

Furan

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

Furan

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr JOLANTA SKOWROŃ

<https://orcid.org/0000-0003-4550-5339>

Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Central Institute for Labour Protection – National Research Institute, Warsaw, Poland

mgr inż. KATARZYNA KONIECZKO

<https://orcid.org/0000-0001-7878-5248>

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

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS 0,05 mg/m³

NDSch 0,1 mg/m³

NDSP nie ustalono

DSB nie ustalono

Carc. 1B substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B

I substancja o działaniu drażniącym

Skóra wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25-27.06.2019 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 23.06.2020 r.

Streszczenie

Furan jest stosowany w syntezie organicznej, przy produkcji lakierów, leków, stabilizatorów, zamienników detergentów, środków chemicznych stosowanych w rolnictwie, laminatów odpornych na temperaturę, jako rozpuszczalnik żywic i odczynnik w laboratoriach. Furan jest zaklasyfikowany do substancji rakotwórczych kategorii zagrożenia 1B. W latach 2005-2017 wzrastała liczba zakładów pracy zgłaszających furan do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w Środowisku

¹ Wartość NDS furanu została w dniu 23.06.2020 r. przyjęta na 95. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (wniosek nr 110) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Opracowano na podstawie wyników IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

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

Pracy. W 2017 r. 9 zakładów zgłosiło 183 narażonych pracowników. Dotychczas w Polsce nie ustalono wartości NDS dla furanu. W warunkach narażenia zawodowego furan wchłania się do organizmu drogą inhalacyjną i dermalną. Jako skutek krytyczny narażenia na furan przyjęto działanie hepatotoksyczne. Wartość NDS na poziomie $0,05 \text{ mg/m}^3$ powinna zabezpieczyć pracowników również przed działaniem rakotwórczym. Dodatkowe ryzyko białaczki u osób zatrudnionych przez 40 lat na furan o stężeniu $0,05 \text{ mg/m}^3$ jest poniżej 10^{-3} i nie przekracza wartości ryzyka akceptowalnego w środowisku pracy. Ze względu na działanie drażniące furanu ustalono wartość chwilową NDSCh na poziomie $0,1 \text{ mg/m}^3$. Substancja powinna być oznakowana: „Carc. 1B” (substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B), „I” (substancja o działaniu drażniącym) oraz „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową). Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: furan, toksyczność, środowisko pracy, narażenie zawodowe, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

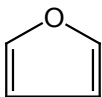
Furan is used in the organic synthesis, in the production of varnishes, drugs, stabilizers, detergent substitutes, chemicals used in agriculture, temperature-resistant laminates, as a solvent for resins and in laboratories. Furan is classified as a carcinogen category 1B. In 2005-2017, the number of enterprises reporting furan to the Central register of occupational carcinogens or mutagens increased. In 2017, 9 enterprises reported 183 exposed people. So far, the MAC value for furan has not been established in Poland. Under occupational exposure conditions, furan is absorbed into the body by inhalation and dermal route. The hepatotoxic effect was assumed as a critical effect of exposure to furan. The OEL value at the level of 0.05 mg/m^3 should also protect employees against carcinogenic effects. The additional risk of leukaemia in people exposed to furan at a concentration of 0.05 mg/m^3 for 40 years is less than 10^{-3} and does not exceed the acceptable risk value in the working environment. The STEL value was proposed at the level of 0.1 mg/m^3 . The substance should be labeled: “Carc. 1B” (carcinogenicity category 1B), “I” (irritant) and “Skin” (skin absorption can be as important as inhalation). This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: furan, toxicity, working environment, occupational exposure, OEL, MAC, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka furanu (ChemIDplus 2019; GESTIS Substance database 2019; HSDB 2019; IARC 1995; Rozporządzenie WE nr 1272/2008):

- wzór sumaryczny $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}$
- wzór strukturalny 
- nazwa chemiczna furan
- numer w rejestrze CAS 110-00-9
- numer WE 203-727-3
- numer indeksowy 603-105-00-5
- synonimy: aksol;

1,4-epoksybuta-
-1,3-dien;
oksacyklopentadien;
tlenek diwinylnu
tetrol; furfuran;
aksol.

- nazwy handlowe:

Furan znajduje się w wykazie zharmonizowanej klasyfikacji i oznakowania substancji stwarzających zagrożenie w załączniku VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006

z dnia 31.12.2008 r. (Rozporządzenie WE nr 1272/2008). Ze względu na zagrożenia dla zdrowia furan jest również zaklasyfikowany do następujących klas i kategorii zagrożenia:

- rakotwórczość, kategoria zagrożenia 1B, z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia H350 „Może powodować raka”;
- działanie mutagenne na komórki rozrodcze, kategoria zagrożenia 2, z przypisanym zwrotem H341 „Podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne”;
- toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4, z przypisanymi zwrotami H302 „Działa szkodliwie po połknięciu” i H332 „Działa szkodliwie w następstwie wdychania”;
- działanie toksyczne na narządy docelowe – powtarzane narażenie, kategoria zagrożenia 2, z przypisanym zwrotem H373 „Może powodować uszkodzenie narządów poprzez długotrwałe lub powtarzane narażenie”;
- działanie drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2, z przypisanym zwrotem H315 „Działa drażniąco na skórę”.

Ze względu na właściwości fizyczne i chemiczne furan jest zaklasyfikowany jako ciecz łatwopalna kategorii zagrożenia 1 (H224 „Skrajnie

łatwopalna ciecz i pary”), a ze względu na zagrożenie dla środowiska jako substancja stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria przewlekła 3 (H412 „Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki”). Ponadto furan ma przypisany dodatkowy zwrot wskazujący zagrożenie EUH019 „Może tworzyć wybuchowe nadtlenki”. Zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie furanu zamieszczono w tabeli 1.

Od 19 grudnia 2012 r. furan jest umieszczony na liście kandydackiej substancji wzbudzających szczególnie duże obawy (SVHC), dostępnej na stronie internetowej Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA 2019b). Powodem włączenia furanu do substancji SVHC była jego rakotwórczość.

Ze względu na klasyfikację jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia H350 „Może powodować raka” furan jest uznany za substancję działającą rakotwórczo w środowisku pracy i podlega rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (tekst jednolity DzU 2016, poz. 1117).

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie furanu wg kryteriów Rozporządzenia WE nr 1272/2008

Nazwa chemiczna	Numer indeksowy	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	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Furan	603-105-00-5	203-727-3	110-00-9	Flam. Liq. 1 Carc. 1B Muta. 2 Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*) STOT RE 2 (*) Skin Irrit. 2 Aquatic Chronic 3	H224 H350 H341 H332 H302 H373 (**) H315 H412	GHS02 GHS08 GHS07 Dgr	H224 H350 H341 H332 H302 H373 (**) H315 H412	EUH019		

Objaśnienia:

Klasa i kategoria zagrożenia:

Flam. Liq. 1 – Substancje ciekłe łatwopalne; kategoria zagrożenia 1.

Carc. 1B – Rakotwórczość; kategoria zagrożenia 1B.

Muta. 2 – Działanie mutagenne na komórki rozrodcze; kategoria zagrożenia 2.

Acute Tox. 4 – Toksyczność ostra; kategoria zagrożenia 4.

STOT RE 2 – Działanie toksyczne na narządy docelowe – powtarzane narażenie; kategoria zagrożenia 2.

Skin Irrit. 2 – Działanie drażniące na skórę; kategoria zagrożenia 2.

Aquatic Chronic 3 – Stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego; toksyczność przewlekła, kategoria zagrożenia 3.

Zwroty wskazujące rodzaj zagrożenia:

H224 – Skrajnie łatwopalna ciecz i pary.

H350 – Może powodować raka.

H341 – Podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne.

H332 – Działa szkodliwie w następstwie wdychania.

H302 – Działa szkodliwie po połknięciu.

H315 – Działa drażniąco na skórę.

H373 – Może powodować uszkodzenie narządów <podać wszystkie znane narządy, których to dotyczy> poprzez długotrwałe lub powtarzane narażenie <podać drogę narażenia, jeśli udowodniono, że inne drogi narażenia nie stwarzają zagrożenia>.

H412 – Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Informacje uzupełniające o zagrożeniach:

EUH019 – Może tworzyć wybuchowe nadtlenki.

* – Minimum klasyfikacji.

** – Droga narażenia powinna być określona w zwrocie wskazującym rodzaj zagrożenia, jeżeli ostatecznie udowodniono, że inna droga nie powoduje zagrożenia zgodnie z kryteriami określonymi w załączniku I do rozporządzenia CLP.

Piktogramy:



GHS02



GHS07



GHS08

Hasła ostrzegawcze:

Dgr – Niebezpieczeństwo.

D – Niektóre substancje, które są podatne na spontaniczną polimeryzację lub rozkład, są na ogół wprowadzane do obrotu w formie stabilizowanej. W tej właśnie formie są one wymienione w części 3 załącznika VI do rozporządzenia (WE) nr 1272/2008. Substancje takie są czasem wprowadzane do obrotu w formie niestabilizowanej. W takim przypadku dostawca wprowadzający taką substancję do obrotu musi umieścić na etykiecie nazwę substancji z następującym po niej wyrazem „niestabilizowany” (lub „niestabilizowana”).

Właściwości fizykochemiczne

Furan jest bezbarwną, lotną cieczą o zapachu charakterystycznym dla eterów. Rozpuszcza się w etanolu, benzenie, eterze dietylowym i acetonie (rozpuszczalność w tych rozpuszczalnikach wynosi > 10%), natomiast jest słabo rozpuszczalny w wodzie (rozpuszczalność w temp. 25 °C wynosi 10 g/dm³). Jest substancją skrajnie łatwopalną, produktami spalania są tlenek i ditlenek węgla oraz para wodna. Pary furanu tworzą wybuchowe mieszaniny z powietrzem. Podobnie jak większość związków chemicznych z wiązaniem eterowym, podczas przechowywania furan powoli ulega utlenieniu, tworząc niestabilne, wybuchowe nadtlenki. Pod wpływem kwasów mineralnych lub podczas odparowywania tworzy żywice. Jest stabilny w środowisku zasadowym.

Właściwości fizykochemiczne furanu (Chem-IDplus 2019; GESTIS Substance Database 2019; HSDB 2019; IARC 1995):

- masa cząsteczkowa 68,08
- temperatura wrzenia 31,5 °C
- temperatura topnienia (-85,6) °C
- temperatura zapłonu (-35) °C (zamknięty tygiel)
- temperatura samozapłonu 390 °C
- granice wybuchowości w powietrzu dolna: 2,3% (64 000 mg/m³)
górna: 14,3% (405 000 mg/m³)
- gęstość względna w temp. 20 °C (woda/4 °C = 1) 0,9514

- gęstość względna par (powietrze = 1) 2,35
- gęstość względna mieszaniny par w powietrzu 1,88
- prężność par:
 - w temp. 20 °C 65,8 kPa
 - w temp. 25 °C 80 kPa (600 mm Hg)
 - w temp. 30 °C 96,4 kPa
 - w temp. 40 °C 137 kPa
 - w temp. 50 °C 191 kPa
- rozpuszczalność w wodzie w temp. 25 °C 10 g/dm³
- lepkość w temp. 20 °C 0,38 mPa · s
- logarytm współczynnika podziału oktanol-woda 1,34
- współczynniki przeliczeniowe w temp. 20 °C:
 - 1 ppm ≈ 2,78 mg/m³
 - 1 mg/m³ ≈ 0,36 ppm.

Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Występowanie

Furan występuje jako produkt naturalny w niektórych gatunkach drewna, np. jego obecność stwierdzono w lotnej frakcji wydzielanej z jarzębiny oraz w olejach otrzymywanych w procesie destylacji drewna sosnowego zawierającego kalafonię. Furan powstaje w procesach spalania – występuje np. w dymie tytoniowym, w spalinach samochodowych, w dymach powstających podczas spalania drewna. Obecność substancji stwierdzano w powietrzu wydychanym zarówno u osób palących papierosy (0 ÷ 98 µg/h), jak i u niepalących (0 ÷ 28 µg/h).

W gazach emitowanych podczas smażenia w głębokim tłuszczu oznaczono furan w stężeniu 170 µg/m³. Furan powstaje również podczas obróbki termicznej żywności, występuje np. w mięsie, kawie palonej, pieczywie. FDA (Food and Drug Administration) przebadła ok. 300 próbek żywności, furan wykryto w bardzo różnorodnych produktach, w niektórych

przypadkach jego zawartość przekraczała 100 µg/kg. Największe stężenia substancji (nawet do 200 µg/kg) występują w produktach piekarniczych, np. ciastkach, pieczywie. Szczególnie niepokojące są duże stężenia furanu (do 112 µg/kg) w daniach gotowych przeznaczonych dla małych dzieci. W Polsce w PZH (Państwowy Zakład Higieny) badano zawartość furanu w gotowych do spożycia przetworach dla niemowląt – przykładowo obecność furanu stwierdzono w 300 spośród 301 próbek pobranych w latach 2008-2010, średnia zawartość furanu wynosiła 40,2 µg/kg, maksymalna 166,9 µg/kg, a oszacowane na podstawie uzyskanych wyników badania narażenie na furan dzieci w wieku do 12 miesięcy przy założeniu różnych scenariuszy narażenia wynosiło 0,03 ÷ 3,56 µg/kg mc./dzień. Autorzy podkreślili, że oszacowana wielkość narażenia była w niektórych przypadkach większa od dawki referencyjnej (RfD) wynoszącej 1 µg/kg mc./dzień, a marginesy narażenia (MOE), obliczone na podstawie wartości dolnej granicy 95-procentowego przedziału ufności najmniejszej dawki wyznaczającej BMDL10 wynoszącej 0,96 mg/kg mc./dzień, były znacznie poniżej 10 000 (przy niektórych scenariuszach narażenia nawet poniżej 300), co wskazuje na istnienie potencjalnego zagrożenia dla zdrowia (Gill i in. 2010; IARC 1995; Minorczyk i in. 2011; 2012; Morehouse i in. 2008).

Otrzymywanie

Na skalę przemysłową furan jest otrzymywany przez dekarbonylację furaldehydu katalizowaną palladem lub węglem aktywnym. Dekarbonylacja furaldehydu może również być wynikiem reakcji chemicznej furaldehydu z mieszaniną stopionych wodorotlenków sodu i potasu lub z gorącym wapnem sodowanym.

Inną metodą otrzymywania furanu jest dekarboksylacja kwasu 2-furanokarboksylowego. Z dużą wydajnością furan można otrzymać w reakcji utleniania butano-1,3-diolu dichromianami(VI) w środowisku kwaśnym, a następnie przez dehydratację (HSDB 2019; IARC 1995).

Zastosowanie

Furan jest stosowany jako półprodukt w syntezie organicznej, przede wszystkim do produkcji tetrahydrofuranu, ale również innych substancji heterocyklicznych, np. pirolu i tiofenu, a także

pochodnych takich jak np. α -acetylofuran, 2,5-dimetoksy-2,5-dihydrofuran, 2,2-difurylopropan, 2,2-di(tetrahydrofurfuryl)propan. Związek znajduje zastosowanie jako rozpuszczalnik żywic, przy produkcji lakierów, leków, stabilizatorów i insektycydów (HSDB 2019; IARC 1995). Jest stosowany do produkcji związków chemicznych o strukturze polimerycznej, np. liniowe polimery otrzymywane w reakcji Dielsa-Aldera z bis(furfurylo)imidem są stosowane jako laminaty odporne na temperaturę, a związki kompleksowe kopolimerów furanu i kwasu maleinowego z jonami metali ziem alkalicznych są stosowane jako zamienniki detergentów np. w produktach przeznaczonych do zmywarek (NTP 1993).

