

# Cyjanowodór i cyjanki – w przeliczeniu na CN<sup>-</sup>

Cyjanowodór

Cyjanek sodu – frakcja wdychalna

Cyjanek potasu – frakcja wdychalna

Cyjanek wapnia – frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych  
wielkości narażenia zawodowego<sup>1,2,3</sup>

Hydrogen cyanide and cyanide salts:  
sodium, potassium, calcium, as CN<sup>-</sup>

Documentation of proposed values  
of occupational exposure limits (OELs)

---

*dr JOLANTA SKOWROŃ*  
*e-mail: josko@ciop.pl*  
*Centralny Instytut Ochrony Pracy –*  
*Państwowy Instytut Badawczy*  
*00-701 Warszawa*  
*ul. Czerniakowska 16*  
*mgr inż. KATARZYNA KONIECZKO*  
*e-mail: Katarzyna.Konieczko@imp.lodz.pl*  
*Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med.*  
*Jerzego Nofera*  
*91-348 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

NDS	1 mg/m <sup>3</sup>
NDSch	nie ustalono
NDSP	5 mg/m <sup>3</sup>
DBS	nie ustalono

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

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 30.06.2015 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 15.03.2016 r.

**Słowa kluczowe:** cyjanowodór, cyjanki: sodu, potasu, wapnia, wartość NDS, stężenie pułapowe NDSP.

**Keywords:** hydrogen cyanide, cyanide salts: sodium, potassium, calcium, MAK, ceiling limit MAK(C).

<sup>1</sup> Dokumentacja jest uzupełnieniem publikacji „Cyjanowodór i cyjanki. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego” opublikowanej w kwartalniku Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2003, 2(36), 53–92.

<sup>2</sup> Wartości NDS i NDSP cyjanowodoru i cyjanków – frakcji wdychalnej zostały w dniu 15.03.2016 r. przyjęte na 82. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i w 2016 r. zostały przedłożone ministrowi rodziny, pracy i polityki społecznej (wniosek nr 98) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

<sup>3</sup> Publikacja opracowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 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.

## Streszczenie

Cyjanowodór (HCN) oraz cyjanki: sodu – NaCN, potasu – KCN i wapnia – Ca(CN<sub>2</sub>), należą do substancji bardzo toksycznych. Cyjanowodór w temperaturze pokojowej jest bezbarwnym gazem lub cieczą o charakterystycznym zapachu gorzkich migdałów. Cyjanki: sodu, potasu i wapnia, występują w postaci białych, silnie higroskopijnych bryłek lub kryształów.

Zastosowanie cyjanowodoru i cyjanków jest bardzo duże. Używa się ich do syntezy wielu związków chemicznych, m.in. akrylonitrylu oraz jako surowca wyjściowego do produkcji: niektórych tworzyw sztucznych, nawozów sztucznych, barwników i leków. Cyjanki są stosowane do: czyszczenia, hartowania i rafinacji metali oraz do otrzymywania złota i srebra z rud. Stosuje się je również do fumigacji (odymiania) w: syntezie chemicznej, kąpielach galwanicznych, przemyśle fotograficznym, a także do produkcji barwników i środków owadobójczych. Na działanie tych związków są narażeni pracownicy przemysłu: metalowego, elektrochemicznego, tworzyw sztucznych, farmaceutycznego, włókienniczego, chemicznego i spożywczego.

W ogólnopolskiej bazie danych prowadzonej przez Wojewódzką Stację Sanitarno-Epidemiologiczną w Bydgoszczy w latach 2008-2013 nie odnotowano stanowisk pracy, na których stężenia cyjanowodoru oraz cyjanków: sodu, potasu, wapnia, przekraczały obowiązującą wartość NDSP 5 mg/m<sup>3</sup>.

Cyjanowodór i cyjanki działają drażniąco na błony śluzowe i skórę. Dobrze wchłaniają się do organizmu przez: błony śluzowe, drogi oddechowe, skórę i z przewodu pokarmowego. Opisane przypadki zatrucia ostrym cyjanowodorem lub cyjankami wskazują na duże niebezpieczeństwo i zagrożenie życia, gdyż związki te szybko wchłaniają się do organizmu, a skutki ich działania układowego występują po kilku minutach od rozpoczęcia narażenia. Narażenie na cyjanek sodu o stężeniu około 286 mg/m<sup>3</sup> lub na cyjanowodór o stężeniu powyżej 300 mg/m<sup>3</sup> przez 1 min może doprowadzić do śmierci człowieka. Cyjanki: sodu, potasu lub wapnia, o stężeniu 25 mg/m<sup>3</sup> (IDLH) stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia i zdrowia pracowników, jeżeli narażenie trwa około 30 min i nie są stosowane ochrony układu oddechowego. Dla cyjanowodoru wartość IDLH wyznaczono na poziomie 56 mg/m<sup>3</sup>. Rozwój objawów zatrucia przy narażeniu ostrym na cyjanowodór lub cyjanki u ludzi przebiega w trzech fazach: faza duszności i podniecenia, faza drgawek oraz faza porażenia.

Na podstawie wyników badań pracowników narażonych podprzewlekle i przewlekle na cyjanki drogą oddechową wynika, że objawy narażenia

były związane ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym (ból głowy, osłabienie, zmiany w odczuwaniu smaku i zapachu) oraz uszkodzeniem tarczycy (powiększenie, zmiany w wychwycie jodu, we krwi zwiększone stężenie TSH oraz zmniejszenie stężenie hormonów tarczycy T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>). Wyniki także innych badań pozwalają przypuszczać, że przewlekłe narażenie na cyjanowodór w zakładzie hartowania metali było przyczyną zmniejszenia wskaźników czynnościowych płuc u pracowników.

Cyjanowodór lub cyjanki podane zarówno w roztworach wodnych do worka spojówkowego oka, jak i nanoszone na skórę, szybko wchłaniały się do organizmu zwierząt w ilościach wystarczających do wystąpienia objawów działania toksycznego związków i padnięcia zwierząt.

U szczurów i myszy, którym podawano cyjanek sodu z wodą do picia w dawce 4,5 mg/kg mc./dzień przez 13 tygodni, nie obserwowano istotnych zmian w parametrach biochemicznych i hematologicznych krwi obwodowej oraz histopatologicznych w narządach wewnętrznych.

Nie obserwowano zmian patologicznych w układach: oddechowym, sercowo-naczyniowym, nerwowym i w nerkach u szczurów, którym podawano cyjanowodór z paszą przez dwa lata. Obliczona dawka NOAEL wynosiła około 10,4 mg/kg mc.

Brak jest danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania rakotwórczego cyjanowodoru i cyjanków u ludzi i zwierząt.

Cyjanowodór działał mutagennie tylko na bakterie *Salmonella Typhimurium* szczepu TA100 bez aktywacji metabolicznej. Cyjanki nie wykazywały działania mutagennego w testach w warunkach in vitro i in vivo. Na podstawie wyników badań na chomikach stwierdzono działanie teratogenne cyjanku sodowego. Związek ten działał toksycznie zarówno na organizm matek ciężarnych, jak i powodował wzrost resorpcji płodów i występowało wad rozwojowych u potomstwa.

Przy obliczaniu wartości NDS uwzględniono wyniki badań pracowników przewlekle narażonych na cyjanowodór lub cyjanki, u których obserwowano zmiany w tarczycy. Za wartość LOAEL przyjęto stężenie 4,7 mg/m<sup>3</sup>. Zaproponowano dla cyjanowodoru oraz dla frakcji wdychalnej cyjanków: sodu, potasu i wapnia, przyjęcie wartości NDS na poziomie 1 mg/m<sup>3</sup> (w przeliczeniu na CN<sup>-</sup>).

Ze względu na całkowicie inny mechanizm działania cyjanowodoru i cyjanków (sodu, potasu, wapnia) w warunkach narażenia przewlekłego

(działanie na tarczycę) od narażenia ostrego, które jest związane przede wszystkim z działaniem hamującym układ enzymatyczny oksydazy cytochromowej c, co powoduje uniemożliwienie wykorzystania tlenu przez komórki (histotoksyczne niedotlenienie), dla omawianych związków zaproponowano pozostawienie obowiązującej wartości pułapowej (NDSP) na poziomie 5 mg/m<sup>3</sup>.

