1948-1989	podwyższona umieralność na nowotwory złośliwe, ogółem: przełyku, płuca, szyjki macicy i żeńskich narządów płciowych, niezwiązana z narażeniem na styren; brak wzrostu umieralności na nowotwory układu limfatycznego i hemopoetycznego	Wong i in. 1994
40 688	1945-1990	brak wzrostu umieralności na nowotwory ogółem oraz układu limfatycznego i krwiotwórczego	Kagevinas i in. 1994
13 130	1943-1991	brak zależności między narażeniem na styren i częstością białaczek	Delzell i in. 2001
5204		podwyższona umieralność na raka: przełyku, prostaty i dróg moczowych wraz z czasem narażenia; niezmienną umieralność na białaczki i chłoniaka	Ruder i in. 2004
14 750	1943-2002	umieralność na raka płuca (473 mężczyzn i 44 kobiety) nie była związana z narażeniem na styren	Sathiakumar i in. 2009

W kohorcie liczącej 560 osób, zatrudnionych przy produkcji styrenu i polistyrenu w latach 1960-1975, stwierdzono mniejszą od oczekiwanej (w stosunku do populacji generalnej) umieralność ogólną oraz umieralność na nowotwory ogółem, a także na raka: płuca, białaczkę, chłoniaka i inne nowotwory złośliwe (Nicholson i in. 1978). W innym badaniu przeprowadzonym w dwóch zakładach przemysłu gumy styrenowo-butadienowej oceniono umieralność w dwóch grupach pracowników narażonych na substancje chemiczne w różnym czasie. W pierwszym zakładzie zidentyfikowano 252 zgony wśród 1356 pracowników narażonych w latach 1943-1976 na: styren ( $0,13 \div 27,5 \text{ mg/m}^3$ ), butadien ( $0,24 \div 9,3 \text{ mg/m}^3$ ) i benzen ( $0,26 \div 0,45 \text{ mg/m}^3$ ). Umieralność z wszystkich przyczyn oraz umieralność na nowotwory złośliwe ogółem i ich specyficzne umiejscowienia była mniejsza od oczekiwanej. W okresie 1943-1945 r. w tym samym zakładzie stwierdzono podwyższoną umieralność na nowotwory układu limfatycznego i hemopoetycznego (SMR = 212) oraz na białaczkę (SMR = 278). W drugim zakładzie w latach 1950-1976 zmarło 80 osób w grupie 980 pracowników. Pracownicy ci byli narażeni na styren ( $0,21 \div 52,4 \text{ mg/m}^3$ ) i butadien ( $0,76 \div 386 \text{ mg/m}^3$ ). W grupie tej umieralność na nowotwory i inne choroby była mniejsza od umieralności oczekiwanej (Meinhardt i in. 1982).

W grupie 622 robotników zatrudnionych w: produkcji, polimeryzacji i przetwarzaniu styrenu w

latach 1945-1974 oraz u 3072 robotników fizycznych mężczyzn (grupa kontrolna) oceniono umieralność na nowotwory: dróg oddechowych i płuc, chłoniaka i białaczkę. U osób narażonych stwierdzono istotnie podwyższoną umieralność na chłoniaka (3 zgony obserwowane, a 0,56 oczekiwanych), która nie była związana z czasem lub wielkością narażenia na styren (Hodgson, Jones 1985).

W celu weryfikacji hipotezy, że narażenie na styren prowadzi do wzrostu ryzyka białaczki i chłoniaka, oceniono w latach 1947-1984 umieralność w grupie 7 949 robotników obojga płci zatrudnionych w ośmiu brytyjskich zakładach tworzyw sztucznych wzmocnionych włóknem szklanym. Umieralność w kohorcie z wszystkich przyczyn była mniejsza niż w populacji generalnej (693 zgony obserwowane, 830,1 oczekiwanych). Podobnie oceniono umieralność na nowotwory ogółem (181 zgonów obserwowanych, 223,7 oczekiwanych). Obserwowano niedobór zgonów na nowotwory układu limfatycznego i hemopoetycznego, natomiast stwierdzono nieznaczny, statystycznie nieznamienne nadmiar raka płuca (89 zgonów obserwowanych, 80,1 oczekiwanych). W grupie 3494 robotników wykonujących laminowanie, o najwyższym narażeniu na styren, stwierdzono tylko jeden zgon z powodu chłoniaka i brak białaczek, co pozwoliło na odrzucenie wcześniejszej sformułowanej hipotezy roboczej (Coggon i in. 1987).

W kohorcie liczącej 12 110 robotników, zatrudnionych w ośmiu zakładach produkujących

kopolimer styrenowo-butadienowy w USA i Kanadzie w latach 1943-1982, stwierdzono podwyższone wartości wskaźnika SMR ( $> 1,00$ ) związane z: białaczką, chłoniakiem nieziarniczym i rakiem przełyku u białych robotników oraz rakiem żołądka u Afroamerykanów. Robotnicy zatrudnieni przy produkcji wykazywali podwyższone wartości wskaźnika SMR z powodu nowotworów krwi, a robotnicy konserwatorzy z powodu nowotworów układu trawiennego (*Matanoski i in.* 1990).

Na podstawie wyników badań kohorty historycznej (lata 1945-1990), obejmującej 40 688 robotników zatrudnionych w narażeniu na styren o dużym stężeniu w przemyśle tworzyw sztucznych wzmocnionych na terenie: Danii, Finlandii, Włoch, Norwegii, Szwecji i Wielkiej Brytanii, nie wykazano zwiększonej umieralności na nowotwory ogółem oraz na poszczególne rodzaje nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów układu limfatycznego i krwiotwórczego (*Kogevinas i in.* 1994).

W kohorcie złożonej z 15 908 pracowników obojga płci – zatrudnionych w narażeniu na styren przez co najmniej 6 miesięcy w 30 zakładach produkujących tworzywa sztuczne wzmocnione, umieralność na raka ogółem w latach 1948-1977 była mniejsza od umieralności oczekiwanej (SMR = 88,1). Również umieralność na nowotwory układu limfatycznego i hemopoetycznego była mniejsza niż w populacji generalnej (SMR = 73,3), podczas gdy umieralność na białaczkę była podobna (5 zgonów). W zakładach prowadzących procesy na gorąco (m.in.: formowanie wtryskowe, odlewanie odśrodkowe, prasowanie tłoczne, laminowanie ciągłe) obserwowano istotnie większą wartość wskaźnika SMR = 177,9 dla nowotworów układu oddechowego niż w zakładach prowadzących procesy na zimno (SMR = 78,3), m.in.: mieszanie żywic, laminowanie wstępne, formowanie niskociśnieniowe. Jednakże potencjalne narażenie na styren w pierwszym typie zakładów było mniejsze niż w zakładach drugiego rodzaju. Tak więc, obserwowanych zmian nie można łączyć z narażeniem na styren. Przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne nie wykazało związku między występowaniem nowotworów układu oddechowego a narażeniem na: styren, czasem trwania narażenia lub rodzajem procesu technologicznego (*Wong* 1990). Uaktualnione badania tej samej kohorty (1948-1989) wykazały istotny wzrost umieralności na: nowotwory ogółem, raka przełyku, raka płuca, raka szyjki macicy i innych żeńskich narządów

płciowych. Nie wykazano podwyższonej umieralności na nowotwory układu limfatycznego i hemopoetycznego, a zwłaszcza chłoniaka nieziarniczego, chorobę Hodgkina, szpiczaka mnogiego i białaczkę. Nie wykazano zależności typu narażenia-odpowiedź, co wskazuje na brak podwyższonego ryzyka nowotworowego w badanej kohorcie (*Wong i in.* 1994).

W grupie 36 610 robotników zatrudnionych przy produkcji tworzyw sztucznych wzmocnionych w porównaniu z grupą 14 293 robotników nienarażonych na styren (grupa kontrolna) stwierdzono, oprócz 3031 zgonów ogółem, 1134 nowych przypadków guzów litych. Współczynnik częstości występowania raka trzustki (IRR) był podwyższony i wynosił 2,2 (17 przypadków), 95%CI: 1,1 ÷ 4,5. Wśród robotników z długim stażem (z lat 60. XX w., okresu największego narażenia na styren) stwierdzono zwiększoną częstość występowanie tego nowotworu (*Kolstad i in.* 1995).

W kohorcie liczącej 5021 szkodników zatrudnionych w dwóch zakładach szkodniczych w latach 1959-1978, z których 2060 było narażonych na styren o dużym stężeniu, stwierdzono 176 zgonów ogółem przy 195,3 zgonach oczekiwanych (SMR = 90). W podgrupie z największym narażeniem na styren wskaźnik SMR wynosił 113. W całej kohorcie oraz w wymienionej podgrupie nie wykazano zwiększonej umieralności na białaczkę czy chłoniaka (*Okun i in.* 1985).

Analiza umieralności w latach 1959-1998 w kohorcie liczącej 5 204 robotników, zatrudnionych w zakładach szkodniczych w narażeniu na styren, wykazała istotnie zwiększoną umieralność na raka przełyku (SMR = 2,30; CI: 1,19÷4,02) i raka prostaty (SMR = 1,71; CI: 1,09÷2,54). W podgrupie robotników o największym narażeniu (2 062 osoby) wykazano zwiększoną umieralność na raka dróg moczowych (SMR = 2,54; CI: 1,31÷4,44), która zwiększała się z czasem trwania narażenia. Nie wykazano natomiast oczekiwanej zwiększonej umieralności na białaczkę i chłoniaka (*Ruder i in.* 2004).

W badaniu kliniczno-kontrolnym 3730 pacjentów z 15 typami nowotworów (bez białaczki) narażonych na rozpuszczalniki organiczne, w tym styren, a także 533 pacjentów z grupy kontrolnej nie uzyskano wystarczającego dowodu na istnienie podwyższonego ryzyka raka odbytu związanego z narażeniem na styren (*Gérin i in.* 1998).

Również w innym badaniu grupy 13 130 mężczyzn, zatrudnionych w sześciu zakładach produ-

kujących gumę syntetyczną w latach 1943-1991, nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego między wielkością narażenia na styren i częstością występowania białaczki (*Delzell i in.* 2001).

W wieloośrodkowym badaniu kliniczno-kontrolnym, koordynowanym przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC) w sześciu państwach europejskich, nie stwierdzono zależności między narażeniem na styren w przemyśle i ryzykiem raka płuca (*Scélo i in.* 2004). Również w badaniu obejmującym mężczyzn i kobiety zatrudnionych w przemyśle gumy syntetycznej nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego między narażeniem na styren i umieralnością na raka płuca (*Sathiakumar i in.* 2009). Na podstawie analizy wyników istniejących badań epidemiologicznych nie potwierdzono przyczynowej zależności między narażeniem na styren a jakimkolwiek rodzajem nowotworu u ludzi (*Boffetta i in.* 2009).

### Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Rakotwórcze działanie styrenu oceniono również w kilku badaniach doświadczalnych. Szczury Sprague-Dawley obojga płci narażano na styren o stężeniu 2560 lub 5120 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu aż do uzyskania 50% przeżycia (samce 18,3 mies., samice 20,7 mies.). Po 2 miesiącach narażenia na styren o dużym stężeniu zmniejszono stężenie do 4260 mg/m<sup>3</sup> z powodu narkotycznego działania badanego związku. Jedynym dowodem rakotwórczego działania styrenu był nieznaczny wzrost częstości występowania białaczki i mięsaka limfatycznego u samic (6/85 w grupach narażonych i 1/85 w grupie kontrolnej). Słabą stroną tego badania była duża liczba padnięć zwierząt z powodu zapalenia płuc (*Jersey i in.* 1978).

Szczury Sprague-Dawley obojga płci narażano na styren o stężeniach: 106; 212; 424; 848 lub 1272 mg/m<sup>3</sup> przez 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 52 tygodnie, a następnie poddawano je obserwacji do czasu osiągnięcia 50% śmiertelności. U samic narażonych na styren o największym stężeniu (1272 mg/m<sup>3</sup>) obserwowano statystycznie istotny wzrost częstości nowotworów złośliwych sutka (9/30, w grupie kontrolnej 6/60). Wyniki te są jednak kontrowersyjne, ze względu na dużą częstość występowania nowotworów spontanicznych u tego gatunku (*Conti i in.* 1988).