Narażenie zawodowe

Brak jest aktualnych danych o wielkości produkcji i o poziomach narażenia zawodowego na furan zarówno w Polsce, jak i w innych krajach. Już w latach 90. XX w. eksperci NTP uznali, że narażenie na furan jest ograniczone, ponieważ ze względu na jego lotność i charakter procesów technologicznych, w których jest wykorzystywany, stosuje się go w systemach zamkniętych (NTP 1993). W Unii Europejskiej furan jest zarejestrowany

tylko przez dwa przedsiębiorstwa, w dokumentacji rejestracyjnej wskazano zastosowanie wyłącznie przemysłowe jako półproduktu do syntez.

W ostatnich kilkunastu latach furan był zgłaszany corocznie do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w Środowisku Pracy prowadzonym przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi. W latach 2005-2017 wzrastała zarówno liczba zgłaszających go zakładów pracy, jak i liczba narażonych pracowników – w 2017 r. zgłoszono razem 183 osoby narażone na furan w 9 zakładach pracy. Większość zgłoszonych zakładów pracy stanowiły uczelnie wyższe, instytuty naukowo-badawcze i laboratoria służb kontrolnych. Około 20 osób zgłosił zakład produkujący leki, ale również w tym przypadku zgłoszone osoby pracowały na stanowiskach pracy o charakterze laboratoryjnym. W żadnym ze zgłoszonych zakładów nie były prowadzone pomiary stężeń furanu w środowisku pracy (IMP 2019).

Tabela 2.

Narażenie na furan w zakładach pracy w Polsce w latach 2005-2017 na podstawie Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w Środowisku Pracy

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet		Łączna liczba narażonych osób
				ogółem	w wieku do 45 lat	
2005	1	1	12	0	0	12
2006	2	3	3	9	bd.	12
2007	2	3	1	15	bd.	16
2008	2	2	4	11	bd.	15
2009	2	3	5	16	bd.	21
2010	2	3	5	12	bd.	17
2011	2	2	4	11	bd.	15
2012	3	5	5	7	4	12
2013	3	3	1	6	2	7
2014	4	4	2	13	10	15
2015	4	4	17	13	10	30
2016	6	7	77	78	62	155
2017	6	9	98	85	70	183

Objaśnienie:

bd. – brak danych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Działanie ostre i krótkoterminowe

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji o ostrych zatruciach ludzi furanem.

Działanie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących toksyczności furanu dla ludzi w warunkach narażenia przewlekłego.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Furan jest zaklasyfikowany do klasy zagrożenia toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4 – działa szkodliwie w następstwie wdychania i po

połknięciu (Rozporządzenie WE nr 1272/2008). Mediany stężeń i dawek śmiertelnych furanu zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Mediany stężeń i dawek śmiertelnych furanu

Droga podania	Gatunek	Wartość CL ₅₀ /DL ₅₀	Piśmiennictwo
Inhalacyjna	szczur	9 446 mg/m ³ /1 h (3 464 ppm/1 h)	<i>Terrill</i> i in. 1989
	mysz	120 mg/m ³ /1 h	<i>Egle, Gochberg</i> 1979
Dootrzewnowa	szczur	5,2 mg/kg mc.	<i>Egle, Gochberg</i> 1979
	mysz	6,9 mg/kg mc.	<i>Egle, Gochberg</i> 1979

Myszy Swiss (po 3 ÷ 4 samce i samice w grupie) narażano przez całe ciało na pary furanu o stężeniach 30 ÷ 1 000 mg/m³/1 h. Wyznaczono wartość mediany stężenia śmiertelnego CL₅₀ na poziomie 120 mg/m³/1 h. Eksponowane myszy podczas pierwszych 10 ÷ 15 min doświadczenia wykazywały wzmogoną aktywność ruchową, następnie pojawiały się trudności z oddychaniem i zwierzęta padały. Badania sekcyjne wykazały obrzęk płuc (*Egle, Gochberg* 1979).

Terrill i in. (1989) narażali szczury Sprague-Dawley (po 5 samców i 5 samic w grupie) przez całe ciało na pary furanu o stężeniach: 2 819 mg/m³ (1 014 ppm); 7 926 mg/m³ (2 851 ppm) lub 11 256 mg/m³ (4 049 ppm) przez 1 h, następnie zwierzęta obserwowano przez 14 dni. Opisane objawy narażenia obejmowały niewydolność oddechową i zwiększone wydzielanie śluzu. Masa ciała była zmniejszona u zwierząt z grup narażonych na furan w dwóch większych

stężeniach. Przy dwóch mniejszych stężeniach nie odnotowano padnięć zwierząt, w grupie narażonej na furan o największym stężeniu padło 5 samców i 4 samice. Padnięcia wystąpiły w końcu pierwszego tygodnia obserwacji lub na początku drugiego. Na tej podstawie autorzy badania wyznaczyli wartość mediany stężenia śmiertelnego CL₅₀ na poziomie 9 446 mg/m³/1 h (3 464 ppm/1 h), a więc o prawie dwa rzędy większą niż w przypadku myszy. Badanie zwierząt, które przeżyły okres obserwacji, przeprowadzone po 14 dniach od narażenia nie wykazało żadnych zmian patologicznych.

Samcom myszy B6C3F1/CrIBR i szczurów Fisher 344/CrIBR (po 5 zwierząt w grupie) podano jednorazowo dożołądkowo furan w oleju kukurydzianym w dawce 30 mg/kg mc. (szczury) lub 50 mg/kg mc. (myszy). Grupy kontrolne stanowiły zwierzęta, którym podawano sam olej. Zwierzęta zabijano pomiędzy 12. godziną

a 8. dniem od podania, 2 h wcześniej wstrzykiwano dootrzewnowo 2 000 mCi/kg mc. tymidyny znakowanej trytem w grupie metylowej. U zwierząt obserwowano martwicę komórek wątroby – ogniska martwicy były widoczne już po 12 h, a po 24 h obserwowano wyraźne zmiany martwicze. Ponadto występowały nacieki zapalne, znacznie silniejsze u szczurów niż u myszy. Po 48 h od podania furanu zmiany martwicze zaczynały się cofać, a po 8 dniach ustępowały prawie całkowicie. Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparginianowej, aminotransferazy alaninowej i dehydrogenazy mleczanowej w osoczu obserwowano 12, 24 oraz 48 h po podaniu furanu (w większości przypadków maksymalną aktywność zanotowano po 24 h). Zwiększoną inkorporację tymidyny do kwasów nukleinowych jąder komórek wątroby, wskazującą na zwiększoną proliferację komórek wątroby, obserwowano 48 h po podaniu furanu. Wskaźnik przyłączenia znakowanej tymidyny wynosił 23,9 u narażonych myszy oraz 17,8 u szczurów w porównaniu z < 0,5 w grupach kontrolnych (Wilson i in. 1992).

Jednorazowe podanie dootrzewnowe 10 myszom Swiss albino szczepu GP 300 mg furanu/kg mc. w 0,9-procentowym roztworze soli fizjologicznej powodowało rozległą martwicę w centralnej części zrazików wątroby i martwicę skrzepową proksymalnych kanalików krętych w zewnętrznej części kory nerkowej. Jednocześnie obserwowano, że wcześniejsze podanie myszom butoksydu piperonylu, będącego inhibitorem cytochromu P450, zmniejszyło obszar występowania martwicy wątroby i całkowicie zahamowało powstawanie martwicy nerek (McMurtry, Mitchell 1977).

Wyniki badań toksyczności krótkoterminowej furanu przeprowadzone na szczurach Fisher po podaniu dożołądkowym świadczą o hepatotoksycznym działaniu furanu.

Samcom szczurów Fisher 344 (po 5 zwierząt w grupie) podawano zgłębnikiem do żołądka furan w oleju kukurydzianym w dawkach: 0 (kontrola); 15; 30; 45 lub 60 mg/kg mc./dzień, 5 dni w tygodniu, przez 3 tygodnie. U zwierząt z dwóch grup otrzymujących największe dawki nastąpiło zwłóknienie wokół wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych,

poza tym obserwowano rozrost nabłonka przewodów żółciowych i metaplazję typu jelitowego. Zmiany te były zlokalizowane w płacie ogoniastym wątroby (Elmore, Sirica 1991).

Ci sami autorzy przeprowadzili dodatkowe badanie, w trakcie którego samcom szczurów Fisher 344 podawano zgłębnikiem do żołądka furan w oleju kukurydzianym w dawce 45 mg/kg mc./dzień, 5 dni w tygodniu, przez okres do 32 dni. Zwierzęta zabijano w: 1., 3., 5., 7., 9., 12., 16. lub 32. dniu eksperymentu. W początkowym okresie doświadczenia (1. dzień) obserwowano martwicę komórek wątroby w płatach prawym i ogoniastym. Następnie pojawiał się nacieki komórek zapalnych wokół ognisk martwicy (3. ÷ 5. dzień), rozrost przewodów żółciowych (7. ÷ 9. dzień), ogniska metaplazji typu jelitowego (12. ÷ 16. dzień), a u zwierząt narażonych przez 32 dni obserwowano zwłóknienie dróg żółciowych (Elmore, Sirica 1992).

W dostępnym piśmiennictwie, bazach danych i w dokumentacji rejestracyjnej furanu nie znaleziono wyników badań działania drażniącego furanu na oczy lub skórę. W bazach danych i opracowaniach zbiorczych są jedynie ogólne informacje o działaniu drażniącym furanu. Substancja jest zaklasyfikowana jako drażniąca skórę (Skin Irrit. 2 H317), ale nie są znane podstawy tej klasyfikacji (ECHA 2019a).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Badania toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej furanu prowadzono na szczurach i myszach po podaniu dożołądkowym substancji w oleju kukurydzianym. Wyniki tych badań wskazują, że skutkiem krytycznym narażenia na furan jest działanie hepatotoksyczne. Szczury były gatunkiem bardziej wrażliwym na działanie furanu niż myszy, a samce były bardziej wrażliwe od samic, chociaż różnice pomiędzy zwierzętami obu płci były niewielkie. Szczegółowe wyniki badań zestawiono w tabeli 4.

W ramach NTP przeprowadzono badania 13-tygodniowe oraz 2-letnie na szczurach F344 i myszach B6C3F1 (NTP 1993). W badaniu 13-tygodniowym u szczurów obserwowano zależne od dawki uszkodzenia wątroby (rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, cytomegalię, zwyrodnienie i martwicę

hepatocytów, guzkowaty rozrost mięszu wątroby, pigmentację komórek Kupffera). U zwierząt otrzymujących największą dawkę furanu, tj. 60 mg/kg mc./dzień, dodatkowo odnotowano uszkodzenia nerek (martwica nabłonka i rozszerzenie kanalików nerkowych), zanik grasicy i jąder lub jajników. U myszy przy dawkach furanu 30 lub 60 mg/kg mc. obserwowano uszkodzenia wątroby (cytomegalia, zwyrodnienie i martwica komórek wątroby, rozrost i zwłóknienie wokół przewodów żółciowych, pigmentacja komórek Kupffera).

W 2-letnim badaniu rakotwórczości furanu poza działaniem rakotwórczym autorzy opisali również zmiany nienowotworowe w wątrobie analogiczne jak w opisanym powyżej badaniu 13-tygodniowym. Należy podkreślić, że w badaniach NTP istotne statystycznie zmiany nienowotworowe w wątrobie w badaniach 2-letnich u obu gatunków zwierząt oraz w badaniu 13-tygodniowym u szczurów obserwowano już przy najmniejszych dawkach furanu, dlatego na podstawie tych badań nie można było wyznaczyć dawki NOAEL (NTP 1993).

Gill i in. (2010; 2011) przeprowadzili badania toksyczności podprzewlekłej furanu na szczurach F344 i na myszach B6C3F1 po podaniu *per os* związku w dawkach mniejszych niż w badaniu NTP. Celem tych badań było wyznaczenie wartości NOAEL. W grupach badanych nie odnotowano zmian masy ciała, ilości pobieranego pokarmu ani zmian histopatologicznych

w innych narządach poza wątrobą. Myszy były mniej wrażliwe na działanie furanu od szczurów. Autorzy badania podkreślili, że zmiany histologiczne w wątrobie narażanych myszy były mniej nasilone niż u szczurów. Wyznaczone w tych badaniach wartości NOAEL dla furanu wynosiły odpowiednio 0,12 mg/kg mc./dzień (myszy) oraz 0,03 mg/kg mc./dzień (szczury).

Najnowsze, 2-letnie badanie działania rakotwórczego furanu na szczurach F344 samcach, było przeprowadzone przez National Center for Toxicological Research (NCTR) zgodnie z GLP (dobrą praktyką laboratoryjną), (Von Tungeln i in. 2017). Eksperyment zaplanowano jako kontynuację badania NTP z 1993 r. Zastosowano mniejsze dawki furanu, liczby zwierząt w poszczególnych grupach były zróżnicowane – 80 ÷ 190 osobników. Nienowotworowe zmiany w wątrobie obejmowały: zwłóknienie i rozrost wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, rozrost komórek owalnych, ogniska komórek mieszanych (*mixed cell foci*), przerost regeneracyjny wątroby, wakuolizację cytoplazmy w komórkach wątroby oraz przewlekłe zmiany zapalne. Wartość NOAEL dla działania furanu na wątrobę samców szczurów w warunkach narażenia przewlekłego wyznaczona w tym doświadczeniu wynosiła 0,092 mg/kg mc./dzień.

Tabela 4.

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej furanu u zwierząt doświadczalnych po podaniu *per os*

Gatunek, szczerp, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur F344 wiek 7 tyg. <i>samce</i> : po 12 w grupie <i>samice</i> : po 12 w grupie	dożołądkowo (z głębnikiem) w oleju kukurydzianym <i>dawki</i> : 0 (kontrola); 0,03; 0,12; 0,5; 2 lub 8 mg/kg mc./ dzień <i>czas narażenia</i> : 5 dni/tyg. przez 90 dni	Szczury – narażenie podprzewlekłe 0,03 mg/kg mc./dzień – nie obserwowano skutków narażenia (NOAEL) 0,12 mg/kg mc./dzień – niewielkie zmiany histologiczne w części podtorebkowej mięszu płata ogoniastego wątroby: - apoptoza hepatocytów – 6/12 u samców i 1/11 u samic, - pigmentacja komórek Kupffera – 5/12 u samców i 3/11 u samic - niewielkie ogniska komórek zapalnych 0,5 mg/kg mc./dzień – zmiany histologiczne w płacie ogoniastym oraz w lewym płacie wątroby: - apoptoza hepatocytów – 12/12 u samców i 10/12 u samic - bazofilia cytoplazmy hepatocytów – 8/12 u samców - pigmentacja komórek Kupffera – 10/12 u samców i 12/12 u samic	Gill i in. 2010

cd. tab. 4.