Takie podejście jest odstępstwem od podstawowej metodologii przyjętej przez Zespół Ekspertów i Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN, co wiąże się z uznaniem cyjanowodoru i cyjanoków za szczególnie uzasadniony przypadek, w którym należy jednocześnie ustalić wartość NDS i NDSP, ze względu na różne skutki krytyczne i mechanizmy działania tych substancji w warunkach narażenia ostrego i przewlekłego.

Takie podejście jest spójne z duńską propozycją Komitetu DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards) z 2002 r. Według Komitetu istniejące dane o ostrym narażeniu ludzi na cyjanki wskazują, że najbardziej czułym skutkiem ich działania jest zgon. Nachylenie krzywej zależności dawka-odpowiedź i nasilenie ostrych skutków narażenia ludzi na cyjanki sugerują, że należy zachować największą ostrożność, aby zapobiec przekroczeniu pewnego poziomu narażenia,

nawet przez krótki czas. Stąd w DECOS zaproponowano ustalenie wartości pułapowej na podstawie skutków ostrego narażenia na cyjanowodór na poziomie 10 mg/m<sup>3</sup>.

W SCOEL (The Scientific Committee on Occupational Exposure Limit Values) wartość OEL zaproponowano na poziomie 1 mg/m<sup>3</sup>. Podkreślono, że ze względu na poważne skutki narażenia ostrego na cyjanowodór i cyjanki, w tym skutki śmiertelne, oraz stosunkowo strome nachylenie zależności dawka-skutek należy zapobiegać występowaniu pikowych stężeń tych substancji. Wartość dopuszczalnego stężenia 15-minutowego (STEL) zaproponowano na poziomie 5 mg/m<sup>3</sup>. Obie wartości znajdują się w załączniku do dyrektywy 2017/164/UE ustalającej czwarty wykaz wskaźnikowych wartości dopuszczalnego narażenia zawodowego.

Brak jest podstaw do zaproponowania dla cyjanowodoru i cyjanoków wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Ze względu na szybkie wchłanianie przez skórę cyjanowodoru i anionów cyjanokowych z roztworów wodnych, zaproponowano oznakowanie tych substancji wyrazem „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową).

## Summary

Hydrogen cyanide (HCN) and its salts: potassium cyanide (KCN), sodium cyanide (NaCN) and calcium cyanide [Ca(CN)<sub>2</sub>] are very toxic. Hydrogen cyanide at ambient conditions is a colourless liquid or a colourless gas with the characteristic odour of bitter almonds. Sodium, potassium and calcium cyanides are white hygroscopic, crystalline solids with a slight HCN odour.

Hydrogen cyanide is used mainly in a fumigation of ships, buildings, orchards and various foods, in electroplating, in the production of chelating agents such as EDTA, and in metal treatment processes. It is also used as a chemical intermediate.

Cyanides are used in the extraction and recovery of gold and silver from ores, the heat treatment of metals, and electroplating. They are also precursors in chemical syntheses.

Workers from metal, electrochemical, plastics, pharmaceutical, textile, chemical and food industries are exposed to these compounds.

In 2008–2013, there were no workers exposed to the concentration of hydrogen cyanide and so-

dium, potassium and calcium cyanides exceeding the maximum admissible ceiling concentration MAC(C) 5 mg/m<sup>3</sup> (the national database maintained by the Regional Sanitary Station in Bydgoszcz).

Hydrogen cyanide and cyanides are irritating to mucous membranes and skin. They are absorbed by inhalation, dermal and oral exposure.

The acute hydrogen cyanide and cyanides poisoning indicate a great danger and hazard, because these compounds are quickly absorbed into the body and their effects are present within a few minutes after the start of exposure.

Exposure to sodium cyanide at a concentration of 286 mg/m<sup>3</sup> or to hydrogen cyanide at a concentration greater than 300 mg/m<sup>3</sup> for 1 min may be fatal. Sodium, potassium or calcium cyanides at concentrations of 25 mg/m<sup>3</sup> are direct hazards to life and health of workers if exposure lasts about 30 min and without respiratory protection. For hydrogen cyanide this value was established as 56 mg/m<sup>3</sup>. The development of symptoms of acute poisoning by hydrogen cyanide or cyanides

in humans occurs in three phases: breathlessness and excitement, convulsions and paralysis.

The results of studies of subchronic and chronic exposures of workers to cyanides by inhalation indicate that symptoms of exposure were associated with changes in the central nervous system (headache, weakness, changes in the sensation of taste and smell) and damage to the thyroid (enlargement, changes in uptake of iodine, elevated concentration of thyroid stimulating hormone TSH and a reduction of thyroid hormones T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub>). Other studies suggest that chronic exposure to hydrogen cyanide in the hardening plant of metals caused decrements in lung functions among workers.

Hydrogen cyanide and cyanides, both in aqueous solution, applied to the conjunctival sac or on the skin is quickly absorbed into the body of animals in amounts sufficient to cause toxic effects and death.

In rats and mice treated with sodium cyanide in drinking water at a dose of 4.5 mg/kg bw/day for 13 weeks, no significant changes in biochemical and haematological parameters of peripheral blood and histopathological findings in the internal organs were observed. There were no pathological changes in the respiratory, cardiovascular, nervous system and kidneys in rats which were feed with hydrogen cyanide over two years. Calculated NOAEL was approximately 10.4 mg/kg body weight.

There is no available data on the carcinogenicity of hydrogen cyanide and cyanides in human and animals.

Positive effects were obtained in one study only, in which hydrogen cyanide was tested with *Salmonella typhimurium* strain TA 100 in the absence of metabolic activation, while the other strains employed in this study yielded negative results. Cyanides did not show mutagenic activity in the tests in vitro and in vivo.

On the basis of the studies on hamsters, teratogenic effects of sodium cyanide were observed. This compound was toxic for pregnant mothers and caused an increase in fetal resorption and malformations in an offspring.

The results of the study of workers exposed to hydrogen cyanide and cyanides and with changes in thyroid were the basis for calculating MAC (NDS) value. The LOAEL value was established as a concentration of 4.7 mg/m<sup>3</sup>.

The MAC of 1 mg/m<sup>3</sup> (calculated CN<sup>-</sup>) was established for hydrogen cyanide and the inhalable fraction of sodium, potassium, calcium cyanides was accepted.

Due to totally different mechanism of action of hydrogen cyanide and cyanides (sodium, potassium, calcium) in chronic exposure (effects on the thyroid gland) and in the acute exposure, which is primarily associated with inhibition enzymatic system of cytochrome c oxidase, which prevents cells from using oxygen (histotoxic hypoxia), for these compounds the ceiling value MAC(C) of 5 mg/m<sup>3</sup> was not changed.

Such an approach is a deviation from the basic methodology adopted by the Group of Expert and the Interdepartmental Commission for MAC and MAI. MAC and ceiling MAC(C) values for these substances should be established due to the different effects of critical action and mechanisms of action in the acute and chronic condition.

This approach is consistent with the DECOS Committee (Dutch Expert Committee on Occupational Standards) from 2002. According to the committee, the acute human data show the most sensitive effect, i.e., death. The steepness of the dose-response relationship and the severity of the acute effects in humans imply at the same time that utmost care should be taken to prevent this exposure level from being exceeded, not even for a short time. Therefore, the committee proposed to establish a ceiling value for the acute health effects of 10 mg/m<sup>3</sup> for hydrogen cyanide.

The Scientific Committee on Occupational Exposure Limit Values (SCOEL) proposed an OEL value of 1 mg/m<sup>3</sup>. However, since the acute effects in humans are severe (i.e., death) and show a rather steep dose-response relationship, peak exposures should be avoided. Based on the steepness of the dose-response relationship and the severity of the acute effects in humans a STEL of 5 mg/m<sup>3</sup> is recommended as CN<sup>-</sup> from any combination of the three compounds.

Based on the very high skin permeability measured for hydrogen cyanide and cyanide anions in aqueous solutions, a skin notation is recommended for hydrogen cyanide and sodium, potassium, calcium cyanides.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka cyjanowodoru – HCN oraz cyjanków: sodu – NaCN, potasu – KCN i wapnia – Ca(CN<sub>2</sub>), (ChemIDPlus 2015; HSDB 2015; rozporządzenie WE nr 1272/2008).