Dwu szczepom myszy i szczurom obojga płci podawano *per os* do żołądka styren w oleju oliwkowym. Myszy szczepu O<sub>20</sub> otrzymywały dawkę 1350 mg/kg/dzień styrenu raz w tygodniu, przez 16 tygodni, następnie narażenie przerywano z powodu toksyczności styrenu i obserwowano zwierzęta przez okres do 120 tygodni. Mysiom szczepu C<sub>57</sub> podawano styren w taki sam sposób w dawce 300 mg/kg/dzień przez 120 tygodni. Szczurom podawano dawkę 500 mg/dzień styrenu raz w tygodniu przez 120 tygodni. U myszy O<sub>20</sub> obserwowano zwiększoną częstość nowotworów płuca – u samców 20/23 przypadki, w grupie kontrolnej 8/10 ( $p < 0,01$ ), u samic 32/32, w grupie kontrolnej 14/21 ( $p < 0,01$ ). W okresie do 20 tygodni doświadczenia padło 50% samców myszy i 20% samic. U zwierząt, które padły, obserwowano: martwicę hepatocytów, hipoplazję śledziony i przekrwienie płuc. U zwierząt, które padły w późniejszym okresie (20 ÷ 45 tydzień doświadczenia), występowały rozległe zmiany zapalne w: wątrobie, oskrzelach oraz wokół oskrzeli i owrzodzenia. W pozostałych grupach myszy i u szczurów nie obserwowano nowotworów. Ze względu na stosunkowo wczesne zmiany toksyczne, należy zachować ostrożność w interpretacji wyników tej pracy (*Ponomarkov, Tomatis* 1978).

W innym doświadczeniu styren w oleju kukurydzianym podawano myszom do żołądka w dawkach 150 lub 300 mg/kg/dzień, 5 dni tygodniowo przez 78 tygodni. Szczury otrzymywały ten związek w dawkach: 500; 1000 lub 2000 mg/kg/dzień w taki sam sposób (przy dawce 500 mg/kg/dzień narażenie trwało 103 tygodnie). Po przerwaniu narażenia myszy obserwowano przez 13 tygodni, natomiast szczury (grupy 1000 i 2000 mg/kg/dzień) przez 27 tygodni. U samców myszy stwierdzono wzrost częstości występowania raka płuca: 6/45 (mniejsza dawka), 9/49 (większa dawka) i 0/20 (grupa kontrolna). Wyniki te nie są wiarygodne, ze względu na brak nowotworów w grupie kontrolnej (wskaźnik historyczny dla tego czasu wynosi 12%) oraz małą liczebność grupy kontrolnej i stosunkowo krótki czas narażenia (78 tygodni zamiast 24 miesięcy). U szczurów nie obserwowano nowotworów w tym badaniu (NCI 1979).

U szczurów, którym przez 2 lata podawano codziennie w wodzie do picia styren o stężeniach 125 lub 250 mg/l, nie wykazano żadnych zmian nowotworowych oraz zmian toksycznych (*Beliles i in.* 1985).

Według IARC istnieje niewystarczający dowód na rakotwórcze działanie styrenu na ludzi i ograniczony dowód takiego działania na zwierzęta. Styren został sklasyfikowany jako przypuszczalny kancerogen ludzki, grupa 2B (IARC 2002). W ACGIH uznano, że styren nie jest klasyfikowany jako ludzki kancerogen (A4), (ACGIH 2001).

### **Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość**

#### ***Narażenie ludzi***

U dwudziestu trzech robotników zatrudnionych przy produkcji tworzyw sztucznych wzmocnionych, narażonych 6 miesięcy na styren, a także u 21 nienarażonych farmerów oceniono jakość spermy oraz profil denaturacji DNA w plemnikach. U osób narażonych stwierdzono statystycznie znamienne spadki stężenia plemników prawie o 50%, niezależnie od wielkości stężenia kwasu migdałowego w moczu. Obserwowano również denaturację DNA zależną od narażenia (Kolstad i in. 1999). W innym badaniu przeprowadzonym na 46 robotnikach o stażu pracy co najmniej dwuletnim i narażonych na styren przez 6 miesięcy w zakładach produkujących tworzywa sztuczne wzmocnione i na 27 osobach nienarażonych (wiek obu grup 18 ÷ 45 lat) nie stwierdzono spadku stężenia plemników oraz morfologicznych zmian w tych komórkach. Natomiast za pomocą testu kometowego wykazano istotne zmiany integralności DNA w plemnikach u robotników narażonych na styren w porównaniu z robotnikami z grupy kontrolnej (Migliore i in. 2002).

W wieloosrodkowym badaniu europejskim nad płodnością mężczyzn (określoną czasem potrzebnym do zajścia w ciążę ich partnerek), zatrudnionych w latach 1969-1996 przy produkcji tworzyw sztucznych wzmocnionych w: Danii, Włoszech i Holandii, nie stwierdzono szkodliwego wpływu styrenu na płodność. Wartość standaryzowanego współczynnika płodności u mężczyzn o wysokim poziomie narażenia na styren wynosiła  $FR = 0,90$ ; 95% CI: 0,57 ÷ 1,40 (Kolstad i in. 1999).

W grupie 9000 kobiet zatrudnionych w różnych gałęziach fińskiego przemysłu chemicznego w latach 1973-1976 oceniono częstość występowania spontanicznych poronień. W grupie kobiet zatrudnionych przy produkcji i stosowaniu styrenu wykazano (15 i 31,6%) udział spontanicznych poronień w przeliczeniu odpowiednio na liczbę ciąż i

liczbę urodzeń. Wartości te były istotnie większe w stosunku do populacji ogólnej kobiet fińskich (Hemminki i in. 1980).

#### ***Narażenie zwierząt***

Styren podawany szczurom samcom *per os* w dawkach 200 lub 400 mg/kg/dzień przez 60 dni wywołał tylko po większej dawce: oligospermię, spadek aktywności dehydrogenazy sorbitolowej i fosfatazy kwaśnej oraz wzrost aktywności: dehydrogenazy mleczanowej,  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy,  $\beta$ -glukuronidazy i dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej w mięszu jąder. W badaniu histopatologicznym wykazano umiarkowaną degenerację kanalików nasiennych (Srivastava i in. 1989).

Ciężarne samice szczura otrzymywały *per os* styren w dawkach 250 lub 400 mg/kg od 6. do 15. dnia ciąży. Po mniejszej dawce styrenu nie obserwowano żadnych zmian, natomiast po większej dawce (400 mg/kg) stwierdzono: spadek masy ciała samic, wzrost resorpcji płodów oraz spadek masy płodów. W doświadczeniu tym nie obserwowano teratogennego działania styrenu (Srivastava i in. 1990).

W badaniu trójpokoleniowym na szczurach szczepu COBS(SD)BR handlowy styren (98,9%) stabilizowany *t*-butylokatecholem, podawany w wodzie do picia o stężeniach: 0; 125 lub 250 mg/l, nie spowodował żadnych zaburzeń reprodukcyjnych i rozwojowych (Beliles i in. 1985).

Nie wykazano również żadnych zmian teratogennych i fetotoksycznych, z wyjątkiem działania toksycznego na organizmy matek (spadek masy ciała i spożycia paszy), u ciężarnych szczurów Sprague-Dawley i królików nowozelandzkich narażonych na styren o stężeniach: 0; 1278 lub 2556 drogą oddechową, 7 h dziennie między 6. i 15. (szczury) lub 6. i 18. (króliki) dniem ciąży. Takie same wyniki uzyskano u szczurów, którym podawano styren do żołądka w dawkach: 0; 180 lub 300 mg/kg/dzień w okresie organogenezy (Murray i in. 1978).

Podobnie negatywne wyniki badań uzyskano u ciężarnych myszy i chomików chińskich narażonych w okresie organogenezy na styren o stężeniach odpowiednio: 1065; 1065; 1280; 2130; 3195 lub 4260 mg/m<sup>3</sup>. W badaniu tym obserwowano jedynie u chomików znamienne wzrost liczby martwych płodów po narażeniu na styren o największym stężeniu (4260 mg/m<sup>3</sup>). Natomiast u myszy wykazano obecność mniejszych deformacji

szkieletu w postaci zrośniętych żeber i dodatkowych żeber (*Kankaanpää* i in. 1980).

Trzy grupy szczurów narażano drogą oddechową na styren o stężeniach: 0; 107 i 213 mg/m<sup>3</sup> przez 7 h dziennie, 6 dni w tygodniu od 1. do 48. dnia życia. U narażonych zwierząt wykazano istotne opóźnienie: przyrostu masy ciała, wykształcania się małżowin usznych i wyrzynania siekaczy, a także upośledzenie aktywności lokomotorycznej w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Wy-

niki te sugerują, że narażenie na styren o małym stężeniu w okresie postnatalnym może wpływać hamująco na fizyczny rozwój zwierząt i ich zachowanie (behawior), (*Shigeta* i in. 1989).

Na podstawie przytoczonych danych wykazano, że styren nie wywiera działania: embriotoksycznego, fetotoksycznego i teratogennego. Natomiast istnieje możliwość szkodliwego działania styrenu na gonady męskie oraz na pourodzeniowy rozwój potomstwa.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

Styren ulega wchłanianiu do organizmu w drogach oddechowych i przez skórę. Wchłanianie w drogach oddechowych jest szybkie. Retencja par styrenu w płucach u ludzi jest duża i wynosi średnio 71% po narażeniu w zakresie stężeń w powietrzu 20 ÷ 200 mg/m<sup>3</sup> (*Wieczorek, Piotrowski* 1985). U ochotników narażonych na pary styrenu o stałym stężeniu 217 mg/m<sup>3</sup> lub rosnącym stężeniu w zakresie 65 ÷ 429 mg/m<sup>3</sup> przez 2 h retencja tego związku w płucach wynosiła 93,5 ÷ 97,3% (*Petreas* i in. 1995). Retencja styrenu zależy od sposobu oddychania. W przypadku oddychania przez nos jest większa (66%) niż podczas oddychania przez usta (59%), (*Fiserova-Bergerowa, Teisinger* 1965). Całkowita dawka styrenu wchłonięta w drogach oddechowych, po narażeniu na związek o stężeniu 210 mg/m<sup>3</sup> przez 30 min w warunkach spoczynkowych, odpowiada 63% jego zawartości w powietrzu wdychanym, a może wzrosnąć nawet 6-krotnie podczas wysiłku fizycznego (*Engström* i in. 1978b).

Wchłanianie par styrenu przez skórę u ludzi jest niewielkie. Wynosi ono 0,1 ÷ 2,0% ilości tego związku, jaka wchłania się w drogach oddechowych, gdy stężenie styrenu w powietrzu wynosi 1300 ÷ 2600 mg/m<sup>3</sup> (*Riihimaki, Pfaffli* 1978). W innym badaniu obliczono współczynnik wchłaniania tego związku przez skórę ( $\alpha$ ) u ochotników na poziomie około 0,022 m<sup>3</sup>/h i stwierdzono, że wchłanianie to odpowiada 5% ilości styrenu wchłoniętego w drogach oddechowych w takich samych warunkach (*Wieczorek* 1985). Szybkość wchłaniania styrenu przez skórę dłoni zanurzonej do ciepłego i nierozcieńczonego związku na 10 ÷ 30 min wynosiła 1±0,5 µg/cm<sup>2</sup>/h (*Berode* i in. 1985).

### Rozmieszczenie

W warunkach narażenia drogą oddechową styren ulega rozmieszczeniu w organizmie z preferencją do tkanki tłuszczowej. Czas biologicznego półtrwania ( $t_{1/2}$ ) styrenu w tej tkance oszacowano na 24 ÷ 96 h (ACGIH 2003). W badaniach terenowych po narażeniu na styren o stężeniu w powietrzu w zakresie 32 ÷ 85 mg/m<sup>3</sup> w tygodniu roboczym, średnie dzienne wchłanianie tego związku do organizmu wynosiło 193 ÷ 558 mg. Stężenie styrenu w podskórnej tkance tłuszczowej przed rozpoczęciem pracy po dwudniowej przerwie wynosiło 2,8 ÷ 8,1 mg/kg, podczas gdy w piątek po zakończeniu pracy sięgało 4,7 ÷ 11,6 mg/kg. U osób otyłych (27 i 41 kg tłuszczu) wartość  $t_{1/2}$  styrenu w tkance tłuszczowej po zakończeniu narażenia sięgała odpowiednio 2,8 i 5,2 dni. Oszacowano, że całkowita eliminacja styrenu z tkanki tłuszczowej wymaga 5 tygodni (*Engström* i in. 1978a). U ochotników narażonych na styren o stężeniu 210 mg/m<sup>3</sup> przez 30 min w spoczynku lub po obciążeniu fizycznym (50 ÷ 150 W) stwierdzono, że stężenie styrenu w tkance tłuszczowej podskórnej 24 h po przerwaniu narażenia było takie samo jak po 2 ÷ 4 h i wynosiło około 3,5 mg/kg. Obecność styrenu w tkance tłuszczowej obserwowano jeszcze w 13. dniu po narażeniu. Uważa się, że kumulacja styrenu w tkance tłuszczowej jest odpowiedzialna za jego wolną eliminację z organizmu (*Engström* i in. 1978b).