Gatunek, szczepek, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
		<p>2 mg/kg mc./dzień – zmiany histologiczne w płacie ogoniastym oraz w lewym płacie wątroby: - apoptoza hepatocytów – 12/12 u samców i 12/12 u samic - bazofilia cytoplazmy hepatocytów – 12/12 u samców i 12/12 u samic - anizokarioza hepatocytów – 10/12 u samców i 12/12 u samic - pigmentacja komórek Kupffera – 12/12 u samców i 12/12 u samic – rozrost wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 6/12 u samców i 1/12 u samic – zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 2/12 u samców – zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w osoczu u samic ($p < 0,01$) – zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) w osoczu u samców ($p < 0,01$)</p> <p>8 mg/kg mc./dzień – zwiększenie bezwzględnej masy wątroby u szczurów obu płci ($p < 0,01$) – znaczne zmiany morfologiczne w wątrobie, głównie w płatach bocznym lewym i ogoniastym widoczne pojedyncze lub wielokrotne małe, twarde, białe lub żółte guzki i zielonkawe przebarwienia: - apoptoza hepatocytów – 12/12 u samców i 12/12 u samic - bazofilia cytoplazmy hepatocytów – 12/12 u samców i 11/12 u samic - anizokarioza hepatocytów – 12/12 u samców i 10/12 u samic - pigmentacja komórek Kupffera – 12/12 u samców i 12/12 u samic – rozrost wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 12/12 u samców i 12/12 u samic – zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 12/12 u samców i 11/12 u samic – zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) u zwierząt obu płci ($p < 0,05$ u samców i $p < 0,01$ u samic) – zmniejszenie aktywności aminotransferazy asparginianowej (AST) u samic ($p < 0,05$) – zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) u samców ($p < 0,05$) – zwiększenie aktywności hormonów T3 ($p = 0,004$) i T4 ($p = 0,0001$) u samców</p>	
<p>Szczur F344/N wiek 51 dni <i>samce:</i> po 10 w grupie <i>samice:</i> po 10 w grupie</p>	<p>dożołądkowo (zgtębnikiem) w oleju kukurydzianym</p> <p><i>dawki:</i> 0 (kontrola); 4; 8; 15; 30 lub 60 mg/kg mc./dzień</p> <p><i>czas narażenia:</i> 5 dni/tyg. przez 13 tyg.</p>	<p>4 mg/kg mc./dzień <i>samce:</i> – rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 4/10, $p < 0,05$ – pigmentacja komórek Kupffera – 4/10, $p < 0,05$ <i>samice:</i> – rozrost wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 7/10, $p < 0,01$</p> <p>8 mg/kg mc./dzień <i>samce:</i> – rozrost wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 7/10, $p < 0,01$ – zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 9/10, $p < 0,01$ – zwyrodnienie hepatocytów – 7/10, $p < 0,01$ – pigmentacja komórek Kupffera – 6/10, $p < 0,01$ <i>samice:</i> – zwiększenie bezwzględnej masy wątroby ($p < 0,05$) – rozrost wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 7/10, $p < 0,01$ – zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 10/10, $p < 0,01$ – pigmentacja komórek Kupffera – 8/10, $p < 0,01$</p>	<p>NTP 1993</p>

cd. tab. 4.

Gatunek, szczepek, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur F344/N wiek 51 dni <i>samce:</i> po 10 w grupie <i>samice:</i> po 10 w grupie		<p>15 mg/kg mc./dzień <i>samce:</i> – zmniejszenie przyrostu masy ciała ($p \leq 0,01$) – zwiększenie względnej masy wątroby i nerek ($p < 0,05$) – rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 10/10, $p < 0,01$ – zwyrodnienie i martwica hepatocytów – 9/10, $p < 0,01$ – cytomegalia hepatocytów – 8/10, $p < 0,01$ – pigmentacja komórek Kupffera – 10/10, $p < 0,01$</p> <p><i>samice:</i> – zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby ($p < 0,01$) i nerek ($p < 0,05$) – rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 10/10, $p < 0,01$ – zwyrodnienie hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – martwica hepatocytów – 8/10, $p < 0,01$ – cytomegalia hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – pigmentacja komórek Kupffera – 8/10, $p < 0,01$</p> <p>30 mg/kg mc./dzień <i>samce:</i> – zmniejszenie przyrostu masy ciała ($p \leq 0,01$) – zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby i względnej masy nerek ($p < 0,01$) – rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 10/10, $p < 0,01$ – zwyrodnienie i martwica hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – cytomegalia hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – guzkowaty rozrost mięszu wątroby – 10/10, $p < 0,01$ – pigmentacja komórek Kupffera – 10/10, $p < 0,01$</p> <p><i>samice:</i> – zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby i nerek ($p < 0,01$) – rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 10/10, $p < 0,01$ – zwyrodnienie i martwica hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – cytomegalia hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – guzkowaty rozrost mięszu wątroby – 8/10, $p < 0,01$ – pigmentacja komórek Kupffera – 10/10, $p < 0,01$</p> <p>60 mg/kg mc./dzień <i>samce:</i> – przed końcem doświadczenia padło 9/10 samców – rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 10/10, $p < 0,01$ – zwyrodnienie i martwica hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – cytomegalia hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – guzkowaty rozrost mięszu wątroby – 10/10, $p < 0,01$ – pigmentacja komórek Kupffera – 9/10, $p < 0,01$ – rozszerzenie kanalików nerkowych – 9/10, $p < 0,01$ – martwica nabłonka kanalików nerkowych – 10/10, $p < 0,01$ – zmiany zanikowe grasicy – 7/10, $p < 0,01$ – zmiany zanikowe jąder – 9/10, $p < 0,01$</p> <p><i>samice:</i> – przed końcem doświadczenia padły 4/10 samic – zmniejszenie przyrostu masy ciała ($p \leq 0,01$) – zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby i nerek ($p < 0,01$) – rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 9/10, $p < 0,01$ – zwyrodnienie i martwica hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – cytomegalia hepatocytów – 9/10, $p < 0,01$ – guzkowaty rozrost mięszu wątroby – 9/10, $p < 0,01$ – pigmentacja komórek Kupffera – 9/10, $p < 0,01$ – rozszerzenie kanalików nerkowych – 8/10, $p < 0,01$ – martwica nabłonka kanalików nerkowych – 7/10, $p < 0,01$ – zmiany zanikowe jajników – 9/10, $p < 0,01$</p>	

cd. tab. 4.

Gatunek, szczep, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur F344/N wiek 8 ± 10 tyg. samce: 6 w grupie samice: 6 w grupie	dożołądkowo (zgłębnikiem) w oleju kukurydzianym <i>dawka:</i> 8 mg/kg mc./dzień <i>czas narażenia:</i> 5 dni/tyg. przez 6 tyg. sześć dni przed końcem podawania furanu szczurom wszczepiano podskórną pompę osmotyczną z tymidyną znakowaną trytem	– zapalenie i martwica części podtorebkowej mięszu lewego i ogoniastego płata wątroby – rozrost nabłonka wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych z metaplastją jelitową w obszarach zwłóknienia mięszu wątroby – zwiększenie w porównaniu z kontrolą wskaźników przyłączenia znakowanej tymidyny w hepatocytach, co świadczyło o zwiększonej proliferacji komórek	Wilson i in. 1992
Szczur F344, samce wiek 7 tyg. <i>liczba zwierząt w grupie była zależna od dawki:</i> kontrola – 190 0,02 – 180 0,044 – 130 0,092 – 130 0,2 – 80 0,44 – 80 0,92 – 80 2,0 – 80	dożołądkowo (zgłębnikiem) w oleju kukurydzianym <i>dawki:</i> 0 (kontrola); 0,02; 0,044; 0,092; 0,2; 0,44; 0,92 lub 2 mg/kg mc./dzień <i>czas narażenia:</i> 5 dni/tyg. przez 104 tyg. odpowiednio po 20 i 10 zwierząt z każdej grupy zabijano i sekcjonowano po 36 i 60 tyg. narażenia	Szczury – narażenie przewlekłe 0,02; 0,044; 0,092 mg/kg mc./dzień – nie obserwowano istotnych zmian (NOAEL = 0,092 mg/kg mc./dzień) 0,2 mg/kg mc./dzień – zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych (38/50, $p < 0,001$) 0,44 mg/kg mc./dzień – zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych (49/50, $p < 0,001$) – wakuolizacja cytoplazmy w komórkach wątroby (18/49, $p < 0,001$) 0,92 mg/kg mc./dzień – zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych (47/50, $p < 0,001$) – wakuolizacja cytoplazmy w komórkach wątroby (23/50, $p < 0,001$) – przerost regeneracyjny (<i>regenerative hypertrophy</i>) wątroby (7/50, $p < 0,001$) – rozrost komórek owalnych w wątrobie (14/50, $p < 0,001$) 2 mg/kg mc./dzień – zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych (49/50, $p < 0,001$) – wakuolizacja cytoplazmy w komórkach wątroby (23/50, $p < 0,001$) – przerost regeneracyjny (<i>regenerative hypertrophy</i>) wątroby (7/50, $p < 0,001$) – rozrost komórek owalnych w wątrobie (14/50, $p < 0,001$) – ogniska komórek mieszanych (<i>mixed cell foci</i>) w wątrobie (13/49, $p < 0,001$) – rozrost wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych (43/49, $p < 0,001$) Po 36 lub 60 tyg. narażenia stwierdzano zbliżone skutki, ale stopień ich ciężkości i nasilenie były mniejsze niż przy tych samych dawkach w narażeniu 2-letnim, np. zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych było istotne statystycznie dopiero przy dawce 0,44 mg/kg mc./dzień, podczas gdy w eksperymencie 2-letnim już przy dawce 0,2 mg/kg mc./dzień).	Von Tungeln i in. 2017

cd. tab. 4.

Gatunek, szczepek, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur F344/N wiek 51 dni <i>samce:</i> po 70 w grupie <i>samice:</i> po 70 w grupie	dożołądkowo (zglebnikiem) w oleju kukurydzianym <i>dawki:</i> 0 (kontrola); 2; 4; 8 mg/kg mc. <i>czas narażenia:</i> 5 dni/tyg. przez 104 tyg. po 10 zwierząt z każdej grupy zabijano i sekcjonowano po 9 i 15 miesiącach narażenia	2 mg/kg mc./dzień <i>samce:</i> – rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, metaplasza nabłonka, ogniska zapalne, torbiele – 44/50 – zmiany w hepatocytach: cytomegalia – 35/50; wakuolizacja – 39/50; zwyrodnienie – 33/50; rozrost – 30/50; martwica – 32/50 – pigmentacja komórek Kupffera – 44/50 – torbiele wątroby – 1/50 – rozrost komórek szpiku kostnego – 8/50 – powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia – 5/45 – rozrost komórek węzłów chłonnych śródpiersia – 1/45 – powiększenie węzłów chłonnych trzustkowych – 4/50 – rozrost komórek węzłów chłonnych trzustkowych – 3/50 – przekrwienie śledziony – 16/50 – proliferacja komórek hematopoetycznych śledziony – 23/50 <i>samice:</i> – rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, metaplasza – nabłonka, ogniska zapalne, torbiele – 49/50 – zmiany w hepatocytach: cytomegalia – 44/50; wakuolizacja – 43/50; zwyrodnienie – 35/50; rozrost – 32/50; martwica – 18/50 – pigmentacja komórek Kupffera – 49/50 – torbiele wątroby – 6/50 – rozrost komórek szpiku kostnego – 8/50 – powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia – 3/48 – powiększenie węzłów chłonnych trzustkowych – 6/50 – przekrwienie śledziony – 6/50 – proliferacja komórek hematopoetycznych śledziony – 14/50 4 mg/kg mc./dzień <i>samce:</i> – rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, metaplasza nabłonka, ogniska zapalne, torbiele – 48/50 – zmiany w hepatocytach: cytomegalia – 46/50; wakuolizacja – 45/50; zwyrodnienie – 46/50; rozrost – 46/50; martwica – 46/50 – pigmentacja komórek Kupffera – 48/50 – torbiele wątroby – 17/50 – rozrost komórek szpiku kostnego – 9/50 – powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia – 7/48 – rozrost komórek węzłów chłonnych śródpiersia – 0/48 – powiększenie węzłów chłonnych trzustkowych – 12/50 – rozrost komórek węzłów chłonnych trzustkowych – 2/50 – przekrwienie śledziony – 25/50 – proliferacja komórek hematopoetycznych śledziony – 27/50 <i>samice:</i> – rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, metaplasza nabłonka, ogniska zapalne, torbiele – 50/50 – zmiany w hepatocytach: cytomegalia – 50/50; wakuolizacja – 49/50; zwyrodnienie – 49/50; rozrost – 47/50; martwica – 46/50 – pigmentacja komórek Kupffera – 50/50 – torbiele wątroby – 2/50 – rozrost komórek szpiku kostnego – 11/50 – powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia – 4/49 – powiększenie węzłów chłonnych trzustkowych – 16/50 – przekrwienie śledziony – 17/50 – proliferacja komórek hematopoetycznych śledziony – 27/50	NTP 1993

cd. tab. 4.

Gatunek, szczepek, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur F344/N wiek 51 dni <i>samce:</i> po 70 w grupie <i>samice:</i> po 70 w grupie		<p>8 mg/kg mc./dzień</p> <p><i>samce:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - istotnie mniejsza przeżywalność zwierząt (16 vs. 33 w kontroli) - zmniejszenie masy ciała o 6 ÷ 8% w stosunku do kontroli od 73. tyg. do końca doświadczenia - rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, metaplazja nabłonka, ogniska zapalne, torbiele – 49/50 - zmiany w hepatocytach: cytomegalia – 49/50; wakuolizacja – 49/50; zwyrodnienie – 49/50; rozrost – 49/50; martwica – 49/50 - pigmentacja komórek Kupffera – 49/50 - torbiele wątroby – 24/50 - rozrost komórek szpiku kostnego – 28/50 - powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia – 16/45 - rozrost komórek węzłów chłonnych śródpiersia – 9/45 - powiększenie węzłów chłonnych trzustkowych – 24/50 - rozrost komórek węzłów chłonnych trzustkowych – 10/50 - przekrwienie śledziony – 25/50 - proliferacja komórek hematopoetycznych śledziony – 30/50 <p><i>samice:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - istotnie mniejsza przeżywalność zwierząt (19 vs. 34 w kontroli) - rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, metaplazja nabłonka, ogniska zapalne, torbiele – 49/50 - zmiany w hepatocytach: cytomegalia – 49/50; wakuolizacja – 47/50; zwyrodnienie – 47/50; rozrost – 46/50; martwica – 47/50 - pigmentacja komórek Kupffera – 48/50 - torbiele wątroby – 12/50 - rozrost komórek szpiku kostnego – 24/50 - powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia – 10/49 - powiększenie węzłów chłonnych trzustkowych – 23/50 - przekrwienie śledziony – 23/50 - proliferacja komórek hematopoetycznych śledziony – 25/50 	
Mysz B3C6F ₁ <i>samce:</i> po 16 w grupie <i>samice:</i> po 16 w grupie	<p>dożołądkowo (zgnębnikiem) w oleju kukurydzianym</p> <p><i>dawki:</i> 0 (kontrola); 0,03; 0,12; 0,5; 2 lub 8 mg/kg mc./dzień</p> <p><i>czas narażenia:</i> 5 dni/tyg. przez 90 dni</p>	<p>Myszy – narażenie podprzewlekle</p> <p>0,03; 0,12 mg/kg mc./dzień</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie obserwowano skutków narażenia (NOAEL = 0,12 mg/kg mc./dzień) <p>0,5 mg/kg mc./dzień</p> <ul style="list-style-type: none"> - apoptoza hepatocytów w części podtorebkowej miąższu płata ogoniastego wątroby – 1/4 u samców i 1/5 u samic - zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i fosforu w osoczu u zwierząt obu płci ($p < 0,01$), (nie obserwowano zmian masy nerek ani zmian histopatologicznych w nerkach) <p>2 mg/kg mc./dzień</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiany w części podtorebkowej miąższu płata ogoniastego wątroby: <ul style="list-style-type: none"> - apoptoza hepatocytów – 5/5 u samców i 5/5 u samic - bazofilia cytoplazmy hepatocytów – 2/5 u samców i 2/5 u samic - pigmentacja komórek Kupffera – 4/5 u samców i 4/5 u samic - zmiany zapalne – 4/5 u samców i 4/5 u samic - apoptoza hepatocytów w płacie lewym – u 3/5 samców i 2/5 samic oraz prawym u 1 samca i 1 samicy - zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i fosforu w osoczu zwierząt obu płci ($p < 0,01$ lub $p < 0,05$), (nie obserwowano zmian masy nerek ani zmian histopatologicznych w nerkach) 	Gill i in. 2011

cd. tab. 4.