W tabeli 1. zestawiono podstawowe informacje dotyczące ogólnej charakterystyki cyjanowodoru oraz cyjanków: potasu, sodu i wapnia.

W tabeli 2. podano zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie cyjanowodoru, jego roztworów oraz cyjanków: potasu, sodu i wapnia, ustalone na mocy rozporządzenia WE nr 1272/2008 (zwanego rozporządzeniem CLP.) Zarówno cyjanowodór i jego roztwory, jak i cyjanki: potasu, sodu i wapnia, zostały zaklasyfikowane do następujących klas zagrożenia:

- „toksyczność ostra” kategorii 2. (droga inhalacyjna)
- „substancje stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego” kategorii ostrej 1. i kategorii przewlekłej 1.

Roztwory kwasu cyjanowodorowego oraz cyjanki: sodu i potasu są dodatkowo zaklasyfikowane do klasy zagrożenia „toksyczność ostra” kategorii 1. (droga dermalna) oraz kategorii 2. (droga pokarmowa). W przypadku cyjanków przypisano również dodatkowy zwrot EUH032, który wskazuje na możliwość powstawania w kontakcie z kwasami bardzo toksycznych gazów (cyjanowodoru). Cyjanowodór jest zaklasyfikowany także ze względu na zagrożenia fizykochemiczne jako ciecz łatwopalna kategorii 1.

**Tabela 1.**  
**Ogólna charakterystyka cyjanowodoru i cyjanoków: potasu, sodu i wapnia (ChemIDPlus 2015; rozporządzenie WE nr 1272/2008)**

Nazwa chemiczna	Cyjanowodór	Cyjanek potasu	Cyjanek sodu	Cyjanek wapnia
Nazwa CAS	hydrogen cyanide	potassium cyanide	sodium cyanide	calcium cyanide
Wzór sumaryczny	HCN	KCN	NaCN	Ca(CN) <sub>2</sub>
Wzór strukturalny	H—C≡N	K—C≡N	Na—C≡N	N≡C—Ca—C≡N
Numer CAS	74-90-8	151-50-8	143-33-9	592-01-8
Numer WE	200-821-6	205-792-3	205-599-4	209-740-8
Numer indeksowy	006-006-00-X	006-007-00-5	006-007-00-5	020-002-00-5
Masa cząsteczkowa	27,03	65,11	49,01	92,12
Synonimy	kwasy cyjanowodorowy, nityl kwasu mrowkowego, formonitryl, kwas pruski	sól potasowa kwasu cyjanowodorowego	sól sodowa kwasu cyjanowodorowego	sól wapniowa kwasu cyjanowodorowego

**Tabela 2.**  
**Klasyfikacja oraz oznakowanie cyjanowodoru – HCN oraz cyjanków: sodu – NaCN, potasu – KCN i wapnia – Ca(CN<sub>2</sub>), zgodnie z kryteriami zawartymi w rozporządzeniu CLP (wg tab. 3.1. zał. VI do rozporządzenia WE nr 1272/2008 z późn. zm.)**

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna oraz nazwy polskie <sup>a</sup>	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie			Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M” <sup>b</sup>	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych (rys. 1.)	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dotatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
006-006-00-X	hydrogen cyanide hydrocyanic acid cyjanowodor kwas cyjanowodorowy	200-821-6	74-90-8	Flam. Liq. 1 Acute Tox. 2 <sup>b</sup> Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H224 H330 H400 H410	GHS02 GHS06 GHS09 Dgr	H224 H330 H410			
006-006-01-7	hydrogen cyanide ...% hydrocyanic acid ...% kwas cyjanowodorowy ...%	200-821-6	74-90-8	Acute Tox. 2 <sup>b</sup> Acute Tox. 1 Acute Tox. 2 <sup>b</sup> Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H330 H310 H300 H400 H410	GHS06 GHS09 Dgr	H330 H310 H300 H410			B
006-007-00-5	salts of hydrogen cyanide with the exception of complex cyanides such as ferrocyanides, ferricyanides and mercuric oxycyanide and those specified elsewhere in this Annex sole cyjanowodoru z wyjątkiem związków kompleksowych takich jak heksacyanożelazo-ziany(II) i heksacyjano-ozelaziany(III), cyjanku tlenku rtęci oraz związków wymienionych w innych pozycjach wykazu.			Acute Tox. 2 <sup>b</sup> Acute Tox. 1 Acute Tox. 2 <sup>b</sup> Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H330 H310 H300 H400 H410	GHS06 GHS09 Dgr	H330 H310 H300 H410	EUH032		A

cd. tab. 2.

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna oraz nazwy polskie <sup>a</sup>	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 hasel ostrzegawczych (rys. 1.)	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	dodatkowe kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
020-002-00-5	cyjanek potasu cyjanek sodu calcium cyanide cyjanek wapnia	205-792-3 205-599-4 209-740-0	151-50-8 143-33-9 592-01-8	Acute Tox. 2 <sup>b</sup> Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H300 H400 H410	GHS06 GHS09 Dgr	H300 H410	EUH032		

Objaśnienia:

<sup>a</sup> Dodatkowo podano nazwę chemiczną w języku polskim – w rozporządzeniu jest zamieszczona wyłącznie nazwa w języku angielskim.  
<sup>b</sup> minimum klasyfikacji.

Klasa i kategoria zagrożenia:

Flam. Liq. 1 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria 1.  
 Acute Tox. 1 lub 2 – toksyczność ostra, kategoria 1. lub 2.  
 Aquatic Acute 1 – stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego – kategoria ostra 1.  
 Aquatic Chronic 1 – stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego – kategoria przewlekła 1.

Zwroty wskazujące rodzaj zagrożenia:

H224 – skrajnie łatwopalna ciecz i pary.  
 H300 – połknięcie grozi śmiercią.  
 H310 – grozi śmiercią w kontakcie ze skórą.  
 H330 – wdychanie grozi śmiercią.

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

Uwaga B: Niektóre substancje (np. kwasy, zasady) są wprowadzane do obrotu w postaci wodnych roztworów o różnych stężeniach i dlatego roztwory te wymagają różnej klasyfikacji i oznakowania, ponieważ zagrożenia zmieniają się przy różnych stężeniach. W części 3. pozycje z uwagą B mają ogólne oznaczenie następującego rodzaju: „kwas azotowy ... %”, dlatego w tym przypadku dostawca musi podać na etykiecie stężenie procentowe roztworu. Jeśli nie wskazano inaczej, przyjmuje się, że stężenie procentowe zostało obliczone na podstawie stosunku wagowego.

Piktogramy:



GHS02



GHS06



GHS09

**Rys. 1.** Piktogramy określające rodzaj zagrożenia stwarzanych przez cyjanowodór i jego sole. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne



## **Właściwości fizykochemiczne substancji**

Właściwości fizykochemiczne cyjanowodoru – HCN oraz cyjanków: potasu – KCN, sodu – NaCN i wapnia – Ca(CN)<sub>2</sub>, opracowano na podstawie następujących pozycji piśmiennictwa: ATSDR 2006; ECETOC 2007; GESTIS 2015; HSDB 2015; ICSC 2015; *Skowroń* 2003.

Cyjanowodór jest bezbarwną lub jasnoniebieską, skrajnie łatwopalną cieczą o charakterystycznym zapachu gorzkich migdałów. Temperatura wrzenia cyjanowodoru wynosi 25,7 °C, a w większych temperaturach otoczenia cyjanowodór ma postać bezbarwnego gazu. Z powietrzem tworzy palne i wybuchowe mieszaniny. Miesza się z wodą praktycznie w każdym stosunku, tworząc roztwory kwasu cyjanowodorowego. Kwas cyjanowodorowy jest słabym kwasem, nie ma właściwości żrących, ale roztwory wodne stabilizowane kwasem siarkowym(VI) działają korozyjnie na stal i stal nierdzewną w podwyższonej temperaturze (> 40 ÷ 80 °C w zależności od rodzaju stali). Cyjanowodór gwałtownie reaguje z: chlorem, fluorem, kwasami, tlenkami metali oraz utleniaczami. W reakcjach cyjanowodoru z: aminami, amoniakiem, wodnymi roztworami zasad oraz z wodą istnieje

ryzyko wybuchu, a po ogrzaniu także w kontakcie z chloranami i azotanami(III).