Nie stwierdzono istotnego wiązania się styrenu i jego metabolitów (kwasu migdałowego i kwasu fenylglioksalowego) z białkami osocza, z wyjątkiem tlenku styrenu (7,8-epoksydu styrenu), który tworzy addukty z hemoglobina i albumina (*Fustinoni* 1998; *Rappaport, Yeowell-O'Connell* 1999; *Teixeira* i in. 2007).

Styren przechodzi przez barierę łożyskową (Lindbohm i in. 1990). U szczurów Sprague-Dawley (2 grupy po 5 zwierząt) narażonych na styren o stężeniach 4260 lub 8520 mg/m<sup>3</sup> przez 5 h w 17. dniu ciąży oznaczono stężenie związku macierzystego we krwi samic i tkankach płodów ogółem. Stężenia styrenu we krwi samic wynosiły odpowiednio 36 i 89 µg/g, podczas gdy w tkankach płodów były około 2-krotnie mniejsze i wynosiły 17 i 46 µg/g tkanki (Withey, Karpinski 1985). Po dożyłkowym podaniu styrenu szczurom w dawce jednorazowej (20 mg/kg) obserwowano maksymalne stężenie tego związku w większości narządów po 2 h. U samców stężenie to w jądrach wynosiło 3,6 µg/g tkanki i było podobne jak w mózgu i mięśniach, lecz wyraźnie mniejsze niż w: nerkach, wątrobie i trzustce. W jajnikach u samic wykazano 2 µg styrenu/g tkanki, natomiast w: nerkach, wątrobie i trzustce odpowiednio: 24; 7 i 6 µg/g tkanki. Stężenia styrenu w jądrach i jajnikach spadały do około 0,2 µg/g tkanki w ciągu 12 h po podaniu oraz poniżej 0,01 µg/g w okresie 24 h (Plotnick, Weigel 1979). U myszy, którym podano styren dootrzewnowo w jednorazowej dawce 3,3 mmol/kg, największe stężenie związku macierzystego i jego metabolitów w jądrach obserwowano po 30 min. Stężenie to było mniejsze o 50% od stężenia stwierdzonego w: podskórnej tkance tłuszczowej, trzustce, wątrobie i nerkach. W tym samym czasie stężenie glikolu styrenu w jądrach było podobne jak w wątrobie i trzustce, ale około 2-krotnie mniejsze niż w płucach i nerkach. Po 2 h od podania dawek 1,1 ÷ 4,9 mmol/kg styrenu obserwowano liniowy wzrost stężenia związku macierzystego i glikolu styrenu w jądrach (Lof i in. 1983).

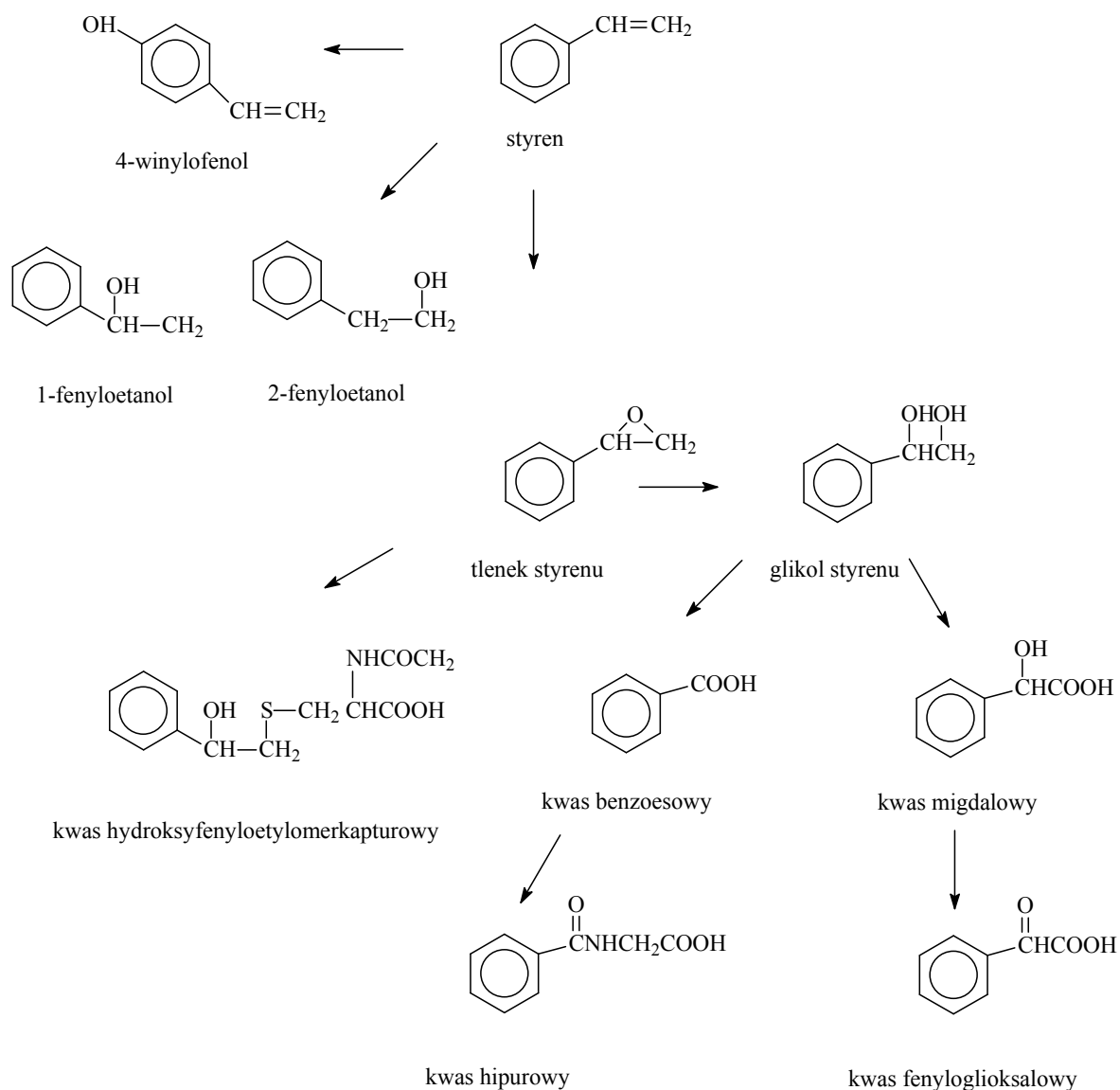
U szczurów współczynniki podziału dla styrenu w różnych układach określono na następujących poziomach: krew – 40,2±3,7, tłuszcz – 3476±73, wątroba – 139±7 i mięśnie – 46,7±3 oraz dla roztworu soli fizjologicznej – 1,41±0,47, oliwy z oliwek – 3548±269 (Gargas i in. 1989). Wyniki te świadczą o silnie lipofilnym charakterze styrenu i jego fizycznym powinowactwie do tkanki tłuszczowej.

## Metabolizm

U ludzi prawie 100% wchłoniętego styrenu ulega przemianom metabolicznym na drodze utleniania oraz sprzęgania. Utlenieniu ulega głównie grupa winylowa, a w mniejszym stopniu pierścień benzenowy. Procesy utleniania zachodzą w wątrobie przy udziale mikrosomalnych monoooksygenaz

zależnych głównie od: CYP2E1, CYP1A1 i CYP2B6. O ile pierwsza izoforma CYP utlenia styren w warunkach in vitro przy małych stężeniach substratu (0,085 mM), to trzecia izoforma czyni to przy dużych stężeniach tego związku (1,8 mM). Wykazano etniczne różnice w metabolizmie styrenu. Mikrosomy z wątroby Chińczyków, u których poziom CYP2E1 był około 1,7 razy większy niż u przedstawicieli rasy kaukaskiej, szybciej utleniały styren (Kim i in. 1997). Ponadto styren ulega utlenieniu przez lipooksygenazy (LO) w obecności kwasu arachidonowego. W procesie tym czynnikiem utleniającym są rodniki nadtlennokwowe kwasu arachidonowego. Utlenianie styrenu z udziałem LO jest około 4-krotnie wydajniejsze niż pod wpływem monoooksygenaz mikrosomalnych (Belvedere i in. 1983).

Głównym szlakiem metabolicznym jest epoksydacja styrenu na grupie winylowej do tlenku-7,8-styrenu (SO), która obejmuje ponad 80% dawki związku macierzystego wchłoniętego w drogach oddechowych. Fenobarbital stymuluje metabolizm styrenu do SO, natomiast SKF 525A hamuje ten metabolizm (Ohtsui, Ikeda 1971). Wykazano liniową zależność między stężeniem styrenu w powietrzu (w zakresie stężeń 0 ÷ 340 mg/m<sup>3</sup>) lub we krwi (w zakresie 0 ÷ 800 mg/l) i stężeniem SO we krwi żyłnej (Korn i in. 1994). Powstające chiralne metabolity: R-SO i S-SO, hydrolizują głównie do glikolu fenyloetylowego (glikolu styrenu) przy udziale mikrosomalnej hydrolazy epoksydowej (EPHX1). Glikol ten ulega utlenieniu przez dehydrogenazę alkoholową (ADH) i dehydrogenazę aldehydową do kwasu migdałowego (MA) i kwasu fenylogliksalowego (PGA), dwa główne metabolity styrenu lub do kwasu benzooesowego sprzęganego z glicyną na kwas hipurowy. Kwas migdałowy i kwas fenylogliksalowy w reakcjach transaminacji ulegają przemianom do odpowiednich aminokwasów, w tym do fenyloglicyny. Drugim szlakiem metabolicznym jest bezpośrednie sprzęganie styrenu z glutationem przy udziale S-transferazy glutationowej (GST) oraz przemiana powstałych konjugatów do odpowiednich kwasów merkapturowych (PHEMA), tj. N-acetylo-S-(1-fenylo-2-hydroksy)-etylo-L-cysteiny i N-acetylo-S-(2-fenylo-2-hydroksy)etylo-L-cysteiny. Inny, drugorzędny szlak metaboliczny, obejmuje bezpośrednią hydroksylację bocznego łańcucha styrenu do 1-fenyloetanolu i 2-fenyloetanolu oraz hydroksylację pierścienia benzenowego do 4-winylofenolu (rys. 2.), (U.S. Agency... 1992).



Rys. 2. Ważniejsze szlaki metaboliczne styrenu u ludzi (U.S. Agency... 1992)

Kwas migdałowy i kwas fenylogliksalowy stanowią ponad 95% wszystkich metabolitów styrenu obecnych w moczu. Sprzężanie z glutationem u ludzi obejmuje około 1% wchłoniętej dawki styrenu, podczas gdy 4-winylofenol reprezentuje 0,5 ÷ 1,0% tej dawki (Haufröid i in. 2002; Manini i in. 2003).

W warunkach narażenia zawodowego metabolizm styrenu cechuje się kinetyką pierwszego rzędu. Zależność między stężeniem styrenu w powietrzu a poziomami jego metabolitów w moczu jest liniowa. Przy stężeniu styrenu w powietrzu powyżej 650 mg/m<sup>3</sup> metabolizm osiąga wysycenie (Gotell i in. 1972).

U ochotników narażonych na styren w zakresie stężeń 20 ÷ 200 mg/m<sup>3</sup> w ciągu 24 h około 39 i 17% dawki ulegało przemianom odpowiednio do kwasu migdałowego i kwasu fenylogliksalowego. Przy stężeniu styrenu w powietrzu wynoszącym 100 mg/m<sup>3</sup> szybkość wydalania kwasu migdałowego z moczem wynosiła 15 mg/h (Wieczorek, Piotrowski 1985).