Gatunek, szczepek, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Mysz B3C6F ₁ samce: po 16 w grupie samice: po 16 w grupie		8 mg/kg mc./dzień – zwiększenie bezwzględnej masy wątroby u samic ($p < 0,01$) – zmiany w części podtorebkowej mięszu płata ogoniastego wątroby: - apoptoza hepatocytów – 4/4 u samców i 4/4 u samic - bazofilia cytoplazmy hepatocytów – 3/4 u samców i 3/4 u samic - pigmentacja komórek Kupffera – 4/4 u samców i 4/4 u samic - zmiany zapalne – 4/4 u samców i 4/4 u samic – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w osoczu u zwierząt obu płci ($p < 0,01$) – zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi u samców oraz azotu mocznikowego, fosforu i mocznika ($p < 0,01$) u samic (nie obserwowano zmian masy nerek ani zmian histopatologicznych w nerkach)	
Mysz B3C6F ₁ samce: po 10 w grupie samice: po 10 w grupie	dożołądkowo (z głębnikiem) w oleju kukurydzianym dawki: samce: 0 (kontrola); 2; 4; 8; 15; 30 mg/kg mc./dzień samice: 0 (kontrola); 4; 8; 15; 30; 60 mg/kg mc./dzień czas narażenia: 5 dni/tyg. przez 13 tyg.	2 mg/kg mc./dzień samce: nie obserwowano zmian samice: – 4 mg/kg mc./dzień samce: nie obserwowano zmian samice: nie obserwowano zmian 8 mg/kg mc./dzień samce: – martwica hepatocytów – 1/10 (nieistotna statystycznie) 15 mg/kg mc./dzień samce: – zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby, $p \leq 0,01$ 30 mg/kg mc./dzień samce: – zmniejszenie przyrostu masy ciała, $p \leq 0,05$ – zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby, $p \leq 0,01$ – zwyrodnienie i martwica hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – cytomegalia hepatocytów – 8/10, $p < 0,01$ samice: – zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby ($p \leq 0,01$) – zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 4/10, $p < 0,05$ – rozrost wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 8/10, $p < 0,01$ – zwyrodnienie hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – martwica hepatocytów – 9/10, $p < 0,01$ – cytomegalia hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – pigmentacja komórek Kupffera – 9/10, $p < 0,01$ 60 mg/kg mc./dzień samce: – samice: – zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby ($p \leq 0,01$) – rozrost i zwłóknienie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych – 10/10, $p < 0,01$ – zwyrodnienie i martwica hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – cytomegalia hepatocytów – 10/10, $p < 0,01$ – pigmentacja komórek Kupffera – 10/10, $p < 0,01$	NTP 1993

cd. tab. 4.

Gatunek, szczepek, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Mysz B6C3F ₁ , samce wiek 8 ÷ 10 tyg. samce: 6 w grupie samice: 6 w grupie	dożołądkowo (zgłębnikiem) w oleju kukurydzianym dawka: 15 mg/kg mc./dzień czas narażenia: 5 dni/tyg. przez 6 tyg. sześć dni przed końcem podawania furanu myszom wszczepiano podskórnie pompę osmotyczną z tymidyną znakowaną trytem	– wakuolizacja hepatocytów – zwiększenie w porównaniu z kontrolą wskaźników przyłączenia znakowanej tymidyny w hepatocytach, co świadczyło o zwiększonej proliferacji komórek	Wilson i in. 1992
Myszy – narażenie przewlekłe			
Mysz B3C6F ₁ , wiek 58 dni samce: po 50 w grupie samice: po 50 w grupie	dożołądkowo (zgłębnikiem) w oleju kukurydzianym dawki: 0 (kontrola); 8; 15 mg/kg mc./dzień czas narażenia: 5 dni/tyg. przez 104 tyg.	8 mg/kg mc./dzień samce: – istotnie mniejsza przeżywalność zwierząt (17 vs. 33 w kontroli) – zmniejszenie masy ciała o 5 ÷ 14% w stosunku do kontroli od 76. tyg. do końca doświadczenia – wakuolizacja cytoplazmatyczna w komórkach wątroby – 24/50 – ogniska rozrostowe w wątrobie – 44/50 – infiltracja komórkowa z komórek mieszanych w wątrobie – 23/50 – poszerzenie przewodów żółciowych – 23/50 – zmiany w wewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych: przewlekłe zapalenie – 44/50, zwłóknienie – 45/50, rozrost – 46/50 – zmiany w hepatocytach: cytomegalia – 45/50; zwyrodnienie – 43/50; martwica – 39/50 – pigmentacja komórek Kupffera – 43/50 – ogniska zanikowe w miększu wątroby – 45/50 – ogniska rozrostu w rdzeniu nadnerczy – 3/50 – łagodny guz chromochłonny rdzenia nadnerczy – 6/50 samice: – wakuolizacja cytoplazmatyczna w komórkach wątroby – 29/50 – ogniska rozrostowe w wątrobie – 48/50 – rozrost limfatyczny – 33/50 – infiltracja komórkowa z komórek mieszanych w wątrobie – 23/50 – poszerzenie przewodów żółciowych – 1/50 – zmiany w wewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych: przewlekłe zapalenie – 48/50, zwłóknienie – 47/50, rozrost – 47/50 – zmiany w hepatocytach: cytomegalia – 48/50; zwyrodnienie – 47/50; martwica – 44/50 – pigmentacja komórek Kupffera – 48/50 – ogniska zanikowe w miększu wątroby – 48/50 – ogniska rozrostu w rdzeniu nadnerczy – 1/50 – łagodny guz chromochłonny rdzenia nadnerczy – 8/50 15 mg/kg mc./dzień samce: – istotnie mniejsza przeżywalność zwierząt (16 vs. 33 w kontroli) – zmniejszenie masy ciała o 5 ÷ 21% w stosunku do kontroli od 11. tyg. do końca doświadczenia – wakuolizacja cytoplazmatyczna w komórkach wątroby – 36/50 – ogniska rozrostowe w wątrobie – 49/50	NTP 1993

cd. tab. 4.

Gatunek, szczepek, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Mysz B3C6F ₁ wiek 58 dni <i>samce</i> : po 50 w grupie <i>samicze</i> : po 50 w grupie		<ul style="list-style-type: none"> – infiltracja komórkowa z komórek mieszanych w wątrobie – 29/50 – zmiany w wewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych: przewlekłe zapalenie – 49/50, zwłóknienie – 49/50, rozrost – 49/50 – zmiany w hepatocytach: cytomegalia – 50/50; zwyrodnienie – 43/50; martwica – 41/50 – pigmentacja komórek Kupffera – 50/50 – ogniska zanikowe w mięszu wątroby – 50/50 – ogniska rozrostu w rdzeniu nadnerczy – 6/50 – łagodny guz chromochłonny rdzenia nadnerczy – 10/50 <i>samicze</i> : <ul style="list-style-type: none"> – istotnie mniejsza przeżywalność zwierząt (2 vs. 29 w kontroli) – zmniejszenie masy ciała o 6 ÷ 19% w stosunku do kontroli od 36. tyg. do końca doświadczenia – wakuolizacja cytoplazmatyczna w komórkach wątroby – 36/50 – ogniska rozrostowe w wątrobie – 48/50 – rozrost limfatyczny – 42/50 – infiltracja komórkowa z komórek mieszanych w wątrobie – 32/50 – poszerzenie przewodów żółciowych – 11/50 – zmiany w wewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych: przewlekłe zapalenie – 50/50, zwłóknienie – 50/50, rozrost – 50/50 – zmiany w hepatocytach: cytomegalia – 50/50; zwyrodnienie – 48/50; martwica – 47/50 – pigmentacja komórek Kupffera – 50/50 – ogniska zanikowe w mięszu wątroby – 50/50 – ogniska rozrostu w rdzeniu nadnerczy – 1/50 – łagodny guz chromochłonny rdzenia nadnerczy – 6/50 	

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań działania mutagennego lub genotoksycznego furanu na komórki człowieka w warunkach *in vivo*.

Furan nie wykazywał działania mutagennego w testach na bakteriach (Dillon i in. 1992; Mortelmans i in. 1986; NTP 1993) oraz w badaniach na muszce owocowej (Fouremant i in. 1994).

W testach na hodowlach komórkowych komórek ssaków powodował aberracje chromosomowe i zwiększenie częstości wymian chromatyd siostrzanych (zarówno w układach bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją), (NTP 1993; Stich i in. 1981) oraz mutacje genowe (bez aktywacji metabolicznej), (McGregor i in. 1988).

W testach w warunkach *in vivo* aberracje chromosomowe stwierdzono w komórkach śledziony szczurów po podaniu furanu *per os* (Neuwirth i in. 2012) oraz w komórkach szpiku kostnego myszy po podaniu dootrzewnowym (u myszy tylko przy dawkach cytotoksycznych), (NTP 1993). Addukty z DNA zaobserwowano w komórkach wątroby i nerek szczurów po podaniu *per os* (Neuwirth i in. 2012).

W teście kometowym stwierdzano uszkodzenia DNA w hepatocytach szczurów oraz siecianie DNA w hepatocytach myszy po podaniu dożołądkowym furanu (Cordelli i in. 2010; Ding i in. 2012; Leopardi i in. 2010; McDaniel i in. 2012; Neuwirth i in. 2012). Uszkodzenia DNA w komórkach śledziony myszy po podaniu

per os stwierdzono również w teście γ -H2AX (Leopardi i in. 2010). Mikrojądra stwierdzono w komórkach śledziony myszy B6C3F1 po podaniu *per os*, ale tylko w przypadku podawania przez 28 dni, w przypadku podania jednorazowego wynik był ujemny (Leopardi i in. 2010). U szczurów po podaniu furanu *per os* i u myszy po podaniu dootrzewnowym obserwowano zwiększony poziom 8-oksodeoksyguanozyny w DNA komórek wątroby szczura oraz

w komórkach osocza krwi szczurów i myszy (Alam i in. 2017; Hickling i in. 2010; Wang i in. 2014), u myszy odnotowano także zwiększenie stężenia reaktywnych form tlenu (ROS), (Wang i in. 2014).

Szczegółowe wyniki badań mutagenności i genotoksyczności zestawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Zestawienie wyników badań mutagennego i genotoksycznego działania furanu

Rodzaj testu	Układ badawczy, droga podania	Wyniki		Piśmiennictwo
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
TESTY BAKTERYJNE				
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	-	-	Dillon i in. 1992 Mortelmans i in. 1986 NTP 1993
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA102	-	-	Dillon i in. 1992
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA104	-	-	Dillon i in. 1992
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535	-	-	Mortelmans i in. 1986 NTP 1993
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1537	-	-	Mortelmans i in. 1986 NTP 1993
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98	-	-	Mortelmans i in. 1986 NTP 1993
TESTY NA HODOWLACH KOMÓRKOWYCH W WARUNKACH <i>in vitro</i>				
Test mikrojądrowy	limfocyty ludzkie	-	-	Durling i in. 2007
	komórki chłoniaka myszy L5178Y	-	-	Kellert i in. 2008
Mutacje genowe <i>tk</i> locus	komórki chłoniaka myszy L5178Y	+/-	-	McGregori i in. 1988 NTP 1993
		-	-	Kellert i in. 2008
Test kometowy uszkodzenia DNA	komórki chłoniaka myszy L5178Y	-	-	Kellert i in. 2008
Nieplanowa synteza DNA	hepatocyty szczura	-	-	Wilson, Butterworth 1989 Wilson i in. 1990 Wilson i in. 1992
	hepatocyty myszy	-	-	Wilson, Butterworth 1989 Wilson i in. 1990 Wilson i in. 1992
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki jajnika chomika chińskiego	+	+/-	NTP 1993
Aberracje chromosomowe	komórki jajnika chomika chińskiego	-	+	Stich i in. 1981
		+	+	NTP 1993
TESTY NA MUSZCIE OWOCOWEJ				
Recesywne mutacje letalne związane z płcią	<i>Drosophila melanogaster</i>	-	-	Fouremani i in. 1994 NTP 1993

cd. tab. 5.

Test	Układ badawczy, droga podania	Wyniki		Piśmiennictwo
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
TESTY W WARUNKACH <i>in vivo</i>				
Nieplanowa synteza DNA	hepatocyty szczurów F344 samców [<i>per os</i>]	-	-	<i>Wilson, Butterworth</i> 1989 <i>Wilson</i> i in. 1990 <i>Wilson</i> i in. 1992
	hepatocyty myszy B6C3F1 samców [<i>per os</i>]	-	-	<i>Wilson, Butterworth</i> 1989 <i>Wilson</i> i in. 1990 <i>Wilson</i> i in. 1992
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki szpiku kostnego szczurów F344 samców [<i>per os</i>]	-	-	<i>Neuwirth</i> i in. 2012
	komórki szpiku kostnego myszy B6C3F1 samców [dootrzewnowo]	-	-	NTP 1993
Aberracje chromosomowe	komórki szpiku kostnego myszy B6C3F1 samców [dootrzewnowo] po 17 h po 36 h	-	+ (tylko przy dawce cytotoksycznej 250 mg/kg mc.)	NTP 1993
	komórki szpiku kostnego szczurów F344 samców [<i>per os</i>]	-	-	<i>Neuwirth</i> i in. 2012
	komórki śledziony szczurów F344 samców [<i>per os</i>]	+	-	<i>Neuwirth</i> i in. 2012
Addukty z DNA	komórki wątroby i nerek szczurów F344 samców [<i>per os</i>]	+	-	<i>Neuwirth</i> i in. 2012
Pęknięcia nici DNA (test kometowy)	komórki śledziony myszy B6C3F1 samców [<i>per os</i>]	-	-	<i>Leopardii</i> i in. 2010
	hepatocyty myszy B6C3F1 samców [<i>per os</i>]	-	-	<i>Cordelli</i> i in. 2010
	komórki szpiku kostnego szczurów F344 samców [<i>per os</i>]	-	-	<i>Ding</i> i in. 2012
	komórki szpiku kostnego krwi obwodowej szczurów F344 samców [<i>per os</i>]	-	-	<i>Neuwirth</i> i in. 2012
	hepatocyty szczurów F344 samców [<i>per os</i>] bezpośrednio po 28 tyg. narażenia po 14 tyg. przerwy	- +	- +	<i>Neuwirth</i> i in. 2012
	hepatocyty szczurów F344 samców [<i>per os</i>]	+	+	<i>Ding</i> i in. 2012
	hepatocyty szczurów Big Blue samców [<i>per os</i>]	+	+	<i>McDaniel</i> i in. 2012
Sieciovanie DNA (test kometowy)	komórki śledziony myszy B6C3F1 samców [<i>per os</i>]	-	-	<i>Leopardii</i> i in. 2010
	hepatocyty myszy B6C3F1 samców [<i>per os</i>]	+	+	<i>Cordelli</i> i in. 2010
Pęknięcia nici DNA (test γ -H2AX)	hepatocyty myszy B6C3F1 samców [<i>per os</i>]	-	-	<i>Cordelli</i> i in. 2010
	komórki śledziony myszy B6C3F1 samców [<i>per os</i>]	+	+	<i>Leopardii</i> i in. 2010

cd. tab. 5.

Test	Układ badawczy, droga podania	Wyniki		Piśmiennictwo
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
Badanie zawartości DNA (cytometria przepływowa)	hepatocyty myszy B6C3F1 samców [per os]	+		<i>Cordelli</i> i in. 2010
Metylacja DNA	hepatocyty myszy B6C3F1 samców [per os]	-		<i>Cordelli</i> i in. 2010
Pomiar poziomu 8-oksodeoksyguanozyny w DNA wątroby metodą immunofluorescencji	szczury Sprague-Dawley [per os]	+		<i>Hickling</i> i in. 2010
8-oksodeoksyguanozyna	osocze szczurów Sprague-Dawley [per os]	+		<i>Alam</i> i in. 2017
ROS i 8-okso-deoksyguanozyna	osocze myszy Balb/C [dootrzewnowo]	+		<i>Wang</i> i in. 2014
Test mikrojądrowy	komórki śledziony myszy B6C3F1 [per os – podanie jednorazowe]	-		<i>Leopardii</i> i in. 2010
	komórki śledziony myszy B6C3F1 [per os – podanie 5 dni/tyg., 28 dni]	+		<i>Leopardii</i> i in. 2010
	komórki szpiku kostnego szczura F344 [per os]	-		<i>Neuwirth</i> i in. 2012
	retikulocyty krwi obwodowej myszy Balb/C [dootrzewnowo]	-		<i>Durling</i> i in. 2007
	retikulocyty krwi obwodowej myszy Balb/C [podskórnice]	-		<i>Durling</i> i in. 2007
	retikulocyty krwi obwodowej szczura F344 [per os]	-		<i>Ding</i> i in. 2012

Objaśnienia:

+ – wynik dodatni.