Cyjanki: potasu, sodu i wapnia są ciałami stałymi o budowie krystalicznej, które występują w postaci bezbarwnych lub białych bryłek czy kryształów, rozpluwających się pod wpływem wilgoci. W stanie suchym sole są bez zapachu, wilgotne mają lekki zapachu cyjanowodoru. Cyjanki dobrze rozpuszczają się w wodzie. W roztworach wodnych w temperaturze pokojowej powoli ulegają hydrolizie z uwolnieniem toksycznego cyjanowodoru (dla NaCN –  $K_h = 2,5 \cdot 10^{-5}$ , dla KCN –  $K_h = 2,54 \cdot 10^{-5}$ ). Pod wpływem kwasów z cyjanków wydziela się cyjanowodór, który jako słaby kwas jest wypierany z cyjanków przez kwasy mocniejsze. Cyjanki reagują z silnymi utleniaczami, np. z chloranami i azotanami. Działają korozyjnie na takie metale, jak: glin, cynk, miedź i ich stopy. Reakcje cyjanków z: ditlenkiem węgla, kwasami i solami przebiegają wybuchowo. Podczas spalania cyjanki rozkładają się, wydzielając toksyczne dymy zawierające tlenki azotu.

Właściwości fizyczne i chemiczne cyjanowodoru i cyjanków zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Właściwości fizyczne i chemiczne cyjanowodoru – HCN i cyjanków: sodu – NaCN, potasu – KCN i wapnia – Ca(CN<sub>2</sub>). (ATSDR 2006; ECETOC 2007; GESTIS 2015; HSDB 2015; ICSC 2015; SCOEL 2010; Skowroń 2003)

Substancja	HCN	KCN	NaCN	Ca(CN <sub>2</sub> )
Temperatura topnienia	-13,4 °C	634,5 °C	562 °C	> 250 °C (rozkład)
Temperatura wrzenia	25,7 °C	1625 °C	1498 °C	> 350 °C (rozkład)
Temperatura zapłonu	-17,8 °C (naczynie zamknięte)	niepalny	niepalny	niepalny
Temperatura samozapłonu	535 °C	–	–	–
Gęstość	0,69 g/cm <sup>3</sup> (w temp. 20 °C)	1,56 g/cm <sup>3</sup>	1,6 g/cm <sup>3</sup>	1,8 ÷ 1,9 g/cm <sup>3</sup>
Gęstość względna par	0,94 (powietrze = 1)	–	–	–
Prężność par	830 hPa w temp. 20 °C 976 hPa w temp. 25 °C 119 kPa w temp. 30 °C 169 kPa w temp. 40 °C 250 kPa w temp. 50 °C	0 Pa w temp. 20 °C	0 Pa w temp. 20 °C 1300 Pa w temp. 817 °C	–
Granice stężeń wybuchowych w powietrzu	5,4 ÷ 46,6%	–	–	–
Rozpuszczalność	miesza się z wodą w każdym stosunku, rozpuszcza się w etanolu i eterze	rozpuszczalny w wodzie: – 40 g/100 ml w temp. 20 °C – 71,6 g/100 ml w temp. 25 °C; rozpuszczalny w: glicerolu, amoniaku i formamidzie; słabo rozpuszczalny w etanolu, metanolu i dimetyloformamidzie	rozpuszczalny w wodzie: – 37 g/100 ml w temp. 20 °C; rozpuszczalny w amoniaku; słabo w etanolu, metanolu, formamidzie, eterze dietylowym i dimetyloformamidzie	rozpuszczalny w wodzie; słabo rozpuszczalny w etanolu
pH roztworu wodnego	b.d.	11 (0,1 N roztwór wodny)	11,7 (roztwór 100 g/dm <sup>3</sup> )	12,4 (roztwór nasycony w temp. 25 °C)
Próg wyczuwalności zapachu	1 ÷ 6 mg/m <sup>3</sup>	–	–	–
Współczynnik podziału oktanol-woda (Log P <sub>ow</sub> )	-0,25	–	–	–
Współczynniki przeliczeniowe: (w temp. 25 °C)	1 ppm ≈ 1,10 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> ≈ 0,91 ppm	–	–	–

## Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

Na skalę przemysłową cyjanowodór otrzymuje się obecnie dwiema podstawowymi metodami (ECETOC 2007; HSDB 2015):

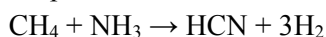
- w reakcji metanu z amoniakiem (proces Andrussowa)
- w reakcji syntezy akrylonitrylu z propenu i amoniaku, w której cyjanowodór powstaje jako produkt uboczny.

W procesie Andrussowa wykorzystuje się bezpośrednią syntezę cyjanowodoru w reakcji metanu z amoniakiem przy udziale tlenu z powietrza, na katalizatorze platynowym, platynowo-rodowym lub platynowo-irydowym w temperaturze > 1000 °C. Reakcja przebiega zgodnie z równaniem:

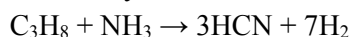


Gaz ziemny jest stosowany jako źródło metanu, jednak ze względu na możliwość zatrucia katalizator musi być wcześniej oczyszczony, głównie odsiarczony (ECETOC 2007).

Stosowane są również dwie metody chemicznie zbliżone do procesu Andrussowa. Metoda BMA, zwana też procesem Degussa, polega na bezpośredniej syntezie cyjanowodoru w reakcji metanu z amoniakiem na katalizatorze platynowym w temperaturze > 1200 °C:



W procesie Shawinigana wykorzystuje się reakcję alkanów (głównie propanu) z amoniakiem bez udziału katalizatora w temperaturze > 1500 °C w ogrzewanym elektrycznie koksowym złożu fluidalnym:



Wadą obydwu tych metod jest ich endotermiczność, a więc wymagają dostarczenia dużych ilości energii (ECETOC 2007).

Cyjanowodór powstaje jako produkt uboczny w reakcji propenu i amoniaku z powietrzem podczas syntezy akrylonitrylu. W zależności

od typu zastosowanego katalizatora produkt uboczny może stanowić nawet ponad 10% obj. uzyskiwanego produktu głównego. Szacuje się, że np. w 2002 r. taką metodą było otrzymywane około 30% światowej produkcji cyjanowodoru (ECETOC 2007).

Na skalę laboratoryjną cyjanowodór otrzymuje się przede wszystkim w wyniku działania mocnych kwasów na cyjanki lub heksacyjanożelaziany(II) lub termiczny rozkład formamidu.

Cyjanki sodu i potasu są obecnie otrzymywane na skalę przemysłową w wyniku reakcji zobojętniania wodnych roztworów wodorotlenków sodu lub potasu cyjanowodorem (ECETOC 2007). Cyjanek wapnia można otrzymać przez ogrzanie cyjanamidu wapnia z węglem w temperaturze powyżej 1000 °C w piecu elektrycznym lub przez zobojętnienie wodorotlenku wapnia cyjanowodorem (Curry 1992; Homan 1987).

Głównym zastosowaniem cyjanowodoru w postaci czystej jest fumigacja statków i budynków. Cyjanki: potasu, sodu, wapnia, są stosowane do: czyszczenia, hartowania, rafinacji metali oraz przy oczyszczaniu rud złota i srebra. Cyjanowodór lub powstałe z niego cyjanki są stosowane w procesach galwanizacji oraz w niektórych rodzajach obróbki materiałów fotograficznych.

Według danych Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej w Polsce w 1997 r. cyjanek sodu stosowano w: galwanotechnice, w tzw. solach cyjankalicznych, w których zawartość jego wynosiła 14 ÷ 75%, w niektórych mieszaninach do dyfuzyjnego utwardzania stali w ilości około 80% oraz w mieszaninach do elektrochemicznego odfuszczenia metali w ilości około 20%.

Cyjanowodór i cyjanki są surowcami do syntezy wielu związków chemicznych, m.in. metakrylanu metylu i takich środków chelatujących, jak EDTA. Są wykorzystywane do produkcji: tworzyw sztucznych, barwników, leków oraz środków ochrony roślin (SCOEL 2010; Skowroń 2003).