Wykazano interakcje metaboliczne między styrenem i toluenem oraz styrenem i trichloroetylenem u szczurów w warunkach jednorazowego 6-godzinnego narażenia drogą oddechową lub po dootrzewnowym podaniu tych związków. Interakcje te manifestowały się hamowaniem prze-

miany styrenu do kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego (*Ikedo, Hirayama 1978*).

## Wydalanie

Wydalanie niezmiennego styrenu z powietrzem wydechowym przez 19 h, po zakończeniu 30-minutowego narażenia drogą oddechową na związek o stężeniu  $210 \text{ mg/m}^3$  w warunkach spoczynkowych, oszacowano na poziomie 3% wchłoniętej dawki (*Engström i in. 1978b*).

U ochotników mężczyzn narażonych na pary styrenu o stężeniu  $340 \text{ mg/m}^3$  przez 6 h obserwowano eliminację ksenobiotyku zgodną z dwuprzędziałowym modelem otwartym. Maksymalne stężenie styrenu we krwi na końcu narażenia wynosiło  $920 \pm 26 \text{ mg/l}$ . Czasy biologicznego półtrwania dla szybkiej i wolnej fazy eliminacji wynosiły odpowiednio  $0,58 \pm 0,08$  i  $13,0 \pm 0,8$  h. Na podstawie parametrów farmakokinetycznych obliczono, że codzienne 8-godzinne narażenie na styren o stężeniach do  $340 \text{ mg/m}^3$  zapewnią maksymalne jego stężenie we krwi na poziomie  $870 \text{ mg/l}$  (*Ramsey i in. 1980*). Podobne wyniki uzyskano u szczurów narażonych na styren w zakresie stężeń  $340 \div 5120 \text{ mg/m}^3$ . Kinetykę wysycenia stwierdzono, gdy stężenie styrenu wynosiło  $2560 \text{ mg/m}^3$ . Stwierdzono, że tkanka tłuszczowa stanowi kom-

partment obwodowy dla styrenu (*Ramsey, Young 1978*).

Ośmiu mężczyzn ochotników narażano na pary styrenu o stężeniu około  $300 \text{ mg/m}^3$  przez 2 h w warunkach lekkiego wysiłku fizycznego. Wchłanianie w drogach oddechowych wynosiło 68% zawartości styrenu w powietrzu wdychanym. Po 75-minutowym narażeniu stężenie styrenu we krwi tętniczej osiągało względnie stały poziom wynoszący  $2,08 \text{ mg/l}$ . Obliczony klirens styrenu z krwi wynosił  $1,7 \pm 0,3 \text{ l/min}$ , a stała eliminacji  $0,2 \text{ h}^{-1}$ . Czas biologicznego półtrwania dla fazy eliminacji  $t_{1/2}$  wynosił  $41 \pm 7$  min, a objętość dystrybucji  $99 \pm 13 \text{ l}$ . Stężenie styrenu w podskórnej tkance tłuszczowej po  $30 \div 90$  min narażenia sięgało około  $5,2 \text{ mg/kg}$ . Stężenie wolnego glikolu styrenu we krwi rosło liniowo podczas narażenia i wynosiło 15% stężenia styrenu na końcu narażenia. Glikol styrenu był eliminowany z  $t_{1/2}$   $72 \pm 13$  min. W okresie 28 h po przerwaniu narażenia 58% wchłoniętego styrenu występowało w moczu jako kwas migdałowy i kwas fenyloglioksalowy. Wartości  $t_{1/2}$  obu metabolitów w okresie  $0 \div 20$  h wynosiły odpowiednio  $3,6 \pm 0,4$  i  $8,8 \pm 1,3$  h (*Wigaues i in. 1983*). W innym badaniu stwierdzono, że  $t_{1/2}$  styrenu we krwi u osób zawodowo narażonych na styren wynosi  $3,9$  h (*Brugnone i in. 1993*).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) indukowane przez styren można wiązać m.in. z zahamowaniem aktywności monoamino-oksydazy B (MAO-B) w różnych strukturach mózgu. Jest to reakcja swoista, nie dochodzi bowiem do inaktywacji MAO-A. Zjawisko to obserwowano u szczurów w: korze mózgowej, prążkowie, hipokampie, pniu mózgu, mózdzku i pozostałej części mózgu w warunkach narażenia na styren o stosunkowo małym stężeniu, wynoszącym  $217 \text{ mg/m}^3$  i czasie narażenia 13 tygodni (*Coccini i in. 1999*). Spadek aktywności MAO-B wykazano również w płytkach krwi obwodowej u pracowników narażonych na styren o stężeniu w zakresie  $4,3 \div 681,6 \text{ mg/m}^3$  (*Checkoway i in. 1994*). Zasugerowano, że spadek aktywności enzymu w trombocytach może odzwierciedlać zmiany jego aktywności w OUN.

Genotoksyczne, a zwłaszcza klastogenne działanie styrenu wynika ze zdolności jego metaboli-

tów do tworzenia adduktów z DNA. Tlenek styrenu bezpośrednio reaguje z wieloma miejscami DNA, tworząc wiązania kowalencyjne. Głównymi miejscami przyłączenia tego metabolitu są:  $N^7$ -,  $N^2$ - i  $O^6$ -guaniny. U pracowników laminatorów wykryto addukty  $O^6$ -guaniny w leukocytach krwi obwodowej w liczbie 5 adduktów/ $10^8$  nukleotydów (*Hemminki, Vodicka 1995*). W leukocytach krwi obwodowej pracowników narażonych na styren stwierdzono również obecność adduktów adeninowych. U osób narażonych na styren o średnim stężeniu  $76,2 \text{ mg/m}^3$  przez okres  $7,8 \pm 6,6$  lat wykazano obecność 1-alkiloadeniny w liczbie  $0,79 \pm 0,14$  adduktów/ $10^9$  nukleotydów. Nie stwierdzono obecności tego adduktu w grupie kontrolnej (*Koskinen i in. 2001*). W moczu osób narażonych na styren zidentyfikowano i oznaczono addukty  $N^3$ -adeniny DNA, a mianowicie 3-(2-hydroksy-1-feniloetylo)adeninę i 3-(2-hydroksy-2-feniloetylo)adeninę (*Mikoš i in. 2010*). Addukty



DNA powstają w wyniku uszkodzenia struktury tych kwasów.

Styren indukuje również oksydacyjne modyfikacje DNA i RNA, prowadząc do powstania wydalanych z moczem 8-okso-7,8-dihydro-2'-deoksyguanozyny i 8-okso-7,8-dihydroguanozyny (Manini

i in. 2009). Oksydacyjne modyfikacje kwasów nukleinowych wydają się być niezwiązane z powstawaniem reaktywnych form tlenu (ROS) w wyniku działania tlenu styrenu (Cemeli i in. 2009).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Wykonano badania otorynolaryngologiczne w grupie 290 pracowników zakładów szkodliwych narażonych jednocześnie na: styren ( $0,2 \div 198,4 \text{ mg/m}^3$ ), toluen ( $0 \div 224,9 \text{ mg/m}^3$ ), aceton ( $0,3 \div 307 \text{ mg/m}^3$ ), dichlorometan ( $1 \div 145 \text{ mg/m}^3$ ) i hałas ( $71,3 \div 93,0 \text{ dBA}$ ) oraz w grupie kontrolnej (223 osoby) narażonej tylko na hałas o tym samym natężeniu ( $70,3 \div 97,4 \text{ dBA}$ ). W badaniach tych wykazano utratę słuchu związaną z wiekiem (OR = 1,1; 95% CI: 1,08 ÷ 1,14), narażeniem na hałas (OR = 1,1; 95% CI: 1,04 ÷ 1,10) i narażeniem na sam styren (OR = 3,9; 95% CI: 2,40 ÷ 6,22). Po standaryzacji wyników wg wieku i płci wartości OR w podgrupach narażonych tylko na: hałas, styren, łącznie na styren i hałas oraz łącznie na: styren, toluen i hałas, wynosiły odpowiednio: 3,3; 5,2; 10,9; 13,1 i 21,5. Progi słyszalności, standaryzowane wg wieku i płci ulegały stopniowemu, statystycznie istotnemu obniżeniu w zakresie częstotliwości dźwięku  $1 \div 6 \text{ kHz}$  (Śliwiska-Kowalska i in. 2003).

W grupie 32 laminatorów w wieku  $41 \pm 8$  lat zatrudnionych w zakładzie szkodliwym przez  $7,5 \pm 5,0$  lat wykonano badania audiometryczne. Grupę odniesienia stanowiło 16 pracowników (wiek  $39 \pm 8$  lat) nienarażonych na styren, ale narażonych na hałas o tym samym natężeniu jak w grupie badanej. Stężenia kwasu migdłowego i

kwasu fenyloglioksalowego łącznie w moczu u osób narażonych i w grupie kontrolnej wynosiły odpowiednio  $695 \pm 664 \text{ mg/g}$  kreatyniny i  $51 \pm 24 \text{ mg/g}$  kreatyniny. W badaniu tym nie wykazano szkodliwego wpływu styrenu na narząd słuchu (Hoffmann i in. 2006).

Wykonano badania audiologiczne u 313 robotników, w tym 35 kobiet, zatrudnionych w przemyśle włókna szklanego przez co najmniej jeden rok i narażonych na styren (poniżej  $90 \text{ mg/m}^3$ ) oraz hałas (42% badanych powyżej wartości NDN, tj. 85 dBA), a także w grupie kontrolnej liczącej 159 osób (m.in. pracowników poczty bez narażenia na styren i o natężeniu hałasu poniżej 85 dBA). Zakres badań obejmował: audiometrię czystego tonu, zniekształcenie emisji otoakustycznej, przenoszenie modulacji psychoakustycznej i przerywanej mowy, zdolność rozpoznawania mowy w hałasie oraz audiometrię odpowiedzi korowej. Robotnicy narażeni na styren i hałas wykazywali istotnie niższe progi słyszalności czysto tonowej w zakresie wysokich częstotliwości ( $3 \div 8 \text{ kHz}$ ) w porównaniu z grupą kontrolną i podgrupą narażoną na sam hałas. Również w pozostałych testach obserwowano nieprawidłowości związane z otokszycznym działaniem styrenu (Johnson i in. 2006).

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zmiany układowe indukowane przez styren w warunkach narażenia zawodowego wydają się zależeć od wielkości narażenia. Należą do nich głównie: zaburzenia ze strony OUN, upośledzenie czynności narządu wzroku i narządu słuchu.

W grupie 50 robotników przewlekle narażonych na styren o stężeniu powyżej  $107 \text{ mg/m}^3$  obserwowano osłabienie zdolności uczenia się, podczas gdy przy stężeniu powyżej  $214 \text{ mg/m}^3$  stwierdzono zaburzenia pamięci logicznej i zdolności wzrokowo-twórczych (Mutti i in. 1984).

W badaniu przekrojowym 36 pracowników laminatorów narażonych na styren w zakresie stężeń  $12,8 \div 1070 \text{ mg/m}^3$  (mediana  $77 \text{ mg/m}^3$ ) oraz pracowników narażonych na styren o stężeniach  $596 \div 2556 \text{ mg/m}^3$  przez okres od roku do 16 lat (mediana 7 lat) nie wykazano zmian neurobehawioralnych, a jedynie odwracalne podrażnienie oczu, gdy stężenie styrenu wyniosło  $\geq 852 \text{ mg/m}^3$ . Zdaniem autorów pracy stężenia styrenu nieprzekraczające  $426 \text{ mg/m}^3$  (NOAEL) nie wywołują ostrych i przewlekłych zaburzeń ze strony OUN (Triebig i in. 1989).

W innym badaniu przekrojowym u 27 skutników aktualnie narażonych na styren o średnim stężeniu  $148 \text{ mg/m}^3$  oraz w grupie 90 osób narażonych w przeszłości na związek o średnim stężeniu wynoszącym  $157 \text{ mg/m}^3$  stwierdzono: odwracalne dolegliwości subiektywne (m.in.: rozdrażnienie, zmęczenie wieczorem, bóle głowy, upośledzenie pamięci i węchu) oraz zaburzenia wydolności wzrokowo-ruchowej i percepcji wzrokowej. Wykazano, że narażenie na styren o stężeniu  $155 \text{ mg/m}^3$  przez okres poniżej 10 lat może prowadzić do utrzymujących się zmian neurotoksycznych (Viaene i in. 2001). Stężenie to można przyjąć za wartość LOAEL.