- – wynik ujemny.

Na podstawie dostępnych wyników badań eksperci UE zaklasyfikowali furan pod względem działania mutagennego na komórki rozrodcze do kategorii zagrożenia 2 (Muta. 2), czyli do substancji dających powody do niepokoju z uwagi na możliwość wywołania dziedzicznych mutacji w komórkach rozrodczych u ludzi.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących rakotwórczego działania furanu na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W piśmiennictwie są opisane wyniki badań działania rakotwórczego furanu przeprowadzonych na myszach i szczurach po podaniu dożołądkowym. Szczegółowe wyniki badań rakotwórczości zestawiono w tabeli 6.

W badaniu NTP (1993) na szczurach obserwowano zwiększenie liczby przypadków białaczek z komórek linii limfocytarnej, raków wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych i gruczolaków wątrobowokomórkowych u zwierząt obu płci oraz raków wątrobowokomórkowych jedynie u samców. U myszy obu płci furan indukował powstanie gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych, a ponadto łagodnych guzów chromochłonnych nadnerczy. Na podstawie danych NTP *Carthew* i in. (2010) wyznaczyli dawkę BMDL10 wynoszącą 1,28 mg/kg mc./dzień. Do modelowania wybrano gruczolaki i raki wątrobowokomórkowe.

W badaniu *Von Tungeln* i in. (2017) na szczurach (samcach), którym podawano furan dożołądkowo, ale w dawkach mniejszych niż w badaniu NTP, obserwowano zwiększenie liczby przypadków białaczek limfocytarnej oraz zwiększenie sumy międzybłoniaków najądrzy i jąder u zwierząt, którym podawano furan

w największej dawce. Nie odnotowano zwiększenia liczby przypadków nowotworów wątroby, które obserwowano we wcześniejszych badaniach.

Nowotwory wątroby (gruczolaki i raki wątrobowokomórkowe) u gryzoni narażanych na furan opisali także *Elmore* i *Sirica* (1993) u samców szczura oraz *Moser* i in. (2009) u samic myszy. Zdaniem autorów rakotwórcze działanie furanu na wątrobę samic myszy jest związane z jego działaniem hepatotoksycznym i regeneracyjną proliferacją komórek (*Moser* i in. 2009).

Unia Europejska zaklasyfikowała furan do substancji rakotwórczych kategorii zagrożenia 1B, czyli do substancji, o których wiadomo lub co do których istnieje domniemanie, że są rakotwórcze dla człowieka, przy czym klasyfikacja opiera się na wynikach badań przeprowadzonych na zwierzętach (Rozporządzenie WE nr 1272/2008).

Tabela 6.

Działanie rakotwórcze furanu na zwierzęta laboratoryjne

Gatunek, szczep, wiek, liczba zwierząt	Droga podania, warunki narażenia, dawka	Wyniki badania w zależności od dawki furanu lub czasu narażenia	Piśmiennictwo																																																															
Szczury Fisher 344 wiek 51 dni	dożołądkowo (zgłębnikiem) w oleju kukurydzianym 5 dni/tyg. przez 103 tyg.	WYNIKI KOŃCOWE PO 103 TYGODNIACH (po 10 zwierząt z każdej grupy sekcjonowano w 9. i 15. miesiącu doświadczenia, stąd wyniki końcowe odnoszą się do 50 zwierząt)	NTP 1993																																																															
po 70 samców i 70 samic w grupie	dawki (mg/kg mc./dzień): 8, 4, 2 lub 0 (kontrola)	Do końca eksperymentu w poszczególnych grupach przeżyło: <table border="1"> <thead> <tr> <th>pleć</th> <th>dawka</th> <th>liczba zwierząt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">samce</td> <td>8</td> <td>16/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>26/50</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>28/50</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>33/50</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">samice</td> <td>8</td> <td>19/50 ($p = 0,006$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>28/50</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>32/50</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>34/50</td> </tr> </tbody> </table> Raki wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych: <table border="1"> <thead> <tr> <th>pleć</th> <th>dawka</th> <th>liczba zwierząt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">samce</td> <td>8</td> <td>49/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>48/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>43/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">samice</td> <td>8</td> <td>48/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>50/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>49/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0/50</td> </tr> </tbody> </table> Gruczolaki wątrobowokomórkowe: <table border="1"> <thead> <tr> <th>pleć</th> <th>dawka</th> <th>liczba zwierząt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">samce</td> <td>8</td> <td>27/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>18/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>4/50</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>1/50</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">samice</td> <td>8</td> <td>7/50 ($p = 0,002$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>4/50 ($p = 0,048$)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2/50</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0/50</td> </tr> </tbody> </table>	pleć	dawka	liczba zwierząt	samce	8	16/50 ($p < 0,001$)	4	26/50	2	28/50	0	33/50	samice	8	19/50 ($p = 0,006$)	4	28/50	2	32/50	0	34/50	pleć	dawka	liczba zwierząt	samce	8	49/50 ($p < 0,001$)	4	48/50 ($p < 0,001$)	2	43/50 ($p < 0,001$)	0	0/50	samice	8	48/50 ($p < 0,001$)	4	50/50 ($p < 0,001$)	2	49/50 ($p < 0,001$)	0	0/50	pleć	dawka	liczba zwierząt	samce	8	27/50 ($p < 0,001$)	4	18/50 ($p < 0,001$)	2	4/50	0	1/50	samice	8	7/50 ($p = 0,002$)	4	4/50 ($p = 0,048$)	2	2/50	0	0/50	
pleć	dawka	liczba zwierząt																																																																
samce	8	16/50 ($p < 0,001$)																																																																
	4	26/50																																																																
	2	28/50																																																																
	0	33/50																																																																
samice	8	19/50 ($p = 0,006$)																																																																
	4	28/50																																																																
	2	32/50																																																																
	0	34/50																																																																
pleć	dawka	liczba zwierząt																																																																
samce	8	49/50 ($p < 0,001$)																																																																
	4	48/50 ($p < 0,001$)																																																																
	2	43/50 ($p < 0,001$)																																																																
	0	0/50																																																																
samice	8	48/50 ($p < 0,001$)																																																																
	4	50/50 ($p < 0,001$)																																																																
	2	49/50 ($p < 0,001$)																																																																
	0	0/50																																																																
pleć	dawka	liczba zwierząt																																																																
samce	8	27/50 ($p < 0,001$)																																																																
	4	18/50 ($p < 0,001$)																																																																
	2	4/50																																																																
	0	1/50																																																																
samice	8	7/50 ($p = 0,002$)																																																																
	4	4/50 ($p = 0,048$)																																																																
	2	2/50																																																																
	0	0/50																																																																

cd. tab. 6.

Gatunek, szczerp, wiek, liczba zwierząt	Droga podania, warunki narażenia, dawka	Wyniki badania w zależności od dawki furanu lub czasu narażenia	Piśmiennictwo																																																															
		<p>Raki wątrobowokomórkowe:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>pleć</th> <th>dawka</th> <th>liczba zwierząt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">samce</td> <td>8</td> <td>18/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>6/50 ($p = 0,009$)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1/50</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">samice</td> <td>8</td> <td>1/50</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0/50</td> </tr> </tbody> </table> <p>Gruczolaki i raki wątrobowokomórkowe (razem):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>pleć</th> <th>dawka</th> <th>liczba zwierząt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">samce</td> <td>8</td> <td>35/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>22/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>5/50</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>1/50</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">samice</td> <td>8</td> <td>8/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>4/50 ($p = 0,048$)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2/50</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0/50</td> </tr> </tbody> </table> <p>Białaczki z komórek linii limfocytarnej:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>pleć</th> <th>dawka</th> <th>liczba zwierząt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">samce</td> <td>8</td> <td>25/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>17/50 ($p = 0,027$)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>11/50</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>8/50</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">samice</td> <td>8</td> <td>21/50 ($p = 0,008$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>17/50 ($p = 0,034$)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>9/50</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>8/50</td> </tr> </tbody> </table>	pleć	dawka	liczba zwierząt	samce	8	18/50 ($p < 0,001$)	4	6/50 ($p = 0,009$)	2	1/50	0	0/50	samice	8	1/50	4	0/50	2	0/50	0	0/50	pleć	dawka	liczba zwierząt	samce	8	35/50 ($p < 0,001$)	4	22/50 ($p < 0,001$)	2	5/50	0	1/50	samice	8	8/50 ($p < 0,001$)	4	4/50 ($p = 0,048$)	2	2/50	0	0/50	pleć	dawka	liczba zwierząt	samce	8	25/50 ($p < 0,001$)	4	17/50 ($p = 0,027$)	2	11/50	0	8/50	samice	8	21/50 ($p = 0,008$)	4	17/50 ($p = 0,034$)	2	9/50	0	8/50	
pleć	dawka	liczba zwierząt																																																																
samce	8	18/50 ($p < 0,001$)																																																																
	4	6/50 ($p = 0,009$)																																																																
	2	1/50																																																																
	0	0/50																																																																
samice	8	1/50																																																																
	4	0/50																																																																
	2	0/50																																																																
	0	0/50																																																																
pleć	dawka	liczba zwierząt																																																																
samce	8	35/50 ($p < 0,001$)																																																																
	4	22/50 ($p < 0,001$)																																																																
	2	5/50																																																																
	0	1/50																																																																
samice	8	8/50 ($p < 0,001$)																																																																
	4	4/50 ($p = 0,048$)																																																																
	2	2/50																																																																
	0	0/50																																																																
pleć	dawka	liczba zwierząt																																																																
samce	8	25/50 ($p < 0,001$)																																																																
	4	17/50 ($p = 0,027$)																																																																
	2	11/50																																																																
	0	8/50																																																																
samice	8	21/50 ($p = 0,008$)																																																																
	4	17/50 ($p = 0,034$)																																																																
	2	9/50																																																																
	0	8/50																																																																
Szczury Fisher 344 10 ÷ 12 samców w grupie (o masie 160 ÷ 190 g)	dożołądkowo (zgłębnikiem) w oleju kukurydzianym 5 dni/tyg. przez 6, 9, 12 lub 13 tyg., a następnie obserwacja do 16 mies. dawka: 30 mg/kg mc.	Gruczolakoraki z przewodów żółciowych z cechami metaplastji typu jelitowego w prawym płacie ogoniastym wątroby: <table border="1"> <thead> <tr> <th>czas narażenia</th> <th>liczba zwierząt z nowotworem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 tyg.</td> <td>4/9</td> </tr> <tr> <td>9 tyg.</td> <td>6/8</td> </tr> <tr> <td>12 tyg.</td> <td>5/7</td> </tr> <tr> <td>13 tyg.</td> <td>9/10</td> </tr> </tbody> </table> <p>(Większość nowotworów wykazywała zróżnicowanie jelitowe, co przejawiało się obecnością komórek kubkowych, Panetha i komórek endokrynych wykazujących pozytywną reakcję na serotoninę). Ponadto u zwierząt narażanych przez 13 tyg. stwierdzono 2 przypadki raka wątrobowo-komórkowego.</p>	czas narażenia	liczba zwierząt z nowotworem	6 tyg.	4/9	9 tyg.	6/8	12 tyg.	5/7	13 tyg.	9/10	Elmore, Sirica 1993																																																					
czas narażenia	liczba zwierząt z nowotworem																																																																	
6 tyg.	4/9																																																																	
9 tyg.	6/8																																																																	
12 tyg.	5/7																																																																	
13 tyg.	9/10																																																																	
Szczury Fisher 344 wiek 7 tyg. samce	dożołądkowo (zgłębnikiem) w oleju kukurydzianym 5 dni/tyg. przez 104 tyg. dawki (mg/kg mc./dzień): 2 0,92 0,44 0,2 0,092 0,044 0,02 0 (kontrola)	WYNIKI KOŃCOWE PO 104 TYGODNIACH (po 20 zwierząt z każdej grupy sekcjonowano po 36 tyg. i po 10 zwierząt po 60 tyg. doświadczenia, stąd wyniki końcowe odnoszą się do liczby zwierząt mniejszej niż podane liczby zwierząt w grupach) Białaczka limfocytarna: <table border="1"> <thead> <tr> <th>pleć</th> <th>dawka</th> <th>liczba zwierząt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="8">samce</td> <td>2</td> <td>28/50 ($p = 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>0,92</td> <td>27/50 ($p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>0,44</td> <td>18/50 ($p = 0,341$)</td> </tr> <tr> <td>0,2</td> <td>29/50 ($p = 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>0,092</td> <td>44/100 ($p = 0,037$)</td> </tr> <tr> <td>0,044</td> <td>36/98</td> </tr> <tr> <td>0,02</td> <td>56/149</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>47/149</td> </tr> </tbody> </table>	pleć	dawka	liczba zwierząt	samce	2	28/50 ($p = 0,001$)	0,92	27/50 ($p < 0,001$)	0,44	18/50 ($p = 0,341$)	0,2	29/50 ($p = 0,001$)	0,092	44/100 ($p = 0,037$)	0,044	36/98	0,02	56/149	0	47/149	Von Tungeln i in. 2017																																											
pleć	dawka	liczba zwierząt																																																																
samce	2	28/50 ($p = 0,001$)																																																																
	0,92	27/50 ($p < 0,001$)																																																																
	0,44	18/50 ($p = 0,341$)																																																																
	0,2	29/50 ($p = 0,001$)																																																																
	0,092	44/100 ($p = 0,037$)																																																																
	0,044	36/98																																																																
	0,02	56/149																																																																
	0	47/149																																																																

cd. tab. 6.