Narażenie zawodowe na cyjanowodor i cyjanki może występować we wszystkich procesach technologicznych, w których się stosuje te substancje: w przemyśle metalurgicznym, w niektórych przemysłach wydobywczych oraz w procesach gazyfikacji węgla. Cyjanowodor powstaje podczas spalania tworzyw sztucznych, dlatego do grup narażonych zawodowo na tę substancję należą również strażacy. Populacja ogólna jest narażona na cyjanowodor powstający podczas spalania odpadów komunalnych oraz paliw. Narażenie na cyjanowodor występuje również w: przemyśle metalurgicznym, w niektórych przemysłach wydobywczych oraz w procesach gazyfikacji węgla. Cyjanowodor występuje także w dymie papierosowym (Way 1984; Skowroń 2003).

Według danych stacji sanitarno-epidemiologicznych w 1989 r. pracowało w Polsce około 1156 osób w narażeniu na cyjanowodor o stężeniach  $0,15 \div 0,3 \text{ mg/m}^3$ , a powyżej wartości NDS, czyli  $0,3 \text{ mg/m}^3$  – około 57 osób. Szczególnie dużo osób było narażonych przy stosowaniu cyjanków w kąpielach galwanizacyjnych (Skowroń 2003).

W ogólnopolskiej bazie danych prowadzonej przez Wojewódzką Stację Sanitarno-Epidemiologiczną w Bydgoszczy w latach 2008-2013 nie odnotowano stężeń cyjanowodoru oraz cyjanków:

sodu, potasu i wapnia, które przekraczały obowiązującą wartość NDSP, czyli  $5 \text{ mg/m}^3$ , na żadnym stanowisku pracy (dane GIS).

Według danych NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) w latach 1980-1983 liczba pracowników potencjalnie narażonych w USA na działanie następujących cyjanków wynosiła odpowiednio: cyjanowodor – 4005 pracowników; cyjanek sodu – 66493; cyjanek potasu – 64244; cyjanek potasu srebra – 3215; cyjanek wapnia – 3606; cyjanek miedzi (I) – 22339; cyjanek amonu – 90599; chlorocyjanu – 1393 (cyt. za: ATSDR 2006).

Stężenia cyjanowodoru i aerozoli cyjanków w procesie galwanizacji i utwardzania metali wahały w zakresie  $0,2 \div 0,8 \text{ mg/m}^3$  (średnio  $0,45 \text{ mg/m}^3$ ). W innych pomieszczeniach tej samej fabryki stężenia cyjanków w strefie oddychania pracowników wynosiły  $0,1 \div 0,2 \text{ mg/m}^3$  (średnio  $0,15 \text{ mg/m}^3$ ), (Chandra i in. 1980). W trzech zakładach galwanizacyjnych stężenia cyjanków w powietrzu wynosiły odpowiednio:  $9,2 \div 13,9$ ;  $4,7 \div 9,9$  oraz  $6,6 \div 10,8 \text{ mg/m}^3$  (El Ghawabi i in. 1975). Stężenie cyjanowodoru w powietrzu w procesie galwanizacji w zakładach lotniczych wahały się w zakresie  $0,001 \div 0,004 \text{ mg/m}^3$ . W obszarze roboczym drugiej galwanizacji wynosiły  $1,7 \div 4,3 \text{ mg/m}^3$  (ATSDR 1997, cyt. za: SCOEL 2010).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

Cyjanowodor (HCN) i cyjanki są związkami bardzo toksycznymi dla ludzi. Zapach gorzkich migdałów stanowi ostrzeżenie o narażeniu. Wielu ludzi nie wyczuwa tego zapachu, gdyż zdolność do jego wyczuwania jest determinowana genetycznie (Skowroń 2003).

Ostre zatrucia cyjanowodorem w przemyśle były najczęściej skutkiem przypadkowego narażenia na związek o dużym stężeniu. Po kilkuminutowym narażeniu na cyjanowodor o stężeniu

powyżej  $300 \text{ mg/m}^3$  śmierć może nastąpić natychmiast, po krótkim okresie drgawek. Skutki narażenia człowieka na cyjanowodor o różnych stężeniach przedstawiono w tabeli 4. Skutek działania cyjanowodoru jest w przybliżeniu funkcją wchłoniętej dawki, tzn. iloczynu stężenia w powietrzu i czasu narażenia z poprawką na przemianę cyjanków do tiocyjanianów (NIOSH 1976).

**Tabela 4.**  
**Skutki narażenia ludzi na różne stężenia cyjanowodoru (HCN) w powietrzu (NIOSH 1976)**

Skutki	Stężenie HCN w powietrzu, mg/m <sup>3</sup>
Obliczona wartość LC <sub>50</sub> dla 1 min narażenia	3782
Nudności i trudności w koncentracji po 91 s	555 ÷ 699
Brak objawów i zmian w stanie zdrowia po 1 min narażenia	555
Brak zmian w stanie zdrowia po 1,5 min narażenia	417
Natychmiastowy zgon	333
Zgon po 6 ÷ 8 min narażenia	300
Brak zmian w stanie zdrowia po 2 min narażenia	278
Zgon po 30 min narażenia	222 ÷ 533
Zgon po 10 min narażenia	201
Zgon po 30 min narażenia	150
Niebezpieczne dla życia po 30 ÷ 60 min narażenia	122 ÷ 150
Zgon po 30 ÷ 60 min narażenia	110 ÷ 267
Zgon po 60 min narażenia	90
Zawroty głowy, nudności, przyspieszone tętno, nagłe zaczerwienienie twarzy, bóle głowy	> 56
Zaburzenia żołądkowe bez bezpośrednich lub opóźnionych reakcji	50 ÷ 60
Bóle głowy, nudności, wymioty, objawy sercowe	50
Niewielkie objawy po kilku godzinach narażenia	22 ÷ 44
Brak objawów po 6 h narażenia	20 ÷ 40
Bóle i zawroty głowy	5,6 ÷ 20
Nie obserwowano objawów działania	0 ÷ 18, śr. 5,4
Zmęczenie, bóle głowy, drżenia, nudności	5,6 ÷ 14
Bóle głowy, zaburzenia odczuwania smaku i zapachu, podrażnienie gardła, nudności, duszność wysiłkowa, powiększenie tarczycy, zmiany biochemiczne we krwi	4,7 ÷ 13,8
Wzrost stężenia tiocyjanianów w moczu	2 ÷ 9, śr. 5,6
Brak objawów	0,1 ÷ 1
Niewielki spadek aktywności oksydazy cytochromowej, peroksydazy i dehydrogenazy bursztynianowej w leukocytach po śr. 5,4-letnim narażeniu	0,3

Charakterystyczne dla zatrucia cyjanowodorem i cyjankami jest różowe zabarwienie skóry, bez objawów sinicy. Średnie stężenie śmiertelne cyjanowodoru dla ludzi ustalono na poziomie 582 mg/m<sup>3</sup> przy narażeniu trwającym 10 min (*Ballantyne* 1988), chociaż obserwowano także zgony w tym samym czasie narażenia, gdy stężenie wynosiło 201 mg/m<sup>3</sup> (*Dudley* i in. 1942).