W grupie 213 laminatorów i skutników aktualnie narażonych na styren o stężeniu  $170 \text{ mg/m}^3$  oraz przewlekle narażonych na ten związek o stężeniu około  $115 \text{ mg/m}^3$  przez 15 lat nie obserwowano zaburzeń funkcji poznawczych i psychomotorycznych OUN. Tylko u osób przewlekle narażonych wykazano zależność typu dawka-odpowiedź w teście pamięci wzrokowej i teście sprawności palca (Seeber i in. 2009). Stężenie styrenu na poziomie  $115 \text{ mg/m}^3$  można przyjąć za wartość LOAEL.

Pracownicy zatrudnieni w produkcji tworzyw sztucznych wzmocnionych włóknem szklanym (81 osób) i narażeni na styren o stężeniach  $6 \div 937 \text{ mg/m}^3$  (kwartył 1. i 3. odpowiednio  $21$  i  $303 \text{ mg/m}^3$ ) wykazywali upośledzenie wzrokowej percepcji barw zależne od wielkości narażenia. Częstość występowania: niewyraźnego widzenia,

łzawienia i podrażnienia oczu, była zależna od stężenia kwasu migdałowego w moczu na końcu zmiany roboczej (Campagna i in. 1995). Również w innym badaniu (Gong i in. 2002) u skutników narażonych w przeszłości na styren o stężeniu powyżej  $213 \text{ mg/m}^3$  przez 8 lat i aktualnie narażonych na styren o stężeniu  $43 \text{ mg/m}^3$  wykazano upośledzenie zdolności odróżniania barw.

W kohorcie 299 robotników oceniano progi słyszalności. W podgrupie narażonej na styren o stężeniu  $170 \div 213 \text{ mg/m}^3$  przez ponad 10 lat stwierdzono podwyższenie progu słyszalności dla dźwięków o częstotliwości  $1,5 \text{ kHz}$ . W podgrupie narażonej na styren o stężeniu około  $130 \text{ mg/m}^3$  przez  $10 \div 26$  lat wykazano istotny wzrost ilorazu szans utraty słuchu o ponad  $25 \text{ dBA}$  w jednym uchu dla dźwięków o częstotliwości  $3 \div 6 \text{ kHz}$  (Triebing i in. 2009).

W innym badaniu, w grupie 51 pracowników narażonych na styren o stężeniu  $38 \pm 24 \text{ mg/m}^3$  wykazano ototoksyczne działanie tego związku w zakresie progów słyszalności obu uszu oraz zdolności przetwarzania bodźców dźwiękowych przez ośrodkową część narządu słuchu (Zamysłowska-Szmytke 2009).

W grupie 109 laminatorów narażonych na styren o stężeniach  $116 \pm 119 \text{ mg/m}^3$  wykazano gorszą stabilność postawy w porównaniu z grupą odniesienia, co wskazuje na zaburzenia funkcji aparatu przedsionkowego ucha (Toppila i in. 2006).

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

### Istniejące wartości NDS

narażenia zawodowego na styren w niektórych państwach przedstawiono w tabeli 5.

Istniejące wartości dopuszczalnych wielkości

Tabela 5.

Wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na działanie styrenu w niektórych państwach (ACGIH 1996/2009)

Państwo/instytucja/rok publikacji	Wartość NDS, $\text{mg/m}^3$	Wartość NDSch, $\text{mg/m}^3$
Polska (1999)	50	200
Belgia (2002)	216	432
Dania (2002)	105	–
Finlandia (2009)	86	430
Francja (2006)	215	–
Holandia (2003)	107	–

cd. tab. 5.

Państwo/institucja/rok publikacji	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSch, mg/m <sup>3</sup>
Niemcy (2011)	86	172
Norwegia (1999)	105	–
Szwecja (2005)	90	200
Szwajcaria (2009)	85	170
USA:		
– ACGIH (2001)	85	170
– NIOSH (1992)	210	420
– OSHA (1994)	420	–
Wielka Brytania (2005)	430	1080

Podstawą wartości ustalonej przez ACGIH TLV-TWA było działanie związku na OUN oraz działanie drażniące na górne drogi oddechowe (ACGIH 2001).

W SCOEL dopiero niedawno rozpoczęto prace nad dokumentacją dla styrenu (2011).

### Podstawy proponowanej wartości NDS

Podstawą wartości NDS styrenu mogą być zaburzenia ze strony OUN oraz działanie drażniące tego związku na błony śluzowe i górne drogi oddechowe. Działanie styrenu na OUN w warunkach przewlekłego narażenia zawodowego jest stosunkowo dobrze udokumentowane. Oprócz zaburzeń neurobehawioralnych wykazano również upośledzenie funkcji narządu wzroku i narządu słuchu. U szkodników narażonych na styren o stężeniu 148 mg/m<sup>3</sup> oraz u osób narażonych na ten związek w przeszłości (157 mg/m<sup>3</sup>) stwierdzono dolegliwości subiektywne (m.in.: rozdrażnienie, zmęczenie, bóle głowy, upośledzenie pamięci i węchu) oraz zaburzenia wzrokowo-ruchowe, w tym percepcji wzrokowej. Wykazano, że narażenie na styren o stężeniu 155 mg/m<sup>3</sup> przez okres nieprzekraczający 10 lat może prowadzić do utrzymujących się zaburzeń neurobehawioralnych. Stężenie to można przyjąć za wartość LOAEL (Viaene i in. 2001). U pracowników narażonych przewlekłe na styren o średnim stężeniu 115 mg/m<sup>3</sup> wykazano zależność typu dawka-odpowiedź w teście pamięci wzrokowej i teście sprawności palca (Seeber i in. 2009). Wartość tego stężenia przyjęto za wartość LOAEL.

U pracowników narażonych na styren o stężeniu około 150 mg/m<sup>3</sup> obserwowano zwiększoną częstość: upośledzenia percepcji barw, niewyraźnego widzenia, łzawienia i podrażnienia oczu (Campagna i in. 1995; Gong i in. 2002).

W grupie robotników narażonych na styren o stężeniu około 130 mg/m<sup>3</sup> przez okres 10 ÷ 26 lat

wykazano statystycznie istotny wzrost ilorazu szans (OR) utraty słuchu o ponad 25 dBA w jednym uchu dla dźwięków o częstotliwości 3 ÷ 6 kHz (Triebing i in. 2009). W innym badaniu, gdy stężenie styrenu wynosiło 116±119 mg/m<sup>3</sup>, wykazano gorszą stabilność postawy w porównaniu z grupą kontrolną (Toppila i in. 2006).

Jak wynika z przytoczonych danych, styren w zakresie stosunkowo małych stężeń, wynoszących 115 ÷ 157 mg/m<sup>3</sup>, wywiera szkodliwe działanie na OUN oraz działa drażniąco. Przyjmując stężenie styrenu na poziomie 150 mg/m<sup>3</sup> za wartość LOAEL (równoczesny wpływ na OUN i działanie drażniące jako skutki krytyczne), (Campagna i in. 1995) oraz dwa współczynniki niepewności o łącznej wartości 4, można obliczyć wartość NDS dla styrenu na podstawie wzoru:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \text{LOAEL}/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E \\ \text{NDS} &= 150 \text{ mg/m}^3/2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1 \\ \text{NDS} &= 150 \text{ mg/m}^3/4 \\ \text{NDS} &= 37,5 \text{ mg/m}^3, \end{aligned}$$

gdzie:

$A = 2$  – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,  
 $B = 1$  – badania ludzi narażonych zawodowo na styren,  
 $C = 1$  – narażenie przewlekłe,  
 $D = 2$  – zastosowanie wartości LOAEL,  
 $E = 1$  – współczynnik modyfikujący (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Przyjmując powyższe wyliczenia oraz brak działania drażniącego styrenu u ochotników narażonych jednorazowo na ten związek o stężeniu 85 mg/m<sup>3</sup> przez 4 h (Seeber i in. 2002), zaproponowano pozostawienie dotychczas obowiązującej w Polsce wartości NDS dla styrenu wynoszącej 50 mg/m<sup>3</sup>. Wartość ta jest około 2 razy mniejsza od wartości tego normatywu w innych państwach (tab. 4). Proponuje się także zmniejsze-

nie dotychczasowej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) do poziomu  $100 \text{ mg/m}^3$ . Ze względu na drażniące działanie styrenu wskazane jest oznakowanie związku literą „I” (substancja o działaniu drażniącym). Natomiast nie ma uzasadnienia oznakowanie styrenu literami „Ft” i „Sk”.

### Podstawy proponowanej wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB)

Oprócz środowiskowego monitoringu narażenia na styren zaleca się również biomonitoring. Jest to podyktowane niemal 6-krotnym wzrostem wchłaniania styrenu w drogach oddechowych podczas wykonywania prac ręcznych w zakładach szklanych. W biomonitoringu narażenia na styren uwzględniono również wchłanianie tego związku przez skórę.

W ostatnich dwóch dekadach opracowano wiele biomarkerów narażenia na styren. Biomarkery te bazują m.in. na oznaczaniu: stężenia styrenu we krwi, moczu lub powietrzu wydechowym oraz jego metabolitów, głównie kwasu migdałowego (MA) i kwasu fenyloglioksalowego (PGA) w moczu.

W badaniach obejmujących 39 robotników narażonych na styren o stężeniu poniżej  $170 \text{ mg/m}^3$  wykazano duże korelacje między stężeniami styrenu w powietrzu wdychanym i we krwi ( $r = 0,87$ ), w powietrzu wdychanym i powietrzu wydychanym ( $r = 0,76$ ) oraz małą korelację między stężeniem styrenu w powietrzu wdychanym i w moczu ( $r = 0,24$ ) na końcu zmiany roboczej. Suma stężeń kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego w moczu lepiej korelowała ze stężeniem styrenu w powietrzu ( $r = 0,79$ ) niż każdy z tych metabolitów oddzielnie (odpowiednio  $r = 0,59$ ;  $0,72$ ). Współczynniki korelacji uległy wyraźnej poprawie po korekcie stężeń metabolitów styrenu na ciężar właściwy moczu ( $1,018$ ) lub kreatyninę (Ong i in. 1994).

U osób nienarażonych stężenie styrenu we krwi wynosiło  $221 \text{ ng/l}$ , w powietrzu pęcherzykowym –  $3 \text{ ng/l}$ , podczas gdy w powietrzu atmosferycznym –  $6 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ . Stężenia tego związku: we krwi, w powietrzu pęcherzykowym i powietrzu środowiska ogólnego u palaczy i osób niepalących nie różniły się między sobą i wynosiły odpowiednio:  $512$  oraz  $7 \text{ ng/l}$  i  $15 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ . U pracowników narażonych na styren o stężeniu  $204 \text{ mg/m}^3$  stężenie tego związku we krwi (na końcu zmiany)

sięgało  $1,211 \text{ mg/l}$ . Stężenie to w piątek po zakończeniu zmiany ( $1,59 \text{ mg/l}$ ) było znacznie większe niż w poniedziałek ( $1,068 \text{ mg/l}$ ). Podobną różnicę wykazano w próbkach krwi pobranych 16 h po przerwaniu narażenia. Wykazano również istotną korelację między stężeniami styrenu w powietrzu i krwi na końcu zmiany roboczej i rano w dniu następnym. Stężenie styrenu we krwi u robotników, 16 h po przerwaniu narażenia, było istotnie większe ( $94 \text{ } \mu\text{g/l}$ ) niż u osób nienarażonych ( $0,22 \text{ } \mu\text{g/l}$ ), (Brugnone i in. 1993).