Gatunek, szczerp, wiek, liczba zwierząt	Droga podania, warunki narażenia, dawka	Wyniki badania w zależności od dawki furanu lub czasu narażenia	Piśmiennictwo																																																																																																																																																																		
		<p>Złośliwy międzybłoniak najądrzy:</p> <table> <thead> <tr> <th><i>pleć</i></th> <th><i>dawka</i></th> <th><i>liczba zwierząt</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>samce</td> <td>2</td> <td>5/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,92</td> <td>2/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,44</td> <td>2/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,2</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,92</td> <td>2/100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,044</td> <td>1/98</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,02</td> <td>8/149</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>6/149</td> </tr> </tbody> </table> <p>Złośliwy międzybłoniak jądra:</p> <table> <thead> <tr> <th><i>pleć</i></th> <th><i>dawka</i></th> <th><i>liczba zwierząt</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>samce</td> <td>2</td> <td>4/49</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,92</td> <td>2/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,44</td> <td>2/49</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,2</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,92</td> <td>1/100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,044</td> <td>1/98</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,02</td> <td>7/149</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>5/150</td> </tr> </tbody> </table> <p>Złośliwy międzybłoniak najądrzy lub jądra:</p> <table> <thead> <tr> <th><i>pleć</i></th> <th><i>dawka</i></th> <th><i>liczba zwierząt</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>samce</td> <td>2</td> <td>6/49 ($p = 0,033$)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,92</td> <td>2/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,44</td> <td>2/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,2</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,92</td> <td>2/100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,044</td> <td>1/98</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,02</td> <td>8/150</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>6/150</td> </tr> </tbody> </table> <p>Złośliwy międzybłoniak, wszystkie narządy:</p> <table> <thead> <tr> <th><i>pleć</i></th> <th><i>dawka</i></th> <th><i>liczba zwierząt</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>samce</td> <td>2</td> <td>6/50 ($p = 0,033$)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,92</td> <td>2/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,44</td> <td>3/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,2</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,92</td> <td>1/100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,044</td> <td>1/100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,02</td> <td>9/150</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>6/150</td> </tr> </tbody> </table> <p>Gruczolaki wątrobowokomórkowe:</p> <table> <thead> <tr> <th><i>pleć</i></th> <th><i>dawka</i></th> <th><i>liczba zwierząt</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>samce</td> <td>2</td> <td>3/49</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,92</td> <td>1/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,44</td> <td>1/49</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,2</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,92</td> <td>2/100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,044</td> <td>1/99</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,02</td> <td>2/150</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>2/149</td> </tr> </tbody> </table> <p>Raki wątrobowokomórkowe:</p> <table> <thead> <tr> <th><i>pleć</i></th> <th><i>dawka</i></th> <th><i>liczba zwierząt</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>samce</td> <td>2</td> <td>0/49</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,92</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,44</td> <td>0/49</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,2</td> <td>0/50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,92</td> <td>0/100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,044</td> <td>0/99</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,02</td> <td>0/150</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>3/149</td> </tr> </tbody> </table>	<i>pleć</i>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>	samce	2	5/50		0,92	2/50		0,44	2/50		0,2	0/50		0,92	2/100		0,044	1/98		0,02	8/149		0	6/149	<i>pleć</i>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>	samce	2	4/49		0,92	2/50		0,44	2/49		0,2	0/50		0,92	1/100		0,044	1/98		0,02	7/149		0	5/150	<i>pleć</i>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>	samce	2	6/49 ($p = 0,033$)		0,92	2/50		0,44	2/50		0,2	0/50		0,92	2/100		0,044	1/98		0,02	8/150		0	6/150	<i>pleć</i>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>	samce	2	6/50 ($p = 0,033$)		0,92	2/50		0,44	3/50		0,2	0/50		0,92	1/100		0,044	1/100		0,02	9/150		0	6/150	<i>pleć</i>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>	samce	2	3/49		0,92	1/50		0,44	1/49		0,2	0/50		0,92	2/100		0,044	1/99		0,02	2/150		0	2/149	<i>pleć</i>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>	samce	2	0/49		0,92	0/50		0,44	0/49		0,2	0/50		0,92	0/100		0,044	0/99		0,02	0/150		0	3/149	
<i>pleć</i>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>																																																																																																																																																																			
samce	2	5/50																																																																																																																																																																			
	0,92	2/50																																																																																																																																																																			
	0,44	2/50																																																																																																																																																																			
	0,2	0/50																																																																																																																																																																			
	0,92	2/100																																																																																																																																																																			
	0,044	1/98																																																																																																																																																																			
	0,02	8/149																																																																																																																																																																			
	0	6/149																																																																																																																																																																			
<i>pleć</i>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>																																																																																																																																																																			
samce	2	4/49																																																																																																																																																																			
	0,92	2/50																																																																																																																																																																			
	0,44	2/49																																																																																																																																																																			
	0,2	0/50																																																																																																																																																																			
	0,92	1/100																																																																																																																																																																			
	0,044	1/98																																																																																																																																																																			
	0,02	7/149																																																																																																																																																																			
	0	5/150																																																																																																																																																																			
<i>pleć</i>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>																																																																																																																																																																			
samce	2	6/49 ($p = 0,033$)																																																																																																																																																																			
	0,92	2/50																																																																																																																																																																			
	0,44	2/50																																																																																																																																																																			
	0,2	0/50																																																																																																																																																																			
	0,92	2/100																																																																																																																																																																			
	0,044	1/98																																																																																																																																																																			
	0,02	8/150																																																																																																																																																																			
	0	6/150																																																																																																																																																																			
<i>pleć</i>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>																																																																																																																																																																			
samce	2	6/50 ($p = 0,033$)																																																																																																																																																																			
	0,92	2/50																																																																																																																																																																			
	0,44	3/50																																																																																																																																																																			
	0,2	0/50																																																																																																																																																																			
	0,92	1/100																																																																																																																																																																			
	0,044	1/100																																																																																																																																																																			
	0,02	9/150																																																																																																																																																																			
	0	6/150																																																																																																																																																																			
<i>pleć</i>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>																																																																																																																																																																			
samce	2	3/49																																																																																																																																																																			
	0,92	1/50																																																																																																																																																																			
	0,44	1/49																																																																																																																																																																			
	0,2	0/50																																																																																																																																																																			
	0,92	2/100																																																																																																																																																																			
	0,044	1/99																																																																																																																																																																			
	0,02	2/150																																																																																																																																																																			
	0	2/149																																																																																																																																																																			
<i>pleć</i>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>																																																																																																																																																																			
samce	2	0/49																																																																																																																																																																			
	0,92	0/50																																																																																																																																																																			
	0,44	0/49																																																																																																																																																																			
	0,2	0/50																																																																																																																																																																			
	0,92	0/100																																																																																																																																																																			
	0,044	0/99																																																																																																																																																																			
	0,02	0/150																																																																																																																																																																			
	0	3/149																																																																																																																																																																			

cd. tab. 6.

Gatunek, szczep, wiek, liczba zwierząt	Droga podania, warunki narażenia, dawka	Wyniki badania w zależności od dawki furanu lub czasu narażenia	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1 wiek 58 dni po 50 samców i 50 samic w grupie kontrola: 50 samców i 50 samic	dożołądkowo (zgłębnikiem) w oleju kukurydzianym 5 dni/tyg. przez 104 tyg. dawki (mg/kg mc./dzień): 15, 8 lub 0 (kontrola)	Do końca eksperymentu w poszczególnych grupach przeżyło: <i>pleć dawka liczba zwierząt</i> samce 15 16/50 ($p = 0,002$) 8 17/50 ($p = 0,009$) 0 33/50 samice 15 2/50 ($p < 0,001$) 8 25/50 0 29/50 Gruczolaki wątrobowokomórkowe: <i>pleć dawka liczba zwierząt</i> samce 15 42/50 ($p < 0,001$) 8 33/50 ($p = 0,001$) 0 20/50 samice 15 48/50 ($p < 0,001$) 8 31/50 ($p < 0,001$) 0 5/50 Raki wątrobowokomórkowe: <i>pleć dawka liczba zwierząt</i> samce 15 34/50 ($p < 0,001$) 8 32/50 ($p < 0,001$) 0 7/50 samice 15 27/50 ($p < 0,001$) 8 7/50 0 2/50 Gruczolaki i raki wątrobowokomórkowe (razem): <i>pleć dawka liczba zwierząt</i> samce 15 50/50 ($p < 0,001$) 8 44/50 ($p < 0,001$) 0 26/50 samice 15 50/50 ($p < 0,001$) 8 34/50 ($p < 0,001$) 0 7/50 Łagodne guzy chromochłonne nadnerczy: <i>pleć dawka liczba zwierząt</i> samce 15 10/50 ($p = 0,009$) 8 6/50 ($p = 0,032$) 0 1/49 samice 15 6/50 ($p = 0,004$) 8 1/50 0 2/50	NTP 1993
Myszy B6C3F1 samice wiek 6 ÷ 7 tyg. liczba zwierząt: 50 50 50 75 100 bd.	dożołądkowo (zgłębnikiem) w oleju kukurydzianym 5 dni/tyg. przez 104 tyg. dawki (mg/kg mc./dzień): 8 4 2 1 0,5 0 (kontrola)	Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w przeżywalności zwierząt w grupach narażanych w porównaniu z grupą kontrolną. Badania mikroskopowe komórek wątroby przeprowadzono u następującej liczby zwierząt w poszczególnych grupach: <i>dawka liczba zwierząt</i> 8 39 4 36 2 41 1 53 0,5 72 0 36	Moser i in. 2009

cd. tab. 6.

Gatunek, szczerp, wiek, liczba zwierząt	Droga podania, warunki narażenia, dawka	Wyniki badania w zależności od dawki furanu lub czasu narażenia	Piśmiennictwo																																																								
		<p>Ogniska zmienionych hepatocytów (zmiany przednowotworowe):</p> <table> <tr> <td><i>dawka</i></td> <td><i>liczba zwierząt</i></td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>19/39 (49%, $p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>10/36 (28%, $p = 0,030$)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>5/41 (12%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>4/53 (8%)</td> </tr> <tr> <td>0,5</td> <td>5/72 (7%)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>3/36 (8%)</td> </tr> </table> <p>Gruczolaki wątrobowokomórkowe:</p> <table> <tr> <td><i>dawka</i></td> <td><i>liczba zwierząt</i></td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>25/39 (64%, $p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>11/36 (31%, $p = 0,018$)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>4/41 (10%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>4/53 (8%)</td> </tr> <tr> <td>0,5</td> <td>4/72 (6%)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>3/36 (8%)</td> </tr> </table> <p>Raki wątrobowokomórkowe:</p> <table> <tr> <td><i>dawka</i></td> <td><i>liczba zwierząt</i></td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>11/39 (28%, $p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>2/36 (6%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1/41 (2%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2/53 (4%)</td> </tr> <tr> <td>0,5</td> <td>4/72 (6%)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0/36 (0%)</td> </tr> </table> <p>Gruczolaki lub raki wątrobowokomórkowe:</p> <table> <tr> <td><i>dawka</i></td> <td><i>liczba zwierząt</i></td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>29/39 (74%, $p < 0,001$)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>12/36 (33%, $p = 0,015$)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>5/41 (12%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>6/53 (11%)</td> </tr> <tr> <td>0,5</td> <td>8/72 (11%)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>3/36 (8%)</td> </tr> </table>	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>	8	19/39 (49%, $p < 0,001$)	4	10/36 (28%, $p = 0,030$)	2	5/41 (12%)	1	4/53 (8%)	0,5	5/72 (7%)	0	3/36 (8%)	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>	8	25/39 (64%, $p < 0,001$)	4	11/36 (31%, $p = 0,018$)	2	4/41 (10%)	1	4/53 (8%)	0,5	4/72 (6%)	0	3/36 (8%)	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>	8	11/39 (28%, $p < 0,001$)	4	2/36 (6%)	2	1/41 (2%)	1	2/53 (4%)	0,5	4/72 (6%)	0	0/36 (0%)	<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>	8	29/39 (74%, $p < 0,001$)	4	12/36 (33%, $p = 0,015$)	2	5/41 (12%)	1	6/53 (11%)	0,5	8/72 (11%)	0	3/36 (8%)	
<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>																																																										
8	19/39 (49%, $p < 0,001$)																																																										
4	10/36 (28%, $p = 0,030$)																																																										
2	5/41 (12%)																																																										
1	4/53 (8%)																																																										
0,5	5/72 (7%)																																																										
0	3/36 (8%)																																																										
<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>																																																										
8	25/39 (64%, $p < 0,001$)																																																										
4	11/36 (31%, $p = 0,018$)																																																										
2	4/41 (10%)																																																										
1	4/53 (8%)																																																										
0,5	4/72 (6%)																																																										
0	3/36 (8%)																																																										
<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>																																																										
8	11/39 (28%, $p < 0,001$)																																																										
4	2/36 (6%)																																																										
2	1/41 (2%)																																																										
1	2/53 (4%)																																																										
0,5	4/72 (6%)																																																										
0	0/36 (0%)																																																										
<i>dawka</i>	<i>liczba zwierząt</i>																																																										
8	29/39 (74%, $p < 0,001$)																																																										
4	12/36 (33%, $p = 0,015$)																																																										
2	5/41 (12%)																																																										
1	6/53 (11%)																																																										
0,5	8/72 (11%)																																																										
0	3/36 (8%)																																																										

W Polsce furan jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B podlega przepisom rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (tekst jednolity DzU 2016, poz. 1117).

Niemiecka Komisja do Badań Zagrożenia Zdrowia Związkami Chemicznymi w Miejscu Pracy (DFG) zaliczyła furan do grupy 4., do której należą substancje z potencjałem rakotwórczym. W przypadku tych substancji genotoksyczność nie odgrywa istotnej roli i nie należy spodziewać się istotnego zwiększenia liczby nowotworów pod warunkiem, że wartość najwyższego

dopuszczalnego stężenia w środowisku pracy (MAK) jest dotrzymana (DFG 2018).

Eksperti Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznali, że istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego furanu na zwierzęta doświadczalne, natomiast dowody działania rakotwórczego na ludzi są niewystarczające. W związku z powyższym furan został zaliczony do grupy 2B, czyli do czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi (IARC 1995).

W ramach NTP (National Toxicology Program) furan został uznany za substancję, w przypadku której istnieje uzasadnione przewidywanie, że będzie działać rakotwórczo na ludzi (NTP-R), (ACGIH 2018).

Działanie na rozrodczość

Działanie na rozrodczość u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących badań działania teratogennego lub wpływu furanu na rozrodczość.

Działanie na rozrodczość u zwierząt

W opisanych wcześniej 90-dniowych badaniach *per os* na szczurach F344 i myszach B6C3F1 u zwierząt narażanych na furan w dawkach do 8 mg/kg mc./dzień nie obserwowano żadnych zmian bezwzględnej ani względnej masy oraz zmian histopatologicznych w narządach rozrodczych samców (prostata, jądra, najądrza, pęcherzyki nasienne) i samic (macica, jajniki, pochwa), (Gill i in. 2010; 2011).

W analogicznym eksperymencie na samcach szczurów F344 (po 12 zwierząt w wieku 5 ÷ 6 tyg. w grupie, dawki furanu: 0; 0,03; 0,12; 0,5; 2,0; lub 0,8 mg/kg mc./dzień, 5 dni/tyg., przez 90 dni) potwierdzono brak zmian w narządach rozrodczych, ale badania wykazały, że narażenie na furan ma wpływ na steroidogenezę w jądrach. Stężenie testosteronu w jądrach było istotnie większe w grupie samców, które otrzymywały 8 mg furanu/kg mc./dzień (zwiększenie ponad 2-krotne w stosunku do kontroli, $p < 0,05$); stężenie testosteronu w surowicy było istotnie większe przy dawkach 2 oraz 8 mg furanu/kg mc./dzień (zwiększenie odpowiednio ok. 2,5- i 3-krotne w stosunku do kontroli, $p < 0,05$), w tych samych dwóch grupach samców odnotowano istotnie mniejszy poziom hormonu luteinizującego LH ($p < 0,05$). Poziom matrycowego RNA (mRNA) białka StAR (*steroidogenic*

acute regulatory protein) zwiększał się wraz ze zwiększeniem dawki furanu i był istotnie większy we wszystkich narażanych grupach samców ($p < 0,05$), a w przypadku mitochondrialnego enzymu katalizującego konwersję cholesterolu do pregnenolonu CYP11a1 (*cholesterol side-chain cleavage enzyme*) poziom mRNA był istotnie większy w grupie samców otrzymujących największą dawkę furanu ($p < 0,05$), (Cooke i in. 2014).

W innym badaniu wpływu furanu na rozrodczość samców szczurom Wistar w wieku 3 ÷ 4 tyg. (po 8 zwierząt w grupie) podawano zgłębnikiem furan w oleju kukurydzianym w dawkach: 2; 4 lub 8 mg/kg mc./dzień, ponadto były dwie grupy kontrolne również po 8 zwierząt (jednej grupie kontrolnej podawano olej). Oceniano parametry hematologiczne, masę, histologię i morfometrię narządów rozrodczych, poziomy hormonu luteinizującego (LH) i testosteronu w surowicy, liczbę i morfologię plemników oraz apoptozę komórek Leydiga w jądrach. Przy największej dawce furanu odnotowano zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy prostaty i pęcherzyków nasennych, natomiast masy jąder i najądrzy nie uległy zmianie. Poziom testosteronu w surowicy był istotnie zmniejszony we wszystkich grupach narażanych na furan ($p < 0,05$), a hormonu luteinizującego (LH) w grupie samców otrzymujących największą dawkę. Istotnie statystycznie zależne od dawki zmiany obejmowały zwiększenie apoptozy komórek Leydiga, wakuolizację komórek Sertoliego, zwyrodnienie i zmniejszenie światła kanalików nasennych (Karacaoğlu, Selmanoğlu 2010).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Furan wchłania się do organizmu drogą inhalacyjną, dermalną i pokarmową.