Przy narażeniu ludzi na cyjanowodór poniżej 300 mg/m<sup>3</sup> lub narażeniu drogą pokarmową na

cyjanki, rozwój objawów zatrucia przebiega zasadniczo w 3 fazach:

- 1) okres duszności i podniecenia: drapanie w gardle, gorzki smak w ustach, ślinotok, drętwienie ust i krtani, ucisk w klatce piersiowej, utrudniona mowa, bóle i zawroty głowy, nudności, wymioty, przyspieszony oddech, a następnie wolny i głęboki, kołatanie serca,

- 2) okres drgawek: rozszerzone źrenice, zimny pot, utrata przytomności, drgawki toniczne, szczykościsk i sztywność mięśni karku, drgawki kloniczne i bezwiedne oddawanie moczu, osłabiona akcja oddechowa, w końcu ustanie akcji oddechowej,
- 3) okres porażenia: całkowita utrata czucia i odruchów, zanik napięcia mięśni, zwolnienie akcji serca i spadek ciśnienia tętniczego krwi (Encyclopaedia ... 1983; NIOSH 1976).
- Skutki ostrego działania cyjanowodoru oraz cyjanków u ludzi przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5.**  
**Skutki ostrego działania toksycznego cyjanowodoru – HCN oraz cyjanków: sodu – NaCN, potasu – KCN i wapnia – Ca(CN<sub>2</sub>) u ludzi**

Substancja stężenie/dawka	Czas narażenia	Droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
NaCN 286 mg/m <sup>3</sup>	1 min	inhalacyjnie	utrata przytomności, drgawki i zgon	CHEMINFO 1999
HCN powyżej 300 mg/m <sup>3</sup>	kilka min	inhalacyjnie	zgon po krótkim okresie drgawek	NIOSH 1976
HCN poniżej 300 mg/m <sup>3</sup>	kilka min	inhalacyjnie	duszność i podniecenie, drgawki, porażenia	NIOSH 1976
HCN 582 mg/m <sup>3</sup>	10 min	inhalacyjnie	średnie stężenie śmiertelne (oszacowane LC <sub>50</sub> )	McNamara 1976
HCN 502 mg/m <sup>3</sup>	13 min	oczy	przejściowa utrata widzenia obwodowego	Bonsall 1984
HCN 6 mg/m <sup>3</sup>	ok. 30 min bez ochrony dróg oddechowych	inhalacyjnie	stężenie bezpośrednio zagrażające zdrowiu i życiu	CHEMINFO 1999
NaCN, KCN, Ca(CN <sub>2</sub> ) 25 mg/m <sup>3</sup>	ok. 30 min bez ochrony dróg oddechowych	inhalacyjnie	stężenie bezpośrednio zagrażające zdrowiu i życiu	CHEMINFO 1999
HCN 20 ÷ 40 mg/m <sup>3</sup>	nie podano	inhalacyjnie	zawroty głowy, uczucie lęku i duszności	CHEMINFO 1999
NaCN ok. 42,4 mg/m <sup>3</sup>	nie podano	inhalacyjnie	zawroty głowy, nudności, wymioty, przyspieszenie oddechu, bóle głowy, senność, spadek ciśnienia krwi, przyspieszenie tętna, utrata przytomności	CHEMINFO 1999; Dreisbach, Robertson 1995
HCN 222 mg/m <sup>3</sup>	krótkotrwały	skóra	oparzenie chemiczne	Singh 1989
0,56 mg/kg mc.	jednorazowo	doustnie	najmniejsza dawka śmiertelna	Gettler, Baine 1938
1,52 mg/kg mc.	jednorazowo	doustnie	średnia dawka śmiertelna	EPA 1987
NaCN 150 mg	jednorazowo	doustnie	natychmiastowy zgon	Salkowski, Penney 1994
HCN 100 mg/kg mc.	jednorazowo	skóra	średnia dawka śmiertelna (LD <sub>50</sub> )	Rieders 1971

cd. tab. 5.

Substancja stężenie/dawka	Czas narażenia	Droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
NaCN 1 ÷ 2 mg/kg mc.	jednorazowo	doustnie	oparzenie błony śluzowej gardła, przelyku i żołądka, zaczerwienienie skóry, bóle głowy, halucynacje, spadek ciśnienia krwi, nudności, wymioty, osłabienie	<i>Patty's</i> ... 1981
KCN 15 mgCN <sup>-</sup> /kg mc.	jednorazowo	doustnie	nieregularny, charczący oddech, słabe tętno, niesłyszalne tony serca, uszkodzenie nerek – albuminuria	<i>Liebowitz, Schwartz</i> 1948
KCN 0,57 mgCN <sup>-</sup> /kg	jednorazowo	doustnie	wymioty, spłylenie oddechu i duszność; uszkodzenie mięśni szkieletowych (rabdomioliza) oraz zmiany w parametrach biochemicznych w surowicy krwi – wzrost stężenia kreatyniny i aktywności kinazy kreatynowej	<i>Saincher</i> i in. 1994
KCN 7,6 mgCN <sup>-</sup> /kg mc.	jednorazowo	doustnie	wymioty, spłylenie oddechu i duszność	<i>Goodhart</i> 1994
KCN 5,7 mgCN <sup>-</sup> /kg mc.	jednorazowo	doustnie	śpiączka	<i>Valenzuela</i> i in. 1992
KCN 5,57 mgCN <sup>-</sup> /kg mc.; 8,57 mg CN <sup>-</sup> /kg mc.	jednorazowo	doustnie	trwale zmiany w układzie nerwowym manifestujące się objawami choroby Parkinsona; w mózgu stwierdzono uszkodzenie gałki bladej i skorupy jądra soczewkowatego	<i>Uitti</i> i in. 1985; <i>Rosenberg</i> 1989

Narażenie inhalacyjne na cyjanowodór lub cyjanki o dużych stężeniach prowadzi do śmierci. Następuje natychmiastowa utrata przytomności, drgawki oraz zgon. U narażonych obserwowano ciężką kwasicę. Wczesne zmiany w elektrokardiogramie obejmowały: migotanie przedsionków, pobudzenie komorowe, nieprawidłowy odcinek QRS z załamkiem T wyższym od załamka R. Częstym objawem zatrucia ostrego cyjankami jest bradykardia zatokowa. Gdy cyjanki były obecne we krwi, obserwowano: ataksję (niezborność ruchową), śpiączkę, drgawki i następnie zgon. Narażenie inhalacyjne na cyjanek sodu o stężeniu 286 mg/m<sup>3</sup> (270 ppm) przez 1 min może być śmiertelne dla człowieka (*Richardson, Gangolli* 1992; CHEMINFO 1999; HSDB 2015). Na podstawie opisanych przypadków ostrych zatruc u ludzi wartość LC<sub>50</sub> dla cyjanków oszacowano na poziomie 582 mg/m<sup>3</sup> (*McNamara* 1976). Cyjanki sodu, potasu lub wapnia o stężeniu 25 mg/m<sup>3</sup> (IDLH)

stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia i zdrowia pracowników, jeżeli narażenie trwa około 30 min i nie są stosowane ochrony układu oddechowego. Dla cyjanowodoru wartość IDLH wyznaczono na poziomie 56 mg/m<sup>3</sup> (CHEMINFO 1999). Zależność dawka-odpowiedź dla toksyczności ostrej cyjanków u ludzi wykazuje dość strome nachylenie – o ile narażenie przez kilka godzin na cyjanowodór o stężeniu 20 mg/m<sup>3</sup> prowadzi jedynie do niewielkich skutków narażenia, to narażenie na związek o stężeniu 120 mg HCN/m<sup>3</sup> może być śmiertelne. Przeżycie poważnego ostrego zatrucia cyjankiem może prowadzić do poważnych następstw neurologicznych (parkinsonizmu i uszkodzenia mózgu), (DECOS 2002).

Cyjanowodór i cyjanki zarówno w postaci aerozoli, jak i roztworów mogą działać silnie drażniąco na skórę i oczy. Skażenie skóry stężonymi roztworami cyjanków powoduje powstanie miejscowych odczynów skórnych, poparzeń II°

i wolno gojących się owrzodzeń (NIOSH 1997; CHEMINFO 1999). Wartość  $LD_{50}$  przy narażeniu na pary cyjanków przez skórę ustalono na poziomie 100 mg/kg mc. (Rieders 1971). Duże stężenia par cyjanowodoru i cyjanków powodują uszkodzenie siatkówki i nerwu wzrokowego, co może być przyczyną ślepoty (CHEMINFO 1999).

Cyjanowodór i cyjanki szybko wchłaniają się przez skórę i błony śluzowe oraz z przewodu pokarmowego. Mogą wówczas występować takie objawy działania toksycznego, jak w przypadku narażenia inhalacyjnego (Drinker 1932; CHEMINFO 1999).

Średnią dawkę śmiertelną cyjanków dla ludzi po przyjęciu doustnym wyliczono na poziomie 1,52 mg/kg mc. (EPA 2010). Najmniejsza dawka śmiertelna cyjanków wynosiła 0,56 mg/kg mc. (Gettler, Baine 1938). Objawy ostrego zatrucia cyjankami u ludzi występują, gdy stężenie jonu cyjankowego ( $CN^-$ ) we krwi wynosi powyżej 0,2  $\mu\text{g/l}$ , a do zgonu dochodzi, gdy stężenie wynosi 1  $\mu\text{g/l}$  (Snodgrass 1996). Dawka śmiertelna cyjanków dla ludzi jest zróżnicowana w zależności od obecności lub braku pokarmu w żołądku (Patty's ... 1981; Salkowski, Penney 1994; Dreisbach, Robertson 1995; Sax, Lewis 1996).