Wydalenie styrenu z moczem oceniono u 20 ochotników narażonych na pary tego związku w zakresie stężeń  $38,4 \div 172,3 \text{ mg/m}^3$  przez 1 ÷ 3 h w spoczynku (15 osób) i podczas lekkiego wysiłku fizycznego (5 osób). Ponadto oceniono narażenie na styren (mediana  $118 \text{ mg/m}^3$ ) u 51 robotników w czasie tygodnia roboczego. Zgodnie z oczekiwaniem, wchłanianie styrenu sięgało 65% jego stężenia w powietrzu, a stosunek jego stężeń w powietrzu pęcherzykowym i powietrzu wdychanym wynosił 0,15. Zarówno u ochotników, jak i u robotników stężenia styrenu w moczu wykazywały liniową zależność od jego stężenia w powietrzu. Wartości współczynników korelacji zależały od ilości pobieranego styrenu oraz czasu narażenia i wynosiły 0,88 i 0,93, odpowiednio dla narażenia zawodowego i narażenia w warunkach doświadczalnych. U osób zawodowo narażonych na styren na poziomie  $85 \text{ mg/m}^3$  (TLV) stężenie tego związku w moczu wynosiło  $77 \text{ } \mu\text{g/l}$  (dolna granica 95-procentowego przedziału ufności), (Pezzagno i in. 1985). Również w innym badaniu potwierdzono przydatność oznaczania stężenia styrenu w moczu jako miernika narażenia na ten związek. W grupie 214 robotników oceniono: wielkość narażenia na styren, stężenie styrenu we krwi i moczu oraz stężenie kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego w moczu. Współczynniki korelacji między średnim stężeniem styrenu w powietrzu i w moczu oraz stężeniami kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego na końcu zmiany roboczej wynosiły odpowiednio: 0,88, 0,82 i 0,78. Wykazano również dużą korelację między stężeniem styrenu we krwi i moczu ( $r = 0,86$ ), (Gobba 1993). Na podstawie regresji liniowych można obliczyć wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) styrenu na poziomach: 41; 37,5 i  $38,1 \text{ } \mu\text{g/l}$ , w moczu pobranym w godzinach:  $8^{00} - 12^{00}$ ,  $13^{00} - 17^{00}$  oraz  $8^{00} - 17^{00}$ . Wartości te odpowiadają narażeniu na styren na poziomie  $85 \text{ mg/m}^3$ .

Najczęściej stosowanymi biomarkerami narażenia na styren jest kwas migdałowy i kwas fenyloglioksalowy oznaczane w moczu na końcu zmiany, ale nie w pierwszym dniu narażenia. Zaleca się również oznaczanie sumy stężeń kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego w moczu pobranym po 16 h od zakończenia narażenia. Stężenia: kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego oraz łącznie kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego w moczu, wynoszące odpowiednio: 800; 240 i 330 mg/g kreatyniny odpowiadały stężeniu styrenu w powietrzu na poziomie 215 mg/m<sup>3</sup> (TLV-TWA), (Guillemain, Berode 1988). U 20 pracowników narażonych na styren o stężeniach 17 ÷ 199 mg/m<sup>3</sup> wykazano korelacje między stężeniami styrenu w powietrzu i stężeniami: kwasu migdałowego, kwasu fenyloglioksalowego oraz łącznie kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego w moczu na końcu zmiany roboczej (odpowiednio:  $r = 0,73$ ; 0,64 i 0,74). Korelacje były większe w przypadku moczu pobranego 16 h po przerwaniu narażenia (odpowiednio:  $r = 0,84$ ; 0,78 i 0,86). Z analizy regresji prostoliniowych wynika, że narażeniu na styren o stężeniu 215 mg/m<sup>3</sup> (TLV-TWA) odpowiadało łącznie wydalanie kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego wynoszące 1054 mg/g kreatyniny na końcu zmiany roboczej

oraz 418 mg/g kreatyniny przed rozpoczęciem pracy w dniu następnym (Bartolucci i in. 1986).

Zaleca się, aby próbki moczu do oznaczania stężeń kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego były analizowane w dniu pobrania lub przechowywane w stanie zamrożenia (-20 °C), najdłużej do 4 dni celem uniknięcia rozkładu analitów (Eitaki i in. 2008). Czynniki wpływającymi na stężenia kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego w moczu są: a) równoczesne narażenie na: etylobenzen, glikol styrenu, tlenek styrenu, metylofenyloketon, kwas  $\alpha$ -fenyloaminooctowy, kwas fenaceturowy, kwas fenyloglioksalowy, fenyloglikol i inne substancje strukturalnie podobne; b) łączne narażenie z toluenem, ksylenem i trichloroetylenem; c) pobieranie etanolu; d) wchłanianie styrenu przez skórę. Jeżeli stosunek stężeń kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego w próbkach moczu do stężenia styrenu w powietrzu przekracza wartość ilorazu wartości dopuszczalnych stężeń biologicznych i wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (DSB/NDS), to należy oczekiwać wchłaniania styrenu przez skórę lub interferencji wymienionych czynników chemicznych ze styrenem.

Istniejące wartości dopuszczalnych stężeń biologicznych (DSB) zalecane w niektórych państwach przedstawiono w tabeli 6.

**Tabela 6.**

**Wartości dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym (DSB) zalecane w niektórych państwach (ACGIH 2003; CIOP 1998; DFG 1996)**

Państwo	Biologiczny wskaźnik narażenia	Wartość DSB
Polska	MA	16 mg/h
Niemcy	MA	400 mg/g kreatyniny
	MA + PGA	500 mg/g kreatyniny
USA (ACGIH)	MA + PGA	400 mg/g kreatyniny

Na podstawie regresji liniowych zależności między stężeniami styrenu w powietrzu i sumą stężeń kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego w moczu pobranym na końcu zmiany roboczej (Guillemain, Bauer 1978; Bartolucci i in. 1986; Ong i in. 1994) oraz wartości BEI zaproponowanej przez ACGIH (ACGIH 2003) można przyjąć wartość DSB dla obu metabolitów na

poziomie 235 mg/g kreatyniny. Polimorfizm genetyczny CYP2E1, w przeciwieństwie do polimorfizmu *S*-transferazy glutationowej odpowiedzialnej za generowanie kwasów merkapturowych, nie ma istotnego wpływu na zmienność stężeń łącznie kwasu migdałowego i kwasu fenyloglioksalowego w moczu osób narażonych (Haufroid i in. 2002).

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

### Zakres badania wstępnego

Badanie obowiązkowe: ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, błony śluzowe górnych dróg oddechowych, spojówki i skórę. W razie potrzeby konsultacja: neurologiczna, laryngologiczna i dermatologiczna.

Badania pracownicze: morfologia krwi, OB, badanie ogólne moczu, próba tymolowa, czas i wskaźnik protrombinowy, aminotransferazy oraz GGTP.

Badania pożądane: psychologiczne.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, błony śluzowe górnych dróg oddechowych, spojówki i skórę. W razie potrzeby konsultacja: neurologiczna, laryngologiczna i dermatologiczna.

Badania pracownicze: morfologia krwi, OB, badanie ogólne moczu, próba tymolowa, czas i wskaźnik protrombinowy, aminotransferazy oraz GGTP.

Badania pożądane: psychologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: ustala lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną nad pracownikami, na podstawie oceny wielkości narażenia zawodowego, czasu narażenia oraz współistnienia narażenia mieszanego, a także oceny stanu zdrowia pracownika.

### Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby organiczne ośrodkowego układu nerwowego, stany zapalne górnych dróg oddechowych i spojówek, uszkodzenie mięszu wątroby, stany zapalne skóry, ciąża.

### U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2009) The Threshold Limit Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BEIs). Cincinnati, OH, 1996 TLV/BEI.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Styrene, Monomer. Cincinnati, OH.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Styrene BEI. Cincinnati, OH.

Alarie Y. (1973) Sensory irritation of the upper airways by airborne chemicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 24, 279–297.

Albee R.R., Mattsson J.L., Yano B.L. i in. (1992) Ototoxicologic and neurotoxicologic evaluation of rats exposed to styrene vapor for 13 weeks. Dow Chemical Co., Midland, MI [cyt. za: ACGIH 2001].

Antinen-Klemetti T., Vaaranrinta R., Mutanen P., Peltonen K. (2006) Inhalation exposure to 1,3-butadiene and styrene in styrene-butadiene copolymer production. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 209, 151–158.

Bartolucci G.B., De Rosa E., Gori G.P., Corona P.C., Perbellini L., Brugnone F. (1986) Biomonitoring of occupational exposure to styrene. *Appl. Ind. Hyg.* 3, 125–131.

Beliles R.P., Butala J.H., Stack C.R., Makris S. (1985) Chronic toxicity and three-generation reproduction study of styrene monomer in the drinking water of rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 5, 855–868.

Belvedere G., Tursi F., Elovaara E., Vainio H. (1983) Styrene oxidation to styrene oxide coupled with arachidonic acid oxidation by soybean lipoxygenase. *Toxicol. Lett.* 18, 39–44.

- Benignus V.A., Geller A.M., Boyes W.K., Bushnell P.J. (2005) Human neurobehavioral effects of long-term exposure to styrene: a meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 113(5), 532–538.
- Berode M., Droz P.O., Guillemin M. (1985) Human exposure to styrene. VI. Percutaneous absorption in human volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 55, 331–336.
- Boffetta P., Adami H.O., Cole P., Trichopoulos D., Mandel J.S. (2009) Epidemiologic studies of styrene and cancer: a review of the literature. *J. Occup. Environ. Med.* 51(11), 1275–1287.
- Brodkin C.A., Moon J.D., Camp J., Echeverria D., Redlich C.A., Willson R.A. i in. (2001) Serum hepatic biochemical activity in two populations of workers exposed to styrene. *Occup. Environ. Med.* 58, 95–102.
- Brown N.A. (1991) Reproductive and developmental toxicity of styrene. *Reprod. Toxicol.* 5(1), 3–29.
- Brugnone F., Perbellini L., Wang G.Z., Maranelli G., Raineri E., De Rosa E., Saletti C., Soave C., Romeo L. (1993) Blood styrene concentrations in a “normal” population and in exposed workers 16 hours after the end of the workshift. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65, 125–130.
- Campagna D., Mergler D., Huel G., Bélanger S., Truchon G., Ostiguy C., Drolet D. i in. (1995) Visual dysfunction among styrene-exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 21, 382–390.
- Castillo L., Baldwin M., Sassine M.P., Mergler D. (2001) Cumulative exposure to styrene and visual functions. *Am. J. Ind. Med.* 39, 351–360.
- Cemeli E., Mirkova E., Chiuchiarelli G., Alexandrova E., Anderson D. (2009) Investigation on the mechanisms of genotoxicity of butadiene, styrene and their combination in human lymphocytes using the Comet assay. *Mutat. Res.* 664, 69–76.
- Checkoway H., Echeverria D., Moon J.D., Heyer N., Costa L.G. (1994) Platelet monoamine oxidase b activity in workers exposed to styrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66, 359–362.
- Czynniki szkodliwe w środowisku pracy (2010) Warszawa, CIOP-PIB.
- Coccini T., Randine G., Li B., Manzo L., Costa L.G. (1999) Effect of styrene on monoamine oxidase B activity in rat brain. *J. Toxicol. Environ. Health* 56, 59–68.
- Coggon D., Osmond C., Pannett B., Simmonds S., Winter P.D., Acheson E.D. (1987) Mortality of workers exposed to styrene in the manufacture of glass-Reinforced plastics. *Scand. J. Work Environ. Health* 13, 94–99.
- Conti B., Maltoni C., Perino G., Ciliberti A. (1988) Long-term carcinogenicity bioassays on styrene administered by inhalation, ingestion and injection and styrene oxide administered by ingestion in Sprague-Dawley rats, and para-methylstyrene administered by ingestion in Sprague-Dawley rats and Swiss mice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 534, 203–234.
- Delzell E., Macaluso M., Sathiakumar N., Matthews R. (2001) Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry. *Chem. Biol. Interact.* 135–136, 515–534.
- Delzell E., Sathiakumar N., Graff J., Matthews R. (2005) Styrene and ischemic heart disease mortality among synthetic rubber industry workers. *J. Occup. Environ. Med.* 47, 1235–1243.
- De Meester C., Duverger-von Bogaert M., Lambotte-Vandepaer M., Mercier M., Poncelet F. (1981) Mutagenicity of styrene in the Salmonella typhimurium test system. *Mutat. Res.* 90, 443–450.
- De Meester C., Poncelet F., Roberfroid M. i in. (1977) Mutagenicity of styrene and styrene oxide. *Mutat. Res.* 54, 147–152.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1996) List of MAK and BAT Values 1996. VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim (FRG).
- Donner M., Sorsa M., Vainio H. (1979) Recessive lethals induced by styrene and styrene oxide in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 67, 373–376.
- Edling C., Ekberg K. (1985) No acute behavioural effects of exposure to styrene: a safe level of exposure? *Br. J. Ind. Med.* 42, 301–304.
- Eitaki Y., Kawai T., Kishi R., Sakurai H., Ikeda M. (2008) Stability in urine of authentic phenylglyoxylic and mandelic acids as urinary markers of occupational exposure to styrene. *J. Occup. Health* 50, 221–228.
- Engström J., Astrand I., Wigaues E. (1978a) Exposure to styrene in a polymerization plant. Uptake in the organism and concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand. J. Work Environ. Health* 4, 324–329.
- Engström J., Bjurström R., Åstrand I., Övrum P. (1978b) Uptake, distribution and elimination of styrene in man. Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand. J. Work. Environ. Health* 4, 315–323.
- Fiserova-Bergerova V., Teisinger J. (1965) Pulmonary styrene vapor retention. *Ind. Med. Surg.* 34, 620–622.
- Fracasso M.E., Doria D., Carrieri M., Bartolucci G.B., Quintavalle S., De Rosa E. (2009) DNA single- and double-strand breaks by alkaline- and immuno-comet assay in lymphocytes of workers exposed to styrene. *Toxicol. Lett.* 185, 9–15.
- Fustinoni S., Colosio C., Colombi A., Lastrucci L., Yeowell-O’Connell K., Rappaport S.M. (1998) Albumin and hemoglobin adducts as biomarkers of exposure to styrene in fiberglass-reinforced-plastics workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71, 35–41.
- Gargas M.L., Burgess R.J., Voisard D.E., Cason G.H., Andersen M.E. (1989) Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 98, 87–99.
- Gérin M., Siemiatycki J., Désy M., Krewski D. (1998) Associations between several sites of cancer and occupational exposure to benzene, toluene, xylene, and styrene: results of a case-control study in Montreal. *Am. J. Ind. Med.* 34, 144–156.
- Gobba F., Galassi C., Ghittori S., Imbriani M., Pugliese F., Cavalleri A. (1993) Urinary styrene in the biological monitoring of styrene exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 19, 175–182.
- Gong Y.Y., Kishi R., Katakura Y., Tsukishima E., Fujiwara K., Kasai S. i in. (2002) Relation between colour vision loss and occupational styrene exposure level. *Occup. Environ. Med.* 59, 824–829.