Retencja furanu w drogach oddechowych psów była wysoka i w zakresie stężeń furanu w powietrzu 400 ÷ 600 mg/m³ wynosiła średnio 90,8 ÷ 95,3% w zależności od częstości oddychania (Egle, Gochberg 1979).

Wchłanianie furanu przez skórę z nasyconego roztworu wodnego obliczono modelami *Fiserovej-Bergerovej* i in. (1990), *Guya* i *Potts* (1993) oraz *Wilschuta* i in. (1995), uzyskując wyniki odpowiednio: 759; 62 i 101 µg/cm²/h. Godzinna ekspozycja skóry o powierzchni 2 000 cm² na furan odpowiada poziomowi spożycia odpowiednio: 1 518; 124 i 202 mg furanu.

Burka i in. (1991) badali rozmieszczenie furanu po jednorazowym podaniu szczurom (samcom) furanu znakowanego ^{14}C w oleju kukurydzianym zgłębnikiem do żołądka w dawce 8 mg/kg mc. Po 24 h od podania z około 19% furanu, który pozostał w tkankach, w wątrobie znaleziono 68% radioaktywnego izotopu (czyli ok. 13% podanej dawki), a niewielkie ilości stwierdzono w nerkach i w przewodzie żołądkowo-jelitowym. Większość radioaktywnego izotopu w wątrobie (ok. 80%) była związana kowalencyjnie z proteinami, natomiast nie obserwowano wiązania z DNA wątroby.

Churchwell i in. (2015) badali kinetykę furanu u szczurów w ciągu 8 h po podaniu *per os* w dawce 0,92 mg/kg mc. We krwi największe stężenie furanu (63 pmol/ml, co stanowiło ok. 4,3 ng/ml) obserwowano po 15 min od podania (pierwszy punkt czasowy eksperymentu), a w wątrobie 30 min po podaniu (547 pmol/g tkanki, ok. 37 ng/g tkanki). W okresie obserwacji stężenia furanu w wątrobie były średnio około 6 razy większe niż stężenia we krwi, chociaż autorzy podkreślają, że stężenia w wątrobie różniły się znacznie między zwierzętami i między płacami. Po 8 h nie wykryto furanu ani we krwi, ani w wątrobie (dolne granice wykrywalności furanu wynosiły 0,75 pmol/ml we krwi i 1 pmol/g tkanki w wątrobie).

Metabolizm i wydalanie

Pierwszym etapem metabolizmu furanu jest utlenianie przez cytochrom P450 2E1 (CYP2E1) do α,β -nienasyconego dialdehydu *cis*-2-buteno-1,4-dialu (BDA). BDA jest związkiem reaktywnym, może następnie ulegać wiązaniu z grupami tiolowymi i aminowymi aminokwasów z utworzeniem adduktów z np.: cysteiną, glutaminianem, glutaminą, lizyną, *N*-acetylocysteiną, *N*-acetylolizyną, *N*-acetylotransferazą, glutationem, deoxyadenozyną, deoxyguanozyną lub deoxycytydyną (Byrns i in. 2002; Moro i in. 2012a; 2012b; Neuwirth i in. 2012; Peterson i in. 2011; Phillips i in. 2014). Dostępne dane sugerują, że z powodu reaktywności BDA jego dostęp do DNA w warunkach *in vivo* jest ograniczony (EFSA 2017).

W opisanym powyżej eksperymencie Burki i in. (1991) ok. 80% dawki furanu uległo wydalaniu w ciągu 24 h od podania, przy czym 14% uległo wydalaniu w postaci niezmienionej z powietrzem wydychanym, 26% w postaci ditlenku węgla, 20% wydalilo się z moczem w postaci metabolitów (HPLC wykazała obecność ponad 10 różnych metabolitów, ale autorzy nie przeprowadzili szczegółowej identyfikacji), a 22% z kałem (brak dokładniejszej identyfikacji substancji, radioaktywność mogła wynikać częściowo z obecności niewchłoniętego furanu).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Eksperti niemieccy zaliczyli furan do substancji rakotwórczych, w przypadku których genotoksyczność nie jest istotna dla procesu kancerogenezy (Hartwig, MAK Commission 2007). Wiązanie metabolitu furanu – BDA – z grupami aminowymi i tiolowymi prowadzi do uszkodzenia komórek i tkanek, dysfunkcji mitochondriów

i zwłóknienia, głównie w wątrobie. Istnieją ograniczone dowody na bezpośredni mechanizm (tj. bezpośrednią interakcję z DNA) w działaniu rakotwórczym furanu. Zmiany epigenetyczne, oksydacyjne uszkodzenie DNA i przerost regeneracyjny są mechanizmami pośrednimi rakotwórczości furanu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

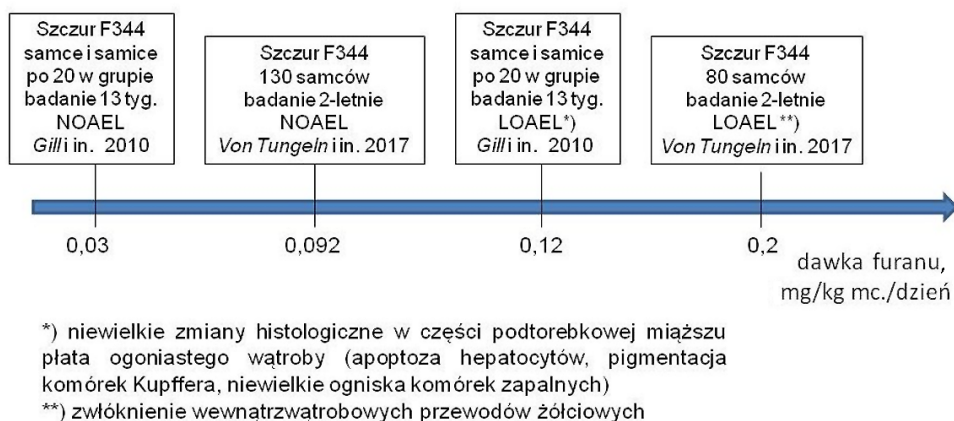
W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono istotnych z punktu widzenia

narażenia zawodowego informacji dotyczących łącznego działania furanu z innymi substancjami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutku toksycznego furanu od dawki w warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego w badaniach *per os*

przedstawiono szczegółowo w tabeli 4. Na rysunku 2. zestawiono wyłącznie uzyskane w tych badaniach wartości NOAEL i LOAEL.



Rys. 2. Zestawienie wartości NOAEL i LOAEL dla furanu uzyskanych w badaniach podprzewlekłych i przewlekłych na szczurach (Gill i in. 2010; NTP 1993)

Badania epidemiologiczne nie dostarczyły dotychczas wystarczających dowodów działania rakotwórczego furanu na ludzi, ale substancja ma udowodnione działanie rakotwórcze na zwierzęta. Ilościową ocenę rakotwórczości przeprowadzono i jej wyniki opublikowano w 2004 r. (Konieczko i in. 2004). Podstawą ilościowej oceny ryzyka choroby nowotworowej związanego z narażeniem na furan były wyniki 2-letniego eksperymentu na szczurach przeprowadzonego w ramach National Toxicology Program (1993), opisanego w poprzednich rozdziałach. Jako skutek narażenia przyjęto

występowanie białaczki z komórek linii limfocytarnej u zwierząt obu płci. Nie wykorzystano danych o rakach dróg żółciowych i rakach wątrobowokomórkowych ze względu na występowanie tych nowotworów przy narażeniu na furan w dawkach, w których obserwowano bardzo silne uszkodzenie tych narządów przez furan. Dane pochodzące z doświadczenia NTP, wykorzystywane w ilościowej ocenie ryzyka, przedstawiono w tabeli 7.

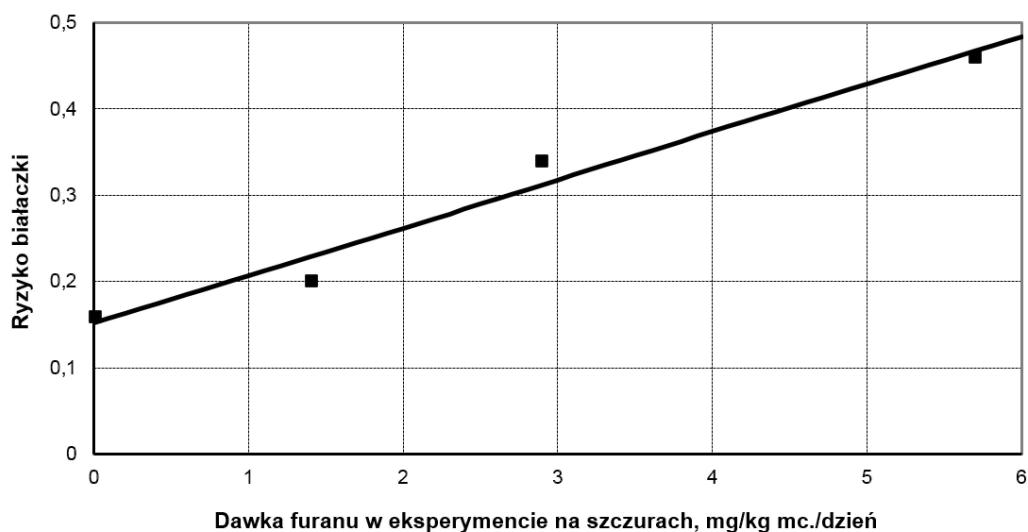
Tabela 7.

Częstość występowania białaczek u szczurów w eksperymencie NTP (1993)

Średnia dawka, mg/kg mc./dzień	Częstość występowania białaczek
0	16/100
2	20/100
4	34/100
8	46/100

Do powyższych danych dopasowano model dwustopniowy o współczynnikach: $q_0 = 0,16555$; $q_1 = 0,06204$; $q_2 = 0,003394$; $\chi^2 = 0,998$;

$p = 0,318$. Zatem uzyskano wystarczająco dobre dopasowanie modelu do danych empirycznych. Dopasowanie to zilustrowano na rysunku 3.

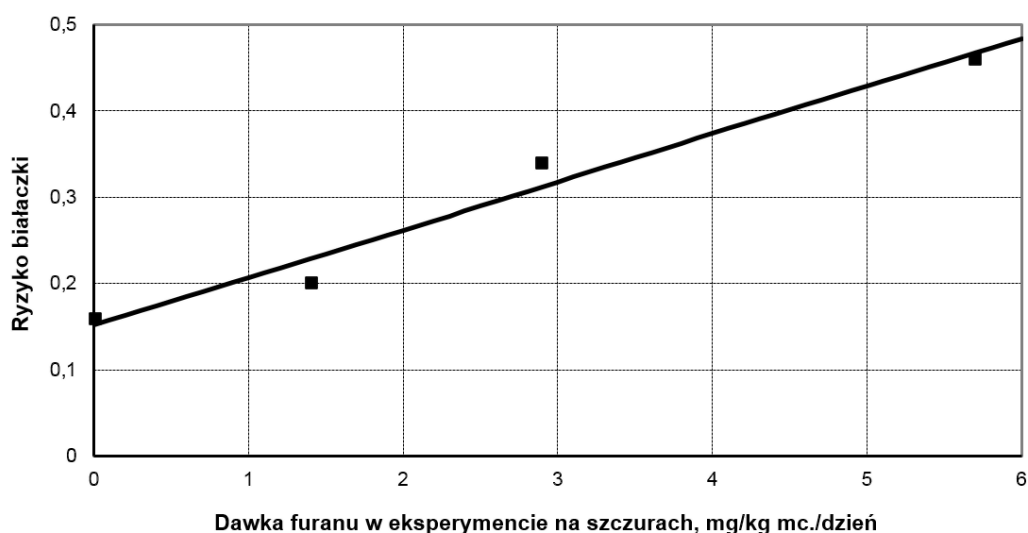


Rys. 3. Dopasowanie modelu dwustopniowego do danych empirycznych pochodzących z 2-letniego badania NTP (1993)

Przy przeliczaniu stężenia występującego realnie albo potencjalnie w środowisku pracy na średnią dawkę dla okresu całego życia dla szczura uwzględniono: zużycie powietrza w ciągu zmiany roboczej – 10 m^3 , średnią masę ciała człowieka – 70 kg , średnią masę ciała szczura w eksperymencie: – $0,35 \text{ kg}$, liczbę dni pracy w roku – 240 , maksymalną liczbę lat pracy w narażeniu – 40 .

Nie stosowano poprawki związanej z czasem trwania eksperymentu, ponieważ był to eksperyment 2-letni.

Zależność między stężeniem furanu w powietrzu środowiska pracy a ryzykiem powstania białaczek u narażonych ludzi przedstawiono na rysunku 4.



Rys. 4. Zależność między stężeniem furanu w powietrzu środowiska pracy a ryzykiem powstania białaczek u ludzi narażonych zawodowo przez 40 lat

Zależność ryzyka wystąpienia białaczki od stężenia furanu w powietrzu środowiska pracy

uzyskaną dla dwustopniowego modelu dawka-odpowiedź przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8.

Zależność ryzyka białaczki od stężenia furanu w powietrzu środowiska pracy dla dwustopniowego modelu dawka-odpowiedź

Stężenie furanu, mg/m ³	Ryzyko
0,6	0,01
0,06	0,001
0,006	0,0001

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce nie ustalono dotychczas wartości normatywów higienicznych furanu (Rozporządzenie MRPiPS 2018).

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia MAK furanu w środowisku pracy w Niemczech ustalono na poziomie 0,056 mg/m³ (0,02 ppm), a wartość stężenia chwilowego na poziomie 2-krotnie wyższym, tj. 0,112 mg/m³ (0,04 ppm), uznając, że jest to substancja o działaniu układowym. Furan oznakowano notacją H wskazującą wchłanianie przez skórę, ponadto zaliczono go do substancji rakotwórczych grupy 4. (substancje z potencjałem rakotwórczym, w przypadku których genotoksyczność nie jest istotna dla procesu kancerogenezy – w związku z czym nie przewiduje się istotnego zwiększenia liczby przypadków nowotworów, jeżeli jest dotrzymana wartość MAK, najwyższego dopuszczalnego stężenia), a ze względu na działanie teratogenne do grupy D (brak dostępnych danych lub dostępne dane nie są wystarczające do klasyfikacji w grupie A, B lub C).

W Szwajcarii obowiązują praktycznie takie same wartości normatywów, jak w Niemczech, wyrażone w ppm, drobne różnice wynikają z zaokrąglenia wartości w mg/m³ – dopuszczalne stężenie 8-godzinne wynosi 0,06 mg/m³, a 15-minutowe – 0,11 mg/m³ (DFG 2018; GESTIS International Limit Values 2019; Hartwig, MAK Commission 2017).

Na Łotwie i w Chinach wartość dopuszczalnego stężenia furanu wynosi 0,5 mg/m³ (GESTIS International Limit Values 2019).

W USA nie ustalono normatywów higienicznych furanu, AIHA (American Industrial Hygiene Association) zaleca zmniejszenie narażenia pracowników wszystkimi możliwymi drogami narażenia do najmniejszej możliwej wartości (ACGIH 2018).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Proponowaną wartość NDS wyprowadzono, przyjmując wartość NOAEL = 0,092 mg/kg mc./dzień, uzyskaną w 2-letnim eksperymencie *per os* na szczurach (Von Tungeln i in. 2017). Skutkiem krytycznym było działanie hepatotoksyczne substancji. Do przeliczenia dawki (D_w) na ekwiwalentne dzienne stężenie (D_c) wykorzystano wzór:

$$D_c = \frac{D_w \cdot W_h}{V_h},$$

gdzie:

D_w – dawka,

W_h – masa człowieka – 70 kg,

V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka przez 8 h – 10 m³.