Przebyte ostre zatrucie cyjankiem potasu po dawce 5,57 mg $CN^-$ /kg mc. (Uitti i in. 1985) lub 8,57 mg  $CN^-$ /kg mc. (Rosenberg i in. 1989) było przyczyną trwałych zmian w układzie nerwowym, które manifestowały się objawami charakterystycznymi dla choroby Parkinsona. W mózgu stwierdzono uszkodzenie gałki bladej i skorupy jądra soczewkowatego.

W zatruciach ludzi cyjankami zakończonych zgonem nie obserwowano zmian anatomopatologicznych. W czasie sekcji wyczuwano charakterystyczny zapach gorzkich migdałów. Jedynie po doustnym przyjęciu cyjanków obserwowano przekrwienia i nadżerki w błonie śluzowej żołądka (Drinker 1932; Seńczuk 1994).

Podsumowując, w przypadku ostrych zatruc cyjankami, głównymi narządami docelowymi

ich działania jest ośrodkowy układ nerwowy oraz serce. Toksyczne działanie cyjanków jest związane przede wszystkim z (odwracalnym) tworzeniem kompleksów z jonami  $Fe^{3+}$  w enzymie oksydazie cytochromu c, który upośledza zdolność komórek do wykorzystania tlenu. Cyjanki hamują również wiele innych układów enzymatycznych, które przyczyniają się do wystąpienia klasycznych objawów ostrego zatrucia cyjankami, do których należą: szybki oddech, bóle i zawroty głowy, dezorientacja, nudności, wymioty, atonia, ataksja, duszność, zaburzenia rytmu serca, drgawki, śpiączka i zgon. Przy mniejszych stężeniach cyjanków objawy ostrego zatrucia mogą wystąpić po okresie kumulacji cyjanku w organizmie. Istnieje wiele opisów przypadków ostrego zatrucia ludzi cyjankami zakończonych zgonami, często z powodu przyjmowania doustnego cyjanków. Najmniejsza pojedyncza dawka śmiertelna cyjanowodoru (dawka wchłonięta) po przyjęciu doustnym przez ludzi została obliczona na około 0,5 mg/kg mc. Skutki ostrego zatrucia obserwowano również po narażeniu skóry na cyjanowodór o bardzo dużych stężeniach w powietrzu lub na cyjanowodór w postaci ciekłej. W pierwszym przypadku, zawroty głowy, trudności w oddychaniu i utratę przytomności odnotowano w ciągu 3 do 5 min po polaniu cyjanowodorem ręki pacjenta. Zgony odnotowano po narażeniu inhalacyjnym ostrym na cyjanowodór o stosunkowo dużym stężeniu w powietrzu (Scientific ... 2001).

### **Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła**

Objawy zatrucia przewlekłego cyjanowodorem lub cyjankami są podobne jak w zatruciu ostrym, jedyna różnica dotyczy intensywności tych objawów. Należy zaznaczyć, że objawy przewlekłego zatrucia cyjanowodorem lub cyjankami nie są charakterystyczne (CHEMINFO 1999).



Wyniki badań pracowników narażonych na cyjanowodór, głównie podczas prac z roztworami cyjanków stosowanymi w procesach galwanizacji lub przy oczyszczaniu rud srebra, pozwoliły na wyodrębnienie następującego zespołu objawów klinicznych (*El Ghawabi* i in. 1975; *Blanc* i in. 1985):

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci: nudności, wymiotów, niestrawności, bólów żołądka, przerostowego nieżytu błony śluzowej żołądka, któremu towarzyszyły niekiedy zmiany w dwunastnicy
- zaburzenia w układzie oddechowym: zapalenie krtani i tchawicy, zapalenie oskrzeli, czasami z rozedmą płuc
- zaburzenia sercowo-naczyniowe: bóle przedsercowe, głuche szmery, zmiany lub zwolniony rytm pracy serca, zaburzenia EKG, zmiany w naczyniach wieńcowych typu skurczowego
- zaburzenia w układzie nerwowym: zawroty głowy, bezsenność, zaburzenia pamięci, drżenia, zaburzenia ruchowe i równowagi, słabość mięśni, zanik odruchów ścięgnistych, chwiejny chód, oczopląs, psychozy. Objawy te obserwowano u pracowników narażonych na cyjanowodór o stężeniu do 17 mg/m<sup>3</sup> przez nieznaną okres przy oczyszczaniu rud srebra (*Blanc* i in. 1985), a także u pracowników narażonych na cyjanowodór o stężeniach 7 ÷ 14 mg/m<sup>3</sup> w galwanizerni przez około 15 lat (*El Ghawabi* i in. 1975). U pracowników narażonych na cyjanowodór (stężenie HCN nie podano) przez 5 ÷ 19 lat stwierdzono upośledzenie pamięci oraz zaburzenia widzenia (*Chandra* i in. 1988)
- zmiany hematologiczne we krwi obwodowej: wzrost liczby neutrofilii, podwyższony wskaźnik opadania krwinek czerwonych (OB), spadek stężenia hemoglobiny (*Kumar* 1992)
- zmniejszenie masy ciała (*Blanc* i in. 1985; *Dreisbach, Robertson* 1995)

- zmiany w tarczycy *El Ghawabi* i in. (1975) opisali 20 przypadków wola z objawami niedoczynności tarczycy wśród 36 mężczyzn, pracowników galwanizerni, którzy byli narażeni na cyjanowodór o stężeniach 4,7÷13,7 mg/m<sup>3</sup> przez około 15 lat. U wszystkich badanych pracowników wykazano ponadto wzrost wychwytu jodu radioaktywnego przez tarczycę. Wzrost stężenia trójiodotyroniny (T3) i TSH w surowicy krwi obserwowano u pracowników narażonych na cyjanowodór o stężeniu do 16,5 mg/m<sup>3</sup> (okresu narażenia nie podano), (*Blanc* i in. 1985)
- uszkodzenia skóry i błon śluzowych: owrzodzenia palców, stany zapalne skóry i błon śluzowych oczu i układu oddechowego (*Blanc* i in. 1985; *Dreisbach, Robertson* 1995). Długotrwałe narażenie pracowników galwanizerni (okresu narażenia nie podano) na aerozol roztworu cyjanku sodowego o stężeniu powyżej 5 mg/m<sup>3</sup> było przyczyną przewlekłych stanów zapalnych skóry. U osób narażonych obserwowano na skórze rąk szkarłatną wysypkę i grudki, którym towarzyszył świąd. Obserwowano cechy podrażnienia błon śluzowych górnych dróg oddechowych prowadzące do przekrwienia i obrzęku błon śluzowych nosa, krwawień, a w niektórych przypadkach do perforacji przegrody nosowej (*Encyclopaedia ...* 1983; *ATSDR* 2006).

Etiologia obserwowanych zmian klinicznych w przypadku narażenia przewlekłego ludzi na cyjanowodór i cyjanki nie jest jasna, ponieważ zarówno w galwanizerniach, jak i przy otrzymywaniu srebra z rud występuje narażenie złożone, m.in. na: metale ciężkie, kwasy i zasady. Wątpliwości budzi charakterystyka narażenia. W cytowanych pracach nie są opisane metody oceny narażenia, często w ogóle nie są podawane wartości stężeń substancji toksycznych oraz okres narażenia.

Skutki działania toksycznego cyjanowodoru podprzewlekłego i przewlekłego przedstawiono oraz cyjanków u ludzi w warunkach narażenia w tabeli 6.