- Gotell P., Axelson O., Lindelof B. (1972) Field studies on human styrene exposure. *Work Environ. Health* 9, 76–83.
- Green T., Lee R., Toghil A. (2001) The toxicity of styrene to the nasal epithelium of mice and rats: studies on the mode of action and relevance to human. *Chem. Biol. Interact.* 137, 185–202.
- Gullemin M.P., Berode M. (1988) Biological monitoring of styrene: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 49(10), 497–505.
- Hagmar L., Högstedt B., Welinder H., Karlsson A., Rasser F. (1989) Cytogenetic and hematological effects in plastics workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 15, 136–141.
- Haufroid V., Jakubowski M., Janasik B., Ligocka D., Buchet J.P., Bergamaschi E. i in. (2002) Interest of genotyping and phenotyping of drug-metabolizing enzymes for the interpretation of biological monitoring of exposure to styrene. *Pharmacogenetics* 12, 691–702.
- Hemminki K., Franssila E., Vainio H. (1980) Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 45, 123–126.
- Hemminki K., Vodicka P. (1995) Styrene: from characterization of DNA adducts to application in styrene-exposed lamination workers. *Toxicol. Lett.* 77, 153–161.
- Hodgson J.T., Jones R.D. (1985) Mortality of styrene production, polymerization and processing workers at a site in northwest England. *Scand. J. Work Environ. Health* 11, 347–352.
- Horvath E., Pongracz K., Rappaport S., Bodell W.J. (1994) <sup>32</sup>P-Post-labeling detection of DNA adducts in mononuclear cells of workers occupationally exposed to styrene. *Carcinogenesis* 15(7), 1309–1315.
- Högstedt B., Åkesson B., Axell K., Bullberg B., Mitelman F., Pero R.W. i in. (1983) Increased frequency of lymphocyte micronuclei in workers producing reinforced polyester resin with low exposure to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 9, 241–246.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. WHO, Lyon, France 82, 437–441.
- Ikeda M., Hirayama T. (1978) Possible metabolic interaction of styrene with organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (Suppl. 2), 41–46.
- IUCLID (2000) European Commission European Chemicals Bureau.
- Jaeger R.J., Conolly R.B., Murphy S.D. (1974) Toxicity and biochemical changes in rats after inhalation exposure to 1,1-dichloroethylene, bromobenzene, styrene, acrylonitrile, or 2-chlorobutadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 29, 81.
- Jensen A.A., Breum N.O., Bacher J., Lynge E. (1990) Occupational exposures to styrene in Denmark 1955–88. *Am. J. Ind. Med.* 17, 593–606.
- Jersey G.C., Balmer M.F., Quast J.F., Park C.N., Schuetz D.J., Beyer J.E. i in. (1978) Two-year chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study on monomeric styrene in rats – Final Report, Dow Chemical Company, Midland, MI [cyt. za McConnell, Swenberg 1994].
- Johnson A.C. (2007) Relationship between styrene exposure and hearing loss: review of human studies. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 20(4), 315–325.
- Johnson A.C., Morata T.C., Lindblad A.C., Nylén P.R., Svensson E.B., Krieg E. i in. (2006) Audiological findings in workers exposed to styrene alone or in concert with noise. *Noise & Health* 8(30), 45–57.
- Kankaanpää J.T.J., Elovaara E., Hemminki K., Vainio H. (1980) The effect of maternally inhaled styrene on embryonal and foetal development in mice and Chinese hamsters. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 47, 127–129.
- Kim H., Wang R.S., Elovaara E., Raunio H., Pelkonen O., Aoyama T., Vainio H., Nakajima T. (1997) Cytochrome P450 isozymes responsible for the Metabolism of toluene and styrene in human liver microsomes. *Xenobiotica* 27(7), 657–665.
- Kishi R., Eguchi T., Yuasa J., Katakura Y., Arata Y., Harabuchi I. i in. (2001) Effects of low-level occupational exposure to styrene on color vision: dose relation with a urinary metabolite. *Environ. Res. Sec. A* 85, 25–30.
- Kogevinas M., Ferro G., Andersen A., Bellander T., Biocca M., Coggon D. i in. (1994) Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 20, 251–261.
- Kolstad H.A., Bisanti L., Roeleveld N., Bonde J.P.E., Joffe M., Asclepios (1999) Time to pregnancy for men occupationally exposed to styrene in several European reinforced plastics companies. *Scand. J. Work Environ. Health* 25 (suppl. 1), 66–69.
- Kolstad H.A., Bonde J.P., Spano M., Giwercman A., Zschieche W., Kaae D. i in. (1999) Change in semen quality and sperm chromatin structure following occupational styrene exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72, 135–141.
- Kolstad H.A., Juel K., Olsen J., Lynge E. (1995) Exposure to styrene and chronic health effects: mortality and incidence of solid cancers in the Danish reinforced plastics industry. *Occup. Environ. Med.* 52, 320–327.
- Korn M., Gfrörer W., Filser J.G., Kessler W. (1994) Styrene-7,8-oxide in blood of workers exposed to styrene. *Arch. Toxicol.* 68, 524–527.
- Koskinen M., Vodička P., Hemminki K. (2001) Identification of 1-adenine DANN adducts in workers occupationally exposed to styrene. *J. Occup. Environ. Med.* 43, 694–700.
- Laffon B., Pásaro E., Méndez J. (2002) Evaluation of genotoxic effects in a group of workers exposed to low levels of styrene. *Toxicology* 171, 175–186.
- Lawton B.W., Hoffmann J., Triebig G. (2006) The ototoxicity of styrene: a review of occupational investigation. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 79, 93–102.
- Lindbohm M.L., Taskinen H., Sallman M., Hemminki K. (1990) Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am. J. Ind. Med.* 17, 449–463.
- Linnainmaa K., Meretoja T., Sorsa M., Vainio H. (1978) Cytogenetic effects of styrene and styrene oxide. *Mutat. Res.* 58, 277–286.
- Lof A., Gullstrand E., Byfalt-Nordqvist M. (1983) Tissue distribution of styrene, styrene glycol and more polar styrene metabolites in the mouse. *Scand. J. Work Environ. Health* 9, 419–430 [cyt. za Brown 1991].



- Loprieno N., Abbondandolo A., Barale R. i in. (1976) Mutagenicity of industrial compounds: styrene and its possible metabolite styrene oxide. *Mutat. Res.* 40, 317–324.
- Loprieno N., Presciuttini S., Sbrana I. i in. (1978) Mutagenicity of industrial compounds. VII. Styrene and styrene oxide. II. Point mutations, chromosome aberrations and DNA repair induction analyses. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (Suppl. 2), 169–178.
- Mäki-Paakkanen J., Walles S., Osterman-Golkar S., Norppa H. (1991) Single-strand, chromosome-aberrations, sister-chromatid exchanges, and micronuclei in blood lymphocytes of workers exposed to styrene during the production of reinforced plastics. *Environ. Mol. Mutagen.* 17, 27–31.
- Manini P., Buzio L., Andreoli R., Goldoni M., Bergamaschi E., Jakubowski M. i in. (2003) Assessment of biotransformation of the arene moiety of styrene in volunteers and occupationally exposed workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 189, 160–169.
- Manini P., De Palma G., Andreoli R., Marczynski B., Hanova M., Mozzoni P., Naccarati A., Vodickova L., Hlavac P., Mutti A., Vodicka P. (2009) Biomarkers of nucleic acid oxidation, polymorphism in, and expression of, hOGG1 gene in styrene-exposed workers. *Toxicol. Lett.* 190, 41–47.
- Matanoski G.M., Santos-Burgoa C., Schwartz L. (1990) Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943-1982). *Environ. Health Perspect.* 86, 107–117.
- Matanoski G.M., Schwartz L. (1987) Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *J. Occup. Med.* 29(8), 675–680.
- Matanoski G.M., Tao X. (2003) Styrene exposure and ischemic heart disease: A case-cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 158(10), 988–995.
- McConnell E.E., Swenberg J.A. (1994) Review of styrene and styrene oxide long-Term animal studies. *Crit. Rev. Toxicol.* 24(S1), S49–S55.
- Meinhardt T.J., Lemen R.A., Crandall M.S., Young R.J. (1982) Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. *Scand. J. Work Environ. Health* 8, 250–259.
- Meretoja T., Järventaus H., Sorsa M., Vainio H. (1978) Chromosome aberrations in lymphocytes of workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (Suppl. 2), 259–264.
- Meretoja T., Vainio H., Jarventaus H. (1978) Clastogenic effects of styrene exposure on bone marrow cells of rat. *Toxicol. Lett.* 1, 315–318.
- Migliore L., Naccarati A., Zanello A., Scarpato R., Bramanti L., Mariani M. (2002) Assessment of sperm DNA integrity in workers exposed to styrene. *Hum. Reprod.* 17(11), 2912–2918.
- Miller R.R., Newhook R., Poole A. (1994) Styrene production, use, and human exposure. *Crit. Rev. Toxicol.* 24, S1-S10.
- Morgan D.L., Mahler J.F., O'Connor R.W. i in. (1993) Styrene inhalation toxicity studies in mice. I. Hepatotoxicity in B6C3F1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 20, 325–335.
- Morgan D.L., Mahler J.F., Moorman M.P., Wilson R.E., Price H.C., Jr., Richards J.H. i in. (1995) Comparison of styrene hepatotoxicity in B6C3F1 and Swiss mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 27, 217–222.
- Murata K., Araki S., Yokoyama K. (1991) Assessment of the peripheral, central, and autonomic nervous system function in styrene workers. *Am. J. Ind. Med.* 20, 775–784.
- Murray F.J., John J.A., Balmer M.F., Schwetz B.A. (1978) Teratologic evaluation of styrene given to rats and rabbits by inhalation or by gavage. *Toxicology* 11, 335–343.
- Mutti A., Mazzucchi A., Rustichelli P., Frigeri G., Arfini G., Franchini I. (1984) Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *Am. J. Ind. Med.* 5, 275–286.
- Mutti A., Vescovi P.P., Falzoi M., Arfini G., Valenti G., Franchini I. (1984) Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health.* 10, 225–228.
- NCI, United States National Cancer Institute (1979) Bioassay of styrene for possible carcinogenicity. NCI Tech. Rep. No. 185 [cyt. za McConnell, Swenberg 1994].
- Nicholson W.J., Selikoff I.J., Seidman H. (1978) Mortality experience of styrene-polystyrene polymerization workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (Suppl. 2), 247–252.
- Norppa H. (1981) Styrene and vinyltoluene induce micronuclei in mouse bone marrow. *Toxicol. Lett.* 8, 247–251.
- Ohtsuji H., Ikeda M. (1971) The metabolism of styrene in the rat and the stimulatory effect of phenobarbital. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18, 321–328.
- Okun A.H., Beaumont J.J., Meinhardt T.J., Crandall M.S. (1985) Mortality patterns among styrene-exposed boat-builders. *Am. J. Ind. Med.* 8, 193–205.
- Ong C.N., Shi C.Y., Chia S.E., Chua S.C., Ong H.Y., Lee B.L., Ng T.P., Teramoto K. (1994) Biological monitoring of exposure to low concentrations of styrene. *Am. J. Ind. Med.* 25, 719–730.
- Petreas M.X., Woodlee J., Becker C.E., Rappaport S.M. (1995) Retention of styrene following controlled exposure to constant and fluctuating air concentrations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 67, 27–34.
- Pezzagno G., Ghittori S., Imbriani M., Capodaglio E. (1985) Urinary elimination of styrene in experimental and occupational exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 11, 371–379.
- Plotnick H.B., Weigel W.W. (1979) Tissue distribution and excretion of <sup>14</sup>C-styrene in male and female rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 24, 515–524 [cyt. za Brown 1991].
- Ponomarkov V., Tomatis L. (1978) Effects of long-term oral administration of styrene to mice and rats. *Scand. J. Work Environ. Health* 4, 127.
- Preston R.J., Abernethy D.J. (1993) Studies of the induction of chromosomal aberration and sister chromatid exchange in rats exposed to styrene by inhalation. *IARC Scientific Publ.* 127, 225–233.
- Pryor G.T., Rebert D.C., Howd R.A. (1987) Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *J. Appl. Toxicol.* 7, 55–61.
- Ramsey J.C., Young J.D. (1978) Pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (Suppl. 2), 84–91.