Po podstawieniu przyjętych wartości do wzoru obliczono:

$$D_c = \frac{0,092 \text{ mg/kg mc.} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 0,664 \text{ mg/m}^3.$$

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) obliczono na podstawie wzoru:

$$NDS = \frac{D_c}{U_F},$$

gdzie:

U_F – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników:

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

B = 3 – różnice międzygatunkowe i droga podania (eksperyment na szczurach, *per os*),

C = 1 – przejście z narażenia krótkoterminowego do przewlekłego (eksperyment 2-letni),

D = 1 – zastosowano wartość NOAEL,

E = 2 – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Po zastosowaniu powyższych współczynników niepewności obliczono wartość NDS:

$$\begin{aligned} NDS &= \frac{D_c}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{0,644 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}}{2 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2} = \\ &= \frac{0,644 \text{ mg/m}^3}{12} = 0,054 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Proponujemy przyjęcie wartości NDS = 0,05 mg/m³ oraz, aby zapobiegać występowaniu stężeń pikowych, wartości chwilowej, NDS_{Ch} na poziomie 0,1 mg/m³ (2 · NDS).

Należy podkreślić, że nie ma danych dotyczących rakotwórczości furanu na ludzi, dostępne są jedynie wyniki badań na zwierzętach. Przy uwzględnieniu przedstawionych wyżej wyników modelowania ryzyka białaczki przy zaproponowanej wartości NDS dodatkowe ryzyko białaczki u osób zatrudnionych przez 40 lat wynosi mniej

niż 10⁻³. Zaproponowana wartość NDS powinna zabezpieczyć pracowników przed działaniem rakotwórczym furanu.

Brak jest ilościowych danych eksperymentalnych dotyczących wchłaniania furanu przez skórę, dlatego do rozważenia oznakowania substancji jako wchłaniającej się przez skórę wykorzystano dane uzyskane za pomocą modeli matematycznych. Największą wartość przepływu przez skórę obliczono modelem *Fiserovej-Bergerovej* i in. (1990) i wynosi ona 0,759 mg/cm²/h. Oznacza to, że np. przy kontakcie substancji ze skórą rąk i przedramion (ok. 2 000 cm²) wchłonie się 1 518 mg substancji w ciągu 1 h. Wartości przepływu furanu przez skórę obliczone innymi modelami są mniejsze – 0,062 mg/cm²/h (*Guy, Potts* 1993) oraz 0,101 mg/cm²/h (*Wilschut* i in. 1995), co odpowiada wchłonięciu odpowiednio 124 i 202 mg przez skórę rąk i przedramion w ciągu 1 h. W związku z powyższym przyjęto notację „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

Dostępne dane nie są wystarczające do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Ze względu na działanie rakotwórcze furanu, jego klasyfikację jako substancji działającej drażniąco w kontakcie ze skórą oraz wchłanianie przez skórę substancja powinna być oznakowana: Carc. 1B – substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B.

I – substancja o działaniu drażniącym.

Skóra – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne jak przy narażeniu drogą oddechową.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (American Conference of Industrial Hygienists), (2018). Guide to occupational exposure values. Cincinnati, USA.

Alam R.T., Abu Zeid E.H., Imam T.S. (2017). Protective role of quercetin against hematotoxic and immunotoxic effects of furan in rats. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 24, 3780–3789.

Burka L.T., Washburn K.D., Irwin R.D. (1991). Disposition of [¹⁴C]furan in the male F344 rat. *J. Toxicol. Environ. Health* 34, 245–257.

Byrns M.C., Predecki D.P., Peterson L.A. (2002). Characterization of nucleoside adducts of cis-2-butene-1,4-dial, a reactive metabolite of furan. *Chem. Res. Toxicol.* 15, 373–379.

Carthew P., DiNovi M., Setzer R.W. (2010). Application of the margin of exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. Example: Furan (CAS No. 110-00-9). *Food Chem. Toxicol.* 48, S69–S74.

- ChemIDplus (2019) [<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/110-00-9>, dostęp: kwiecień 2019].
- Cooke G.M., Taylor M., Bourque C., Curran I., Gurofsky S., Gill S. (2014). Effects of furan on male rat reproduction parameters in a 90-day gavage study. *Reprod. Toxicol.* 46, 85–90.
- Cordelli E., Leopardi P., Villani P., Marcon F., Macri C., Caiola S., Siniscalchi E., Conti L., Eleuteri P., Malchiodi-Albedi F., Crebelli R. (2010). Toxic and genotoxic effects of oral administration of furan in mouse liver. *Mutagenesis* 25, 305–314.
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), (2018). List of MAK and BAT Values 2018. Report 54 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9783527818402>, dostęp: kwiecień 2019].
- Dillon D.M., McGregor D.B., Combes R.D., Zeiger E. (1992). Detection of mutagenicity in *Salmonella* of some aldehydes and peroxides (Abstract). *Environ. Mol. Mutagen.* 19 (Suppl. 20), 15.
- Ding W., Petibone D.M., Latendresse J.R., Pearce M.G., Muskhelishvili L., White G.A., Chang C.W., Mittelstaedt R.A., Shaddock J.G., McDaniel L.P., Doerge D.R., Morris S.M., Bishop M.E., Manjanatha M.G., Aidoo A., Heflich R.H. (2012). In vivo genotoxicity of furan in F344 rats at cancer bioassay doses. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 261, 164–171.
- Durling L.J.K., Svensson K., Abramsson-Zetterberg L. (2007). Furan is not genotoxic in the micronucleus assay in vivo or in vitro. *Toxicol. Lett.* 169, 43–50.
- Egle J.L. Jr., Gochberg B.J. (1979). Respiratory retention and acute toxicity of furan. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40, 310–314.
- ECHA (European Chemicals Agency), (2019a). Furan. Registration dossier [<https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/10633>, dostęp: czerwiec 2019].
- ECHA (European Chemicals Agency), (2019b). Lista kandydata [<https://echa.europa.eu/pl/candidate-list-table>, dostęp: kwiecień 2019].
- EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), (2017). Risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food. Scientific opinion adopted 20 September 2017.
- Elmore L.W., Sirica A.E. (1991). Phenotypic characterization of metaplastic intestinal glands and ductular hepatocytes in cholangiofibrotic lesions rapidly induced in the caudate liver lobe of rats treated with furan. *Cancer Res.* 51, 5752–5759.
- Elmore L.W., Sirica A.E. (1992). Sequential appearance of intestinal mucosal cell types in the right and caudate liver lobes of furan-treated rats. *Hepatology* 16, 1220–1226.
- Elmore L.W., Sirica A.E. (1993). 'Intestinal-type' of adenocarcinoma preferentially induced in right/caudate liver lobes of rats treated with furan. *Cancer Res.* 53, 254–259.
- Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O. (1990). Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17, 617–635.
- Fourman P., Mason J.M., Valencia R., Zimmering S. (1994). Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 23, 51–63.
- GESTIS International Limit Values (2019). The Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA) [https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx, dostęp: kwiecień 2019].
- GESTIS Substance Database (2019). The Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA) [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=templates&fn=default.htm&vid=gestiseng:sdbeng, dostęp: kwiecień 2019].
- Gill S., Bondy G., Lefebvre D.E., Becalski A., Kavanagh M., Hou Y., Turcotte A.M., Barker M., Weld M., Vavasour E., Cooke G.M. (2010). Subchronic oral toxicity study of furan in Fischer-344 rats. *Toxicol. Pathol.* 38, 619–630.
- Gill S., Kavanagh M., Barker M., Weld M., Vavasour E., Hou Y., Cooke G.M. (2011). Subchronic oral toxicity study of furan in B6C3F1 mice. *Toxicol. Pathol.* 39, 787–794.
- Guy R.H., Potts R.O. (1993). Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am. J. Ind. Med.* 23, 711–719.
- Hartwig A., MAK Commission (2017). Furan. MAK Value Documentation. The MAK Collection of Occupational Health and Safety 2(2), 577–618.
- Hickling K.C., Hitchcock J.M., Oreffo V., Mally A., Hammond T.G., Evans J.G., Chipman J.K. (2010). Evidence of oxidative stress and associated DNA damage, increased proliferative drive, and altered gene expression in rat liver produced by the cholangiocarcinogenic agent furan. *Toxicol. Pathol.* 38, 230–243.
- HSDB (Hazardous Substances Data Bank), (2019) [<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~9jfk4o:3>, dostęp: kwiecień 2019].
- IARC (International Agency for Research on Cancer), (1995). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon. 63, 393–407.
- IMP (Instytut Medycyny Pracy w Łodzi), (2019). Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w Środowisku Pracy [dane niepublikowane].
- Karacaoğlu E., Selmanoğlu G. (2010). Effects of heat-induced food contaminant furan on reproductive system of male rats from weaning through postpuberty. *Food Chem. Toxicol.* 48, 1293–1301.
- Kellert M., Brink A., Richter I., Schlatter J., Lutz W.K. (2008). Tests for genotoxicity and mutagenicity of furan and its metabolite *cis*-2-butene-1,4-dial in L5178Y tk^{+/−} mouse lymphoma cells. *Mutat. Res.* 657, 127–132.

- Leopardi P., Cordelli E., Villani P., Cremona T.P., Conti L., De Luca G., Crebelli R. (2010). Assessment of *in vivo* genotoxicity of the rodent carcinogen furan: evaluation of DNA damage and induction of micronuclei in mouse splenocytes. *Mutagenesis* 25, 57–62.
- McDaniel L.P., Ding W., Dobrovolsky V.N., Shaddock J.G. Jr, Mittelstaedt R.A., Doerge D.R., Heflich R.H. (2012) Genotoxicity of furan in Big Blue rats. *Mutat. Res.* 742, 72–78.
- McGregor D.B., Brown A., Cattanaach P., Edwards I., McBride D., Riach C., Caspary W.J. (1988). Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 12, 85–154.
- McMurtry R.J., Mitchell J.R. (1977). Renal and hepatic necrosis after metabolic activation of 2-substituted furans and thiophenes, including furosemide and cephaloridine. *Toxicol. App. Pharmacol.* 42, 285–300.
- Minorczyk M., Góralczyk K., Struciński P., Hernik A., Czajka K., Łyczewska M., Korcz W., Starski A., Ludwicki J.K. (2012). Risk assessment for infants expose to furan from ready-to-eat thermally processed products in Poland. *Roczn. PZH* 63(4), 403–410.
- Minorczyk M., Starski A., Jędra M., Gawarska H., Sawilska-Rautenstrauch S. (2011). Badania nad zawartością furanu w przetworach dla niemowląt metodą chromatografii gazowej ze spektrometrią mas [Studies on the occurrence of furan in food for infants by gas chromatography with mass spectrometry method]. *Roczn. PZH* 62(3), 283–288.
- Morehouse K.M., Nyman P.J., McNeal T.P., Dinovi M.J., Perfetti G.A. (2008). Survey of furan in heat processed foods by headspace gas chromatography/mass spectrometry and estimated adult exposure. *Food Addit. Contam.* 25, 259–264.
- Moro S., Chipman J.K., Antczak P., Turan N., Dekant W., Falciani F., Mally A. (2012a). Identification and pathway mapping of furan target proteins reveal mitochondrial energy production and redox regulation as critical targets of furan toxicity. *Toxicol. Sci.* 126, 336–352.
- Moro S., Chipman J.K., Wegener J.-W., Hamberger C., Dekant W., Mally A. (2012b). Furan in heat-treated foods: formation, exposure, toxicity, and aspects of risk assessment. *Mol. Nutr. Food Res.* 56, 1197–1211.
- Mortelmans K., Haworth S., Lawlor T., Speck W., Tainer B., Zeiger E. (1986). Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.* 8 (Suppl. 7), 1–119.
- Moser G.J., Foley J., Burnett M., Goldsworthy T.L., Maronpot R. (2009). Furan-induced dose-response relationships for liver cytotoxicity, cell proliferation, and tumorigenicity (furan-induced liver tumorigenicity). *Exp. Toxicol. Pathol.* 61, 101–111.
- Neuwirth C., Mosesso P., Pepe G., Fiore M., Malfatti M., Turteltaub K., Dekant W., Mally A. (2012). Furan carcinogenicity: DNA binding and genotoxicity of furan in rats *in vivo*. *Mol. Nutr. Food Res.* 56, 1363–1374.
- NTP (National Toxicology Program), (1993). Toxicology and carcinogenesis of furan in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP TR 402, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.
- Peterson L.A., Phillips M.B., Lu D., Sullivan M.M. (2011). Polyamines are traps for reactive intermediates in furan metabolism. *Chem. Res. Toxicol.* 24, 1924–1936.
- Phillips M.B., Sullivan M.M., Villalta P.W., Peterson L.A. (2014). Covalent modification of cytochrome c by reactive metabolites of furan. *Chem. Res. Toxicol.* 27, 129–135.
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU 2018, poz. 1286 ze zm.) [Polish legal act].
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (tekst jednolity DzU 2016, poz. 1117) [Polish legal act].
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r. (Dz. Urz. WE L 353, 1-1355 z późn. zm.) [Regulation (EC) No 1271/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006].
- Stich H.F., Rosin M.P., Wu C.H., Powrie W.D. (1981). Clastogenicity of furans found in food. *Cancer Lett.* 13, 89–95.
- Terrill J.B., Van Horn W.E., Robinson D., Thomas D.L. (1989). Acute inhalation toxicity of furan, 2methyl furan, furfuryl alcohol, and furfuryl in the rat. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 50, A359–A361.
- Wang E., Chen F., Hu X., Yuan Y. (2014). Protective effects of apigenin against furan-induced toxicity in mice. *Food Funct.* 5, 1804–1812.
- Wilschut A., ten Berge W.F., Robinson P.J., McKone T.E. (1995). Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30, 1275–1296.
- Wilson D.M., Butterworth B.E. (1989). Evaluation of furan-induced genotoxicity and cell proliferation in rat and mouse hepatocytes (Abstract 635). *Environ. Mol. Mutagen.* 14 (Suppl. 15), 219.
- Wilson D.M., Goldsworthy T.L., Popp J.A., Butterworth B.E. (1990). Evaluation of genotoxicity, cytotoxicity, and cell proliferation in hepatocytes from rats and mice treated with furan (Abstract 613). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 31, 103.

Wilson D.M., Goldsworthy T.L., Popp J.A., Butterworth B.E. (1992). Evaluation of genotoxicity, pathological lesions, and cell proliferation in livers of rats and mice treated with furan. *Environ. Mol. Mutagen.* 19, 209–222.

Von Tungeln L.S., Walker N.J., Olson G.R., Mendoza M.C., Felton R.P., Thorn B.T., Marques M.M., Pogribny I.P., Døerge D.R., Beland F.A. (2017). Low dose assessment of the carcinogenicity of furan in male F344/N Nctr rats in a 2-year gavage study. *Food Chem. Toxicol.* 99, 170–181.

Adres do korespondencji/Contact details:

dr JOLANTA SKOWROŃ
e-mail: josko@ciop.pl
Centralny Instytut Ochrony Pracy –
Państwowy Instytut Badawczy
00-701 Warszawa, ul. Czerniakowska 16
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA FURAN

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ krwiotwórczy, układ oddechowy, skórę i wątrobę. Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubina w surowicy krwi, spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ krwiotwórczy, układ oddechowy, skórę i wątrobę. Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubina w surowicy krwi, spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ krwiotwórczy, układ oddechowy, skórę i wątrobę. Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubina w surowicy krwi, spirometria.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi w narażeniu na furan są: układ krwiotwórczy, wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na furan są:

- choroby przebiegające z zaburzeniami czynności szpiku kostnego,
- nawrotowe zapalenie skóry o charakterze wyprysku kontaktowego i atopowego zapalenia skóry,
- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych nosa,
- schorzenia przebiegające z niewydolnością wątroby,
- 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.

W narażeniu na furan nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych, kobiet w ciąży i karmiących piersią, ponieważ substancja wykazuje działanie potencjalnie rakotwórcze na ludzi (Carc. 1B).