- Ramsey J.C., Young J.D., Karbowski R.J., Chenoweth M.B., McCarty L.P., Braun W.H. (1980) Pharmacokinetics of inhaled styrene in human volunteers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53, 54–63.
- Rappaport S.M., Yeowell-O'Connell K. (1999) Protein adducts as dosimeters of human exposure to styrene, styrene-7,8-oxide, and benzene. *Toxicol. Lett.* 108, 117–126.
- Riihimäki V., Pfaffli P. (1978) Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 4, 73–85.
- Rosengren L.E., Haglid K.G. (1989) Long-term neurotoxicity of styrene. A quantitative study of glial fibrillary acidic protein (GFA) and S-100. *Br. J. Ind. Med.* 46, 316–320.
- Ruder A.M., Ward E.M., Dong M., Okun A.H., Davis-King K. (2004) Mortality patterns among workers exposed to styrene in the reinforced plastic boatbuilding industry: an update. *Am. J. Ind. Med.* 45, 165–176.
- Santini F., Mantovani A., Cristaudo A., Rago T., Marsili A., Buselli R. i in. (2008) Thyroid function and exposure to styrene. *Thyroid* 18(10), 1065–1069.
- Sathiakumar N., Brill I., Delzell E. (2009) 1,3-Butadiene, styrene and lung cancer among synthetic rubber industry workers. *J. Occup. Environ. Med.* 51, 1326–1332.
- Scélo G., Constantinescu V., Csiki I., Zaridze D., Szeszenia-Dąbrowska N., Rudnai P. i in. (2004) Occupational exposure to vinyl chloride, acrylonitrile and Styrene and lung cancer risk (Europe). *Cancer Caus. Contr.* 15, 445–452.
- Seeber A., Blaszkewicz M., Golka K., Hallier E., Kiesswetter E., Schäper M. i in. (2004) Neurobehavioral effects of experimental exposures to low levels of styrene. *Toxicol. Lett.* 151, 183–192.
- Seeber A., Bruckner T., Triebig G. (2009) Occupational styrene exposure, colour vision and contrast sensitivity: a cohort study with repeated measurements. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 82, 757–770.
116. Seeber A., Bruckner T., Triebig G. (2009) Occupational styrene exposure and neurobehavioural functions: a cohort study with repeated measurements. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 82, 969–984.
- Seeber A., van Thriel C., Haumann K. (2002) Psychological reactions related to chemosensory irritation. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 75, 314–325.
- Shigeta S., Miyake K., Aikawa H., Misawa T. (1989) Effects of postnatal low-levels of exposure to styrene on behavior and development in rats. *J. Toxicol. Sci.* 14, 279–286.
- Shugaev B.B. (1969) Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Arch. Environ. Health* 18, 878–882.
- Sinha A.K., Jersey G.C., Linscombe V.A. i in. (1983) Cytogenetic evaluation of bone marrow cells from rats exposed to styrene vapor for one year. *Fund. Appl. Toxicol.* 3, 95–98.
- Ska B., Vyskocil A., Tardif R., Carrier G., Thuot R., Murray K. i in. (2003) *Hum. Exp. Toxicol.* 22, 407–415.
- Slyskova J., Dusinska M., Kuricova M., Soucek P., Vodickova L., Susova S. i in. (2007) Relationship between the capacity to repair 8-oxoguanine, biomarkers of genotoxicity and individual susceptibility in styrene-exposed workers. *Mutat. Res.* 634, 101–111.
- Spencer H.C., Irish D.D., Adams E.M. i in. (1942) The response of laboratory animals to monomeric styrene. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 24, 295–301 [cyt. za: ACGIH 2001].
- Srivastava S., Seth P.K., Srivastava S.P. (1989) Effect of styrene administration on rat testes. *Arch. Toxicol.* 63, 43–46.
- Srivastava S., Srivastava S.P., Seth P.K. (1990) Embryo/fetotoxicity of styrene in rats. *J. Environ. Biol.* 11(1), 73–77.
- Stengel B., Touranchet A., Boiteau H.L., Harousseau H., Mandereau L., Hémon D. (1990) Hematological findings among styrene-exposed workers in the reinforced plastics industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 62, 11–18.
- Stewart R.D., Dodd H.C., Baretta E.D., Schaffer A.W. (1968) Human exposure to Styrene vapor. *Arch. Environ. Health* 16, 656–662.
- Sullivan B.J. (2003) Styrene exposure in a fiberglass boat manufacturing operation. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 18, 496–498.
- Śliwińska-Kowalska M., Zamysłowska-Szymtke E., Szymczak W., Kotylo P., Fiszler M., Wesolowski W. i in. (2003) Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. *J. Occup. Environ. Med.* 45(1), 15–24.
- Teixeira J.P., Gaspar J., Roma-Torres J., Silva S., Costa C., Roach J. i in. (2007) Styrene-oxide N-terminal valine haemoglobin adducts in reinforced plastic Workers: Possible influence of genetic polymorphism of drug-metabolising enzymes. *Toxicology* 237, 58–64.
- Tomanin R., Ballarin C., Bartolucci G.B., De Rosa E., Sessa G.Iannini G. i in. (1992) Chromosome aberrations and micronuclei in lymphocytes of workers exposed to low and medium levels of styrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 209–215.
- Toppila E., Forsman P., Pyykkö I., Starck J., Tossavainen T., Uitti J. i in. (2006) Effect of styrene on postural stability among reinforced plastic boat plant workers in Finland. *J. Occup. Environ. Med.* 48, 175–180.
- Triebig G., Bruckner T., Seeber A. (2009) Occupational styrene exposure and hearing loss: a cohort study with repeated measurements. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 82, 463–480.
- Triebig G., Lehl S., Weltle D., Schaller K.H., Valentin H. (1989) Clinical and neurobehavioural study of the acute and chronic neurotoxicity of styrene. *Br. J. Ind. Med.* 46, 799–804.
- Tulinska J., Dusinska M., Jahnova E., Liskova A., Kuricova M., Vodicka P. i in. (2000) Changes in cellular immunity among workers occupationally exposed to styrene in a plastics lamination plant. *Am. J. Ind. Med.* 38, 576–583.
- U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1992) Toxicological Profile for Styrene. TP-91/25. ATSDR, U.S. Public Health Service, Atlanta, GA [cyt. za: ACGIH 2001].
- Vainio H., Paakkonen R., Romholm K. i in. (1976) A study on the mutagenic activity of styrene and styrene oxide. *Scand. J. Work Environ. Health* 3, 147–151.
- Van Rooij J.G.M., Kasper A., Triebig G., Werner P., Jongeneelen F.J., Kromhout H. (2008) Trends in occupational exposure to styrene in the European glass fibre-

reinforced plastics industry. *Ann. Occup. Hyg.* 52(5), 337–349.

*Viaene M.K., Pauwels W., Veulemans H., Roels H.A., Masschelein R.* (2001) Neurobehavioural changes and persistence of complaints in workers exposed to styrene in a polyester boat building plant: influence of exposure characteristics and microsomal epoxide hydrolase phenotype. *Occup. Environ. Med.* 58, 103–112.

*Vodicka P., Tuimala J., Stetina R., Kumar R., Manini P., Naccarati A.* i in. (2004) Cytogenetic markers, DNA single-strand breaks, urinary metabolites, and DNA repair rates in styrene-exposed lamination workers. *Environ. Health Perspect.* 112(8), 867–871.

*Walles S.A.S., Edling C., Anundi H., Johanson G.* (1993) Exposure dependent increase in DNA single strand breaks in leucocytes from workers exposed to low concentrations of styrene. *Br. J. Ind. Med.* 50, 570–574.

*Walles S.A.S., Orsen I.* (1983) Single-strand breaks in DNA of various organs of mice induced by styrene and styrene oxide. *Cancer Lett.* 21, 9–15.

*Watanabe T., Endo A., Sato K., Ohtsuki T., Miyasaka M., Koizumi A.* i in. (1981) Mutagenic potential of styrene in man. *Ind. Health* 19, 37–45

*Welp E., Partanen T., Kogevinas M., Andersen A., Bel-lander T., Biocca M.* i in. (1996) Exposure to styrene and mortality from nonmalignant diseases of the genitourinary system. *Scand. J. Work Environ. Health* 22, 223–226.

*Wieczorek H., Piotrowski J.K.* (1985) Evaluation of low exposure to styrene. I. Absorption of styrene vapors by inhalation under experimental conditions. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 57, 57–69.

*Wigaeus E., Löf A., Bjurström R., Byfält Nordqvist M.* (1983) Exposure to styrene. Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 9, 479–488.

*Withey J.R., Karpinski K.* (1985) Fetal distribution of styrene in rats after vapor phase exposures. *Biol. Res. Pregnancy Perinatol.* 6, 59–64 [cyt. za *Brown* 1991].

*Wolf M.S., Lorimer W.V., Lilis R., Selikoff I.J.* (1978) Blood styrene and urinary metabolites in styrene polymerization. *Br. J. Ind. Med.* 35, 318–329.

*Wolf M.A., Rowe V.K., McCollister D.D.* i in. (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *AMA Arch. Ind. Health* 14, 387–398.

*Wong O.* (1990) A cohort mortality study and a case-control study of workers potentially exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry. *Br. J. Ind. Med.* 47, 753–762.

*Wong O., Trent L.S., Whorton M.D.* (1994) An updated cohort mortality study of workers exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry. *Occup. Environ. Med.* 51, 386–396.

*Zamysłowska-Szmytka E., Fuente A., Niebudek-Bogusz E., Sliwinska-Kowalska M.* (2009) Temporal processing disorder associated with styrene exposure. *Audiol. Neurotol.* 14, 296–302.

*Yager J.W., Paradisin W.M., Rappaport S.M.* (1993) Sister-chromatid exchanges in lymphocytes are increased in relation to longitudinally measured occupational exposure to low concentrations of styrene. *Mutat. Res.* 319, 155–165.