**Tabela 6.**

**Skutki działania toksycznego cyjanowodoru (HCN) oraz cyjanków sodu (NaCN) u ludzi w warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego**

Substancja, stężenie	Czas narażenia	Droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
HCN 0,45 mg/m <sup>3</sup>	2 miesiące	inhalacyjnie	u osób narażonych obserwowano większe stężenie cyjanków we krwi i tiocyjanianów w moczu w stosunku do grupy kontrolnej; stężenie tiocyjanianów w moczu wzrastało w końcu tygodnia pracy zarówno u osób palących tytoń, jak i u niepalących	<i>Chandra</i> i in. 1980
HCN 0,26 mg/m <sup>3</sup>	5,4 lat	inhalacyjnie	spadek aktywności enzymów utleniających (oksydazy cytochromowej, peroksydazy i dehydrogenazy bursztynianowej) w leukocytach krwi obwodowej	<i>Dinca</i> i in. 1972
NaCN > 5 mg/m <sup>3</sup>	długotrwałe (brak dokładnych danych)	inhalacyjnie	stany zapalne skóry, podrażnienie błon śluzowych nosa, krwawienia, perforacja przegrody nosowej	CHEMINFO 1999; Encyclopaedia ... 1983; <i>Richardson, Gangolli</i> 1992
HCN 6 ÷ 11 mg/m <sup>3</sup>	długotrwałe (brak dokładnych danych)	inhalacyjnie	zmęczenie, bóle głowy, drżenia rąk i nóg oraz nudności	<i>Radojicic</i> 1973
HCN 16,5 mg/m <sup>3</sup>	długotrwałe (brak dokładnych danych)	inhalacyjnie	– wysypka na skórze; zawroty głowy, bezsenność, zaburzenia pamięci, drżenia, zaburzenia ruchowe i zaburzenia równowagi, słabość mięśni, zanik odruchów ścięgniastych, chwiejny chód, oczopląs, psychozy – wzrost stężenia T <sub>3</sub> i TSH w surowicy krwi	<i>Blanc</i> i in. 1985
HCN o stężeniach przekraczających od 1,1 do 9 razy wartość NDS (0,3 mg/m <sup>3</sup> )	od roku do 5 lat	inhalacyjnie	wyniki badań biochemicznych krwi i moczu osób narażonych na HCN nie różniły się od wyników badań osób nie narażonych; nie stwierdzono też objawów klinicznych zatrucia zawodowego	<i>Juźwiak</i> i in. 1979
HCN o stężeniach przekraczających dwukrotnie wartość NDS (0,3 mg/m <sup>3</sup> )	średnio 7 lat	inhalacyjnie	u 7/67 osób stwierdzono znaczne zmniejszenie stężenia tri- i tetrajodotyroniny w surowicy krwi oraz klirensu przepływu jodu w tarczycy w stosunku do wartości prawidłowych	<i>Zdrojewicz</i> i in. 1985
HCN, NaCN 4,7 ÷ 13,7 mg/m <sup>3</sup>	ok. 15 lat	inhalacyjnie	– zawroty głowy, bezsenność, zaburzenia pamięci, drżenia, zaburzenia ruchowe i zaburzenia równowagi, słabość mięśni, zanik odruchów ścięgniastych, chwiejny chód, oczopląs, psychozy – wole z objawami niedoczynności tarczycy	<i>El Ghawabi</i> i in. 1975

## Badania epidemiologiczne

*El Ghawabi* i in. (1975) oceniali skutki długotrwałego zawodowego narażenia na cyjanki 36 mężczyzn zatrudnionych w galwanizerniach w 3 fabrykach w Egipcie. Pracownicy byli narażeni na cyjanki występujące w kąpeli galwanizacyjnej zawierającej: 3% cyjanku miedzi ( $CuCN$ ), 3% cyjanku sodu ( $NaCN$ ) oraz 1% węgla sodu ( $NaHCO_3$ ). Próbkę powietrza pobierano przez 15 min w strefie oddychania pracowników próbnikami indywidualnymi typu Midget. Grupę kontrolną tworzyło 20 mężczyzn w tej samej grupie wiekowej i o podobnym statusie socjoekonomicznym, lecz nienarażonych zawodowo na cyjanki (kryteriów doboru grupy kontrolnej nie podano). W czasie prowadzenia badania nie było palaczy tytoniu, zarówno w grupie badanej, jak i w kontrolnej. Uczestnikom badania zabroniono spożywania żywności zawierającej duże ilości cyjanków (np. maniok). W obu grupach przeprowadzono: badania lekarskie (ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń czynności tarczycy), wywiady dotyczące historii chorób czy ewentualnych objawów narażenia. Czynność tarczycy badano przez oznaczenie wychwyty jodu znakowanego izotopem. Ponadto, w moczu pracowników obu grup w okresie 2 miesięcy oznaczano stężenie jonu tiocyjanianowego ( $SCN^-$ ), które obliczono jako średnie dzienne wydalanie (w miligramach). Nie badano poziomu hormonów tarczycy we krwi. Z 36 pracowników narażonych na cyjanki, 14 osób było narażonych przez 5 lat, 14 osób przez  $5 \div 10$  lat, 7 osób przez  $10 \div 15$  lat oraz 1 osoba  $> 15$  lat (nie określono średniego czasu narażenia). Średnie stężenie cyjanowodoru w strefie oddychania pracowników wynosiło odpowiednio w 3 fabrykach: 11,5; 7,1 lub 8,9  $mg/m^3$  (10,4; 6,4 lub 8,1 ppm) z zakresem stężeń  $4,7 \div 13,7 mg/m^3$  (4,2  $\div$  12,4 ppm).

Badacze stwierdzili, że pracownicy podczas procesu galwanizacji byli narażeni także na

inne substancje chemiczne (np. benzynę, zasady, kwasy), lecz poziomu narażenia pracowników na te substancje nie określono. Stężenie jonu tiocyjanianowego ( $SCN^-$ ) w moczu pracowników narażonych na cyjanki oznaczano przez dwa kolejne miesiące. Otrzymano dodatnią liniową korelację między stężeniem jonu tiocyjanianowego w moczu a stężeniem cyjanowodoru w powietrzu na stanowiskach pracy, co wskazywało, że na wyniki pomiarów nie miała wpływu droga pokarmowa oraz wchłanianie substancji przez skórę. U 20 pracowników, spośród 36 narażonych na cyjanowodór (56%), stwierdzono powiększenie tarczycy o nasileniu od średniego do umiarkowanego, chociaż nie zaobserwowano zależności między czasem narażenia a stopniem powiększenia gruczołu tarczycowego. U narażonych pracowników nie obserwowano klinicznych objawów zarówno niedoczynności, jak i nadczynności tarczycy, chociaż odpowiednich badań nie wykonano. Wychwyty jodu radioaktywnego przez tarczycę, zmierzony po dwudniowej przerwie po narażeniu na cyjanowodór, był statystycznie istotnie większy po 4 h (38,7 w porównaniu z 22,4%) oraz 24 h (49,3 w porównaniu z 39,9%) w porównaniu z wynikami w grupie kontrolnej. W próbkach krwi pobranych 72 h po podaniu jodu radioaktywnego  $^{131}I$  poziom białka związanego był podobny jak w grupie kontrolnej i narażonej ( $0,11 \pm 0,041$  w porównaniu z  $0,12 \pm 0,039$ ). Autorzy zauważyli, że pobieranie radioaktywnego jodu po 2 dniach odpoczynku pozwoliło na częściową eliminację z organizmu jonu tiocyjanianowego, którego czas półtrwania w organizmie wynosi 3 dni. Nagłe przerwanie narażenia pracowników na cyjanki mogło spowodować gromadzenie jodu w tarczycy. Zwiększone 24-godzinne pobieranie jodu radioaktywnego występuje w nadczynności tarczycy, przy niedoborze jodu oraz powstaniu wola (*Ravel* 1995).

W porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono, na podstawie wyników innych badań

przeprowadzonych u osób narażonych na cyjanki: statystycznie istotny wzrost stężenia hemoglobiny (14,8 vs. 13,4 g/dL), liczby limfocytów we krwi (42 vs. 30%) oraz u 78% badanych pracowników nakrapiania zasadochłonne w krwinkach czerwonych. Badacze stwierdzili, że obecność tych nakrapiań nie była charakterystyczna dla narażenia na cyjanowodór, ale mogła wynikać z narażenia na inne substancje występujące na stanowiskach pracy. Objawy zgłaszane przez pracowników narażonych na cyjanki, częściej niż w grupie kontrolnej, to w kolejności malejącej: osłabienie, bóle głowy oraz zmiany w odczuwaniu smaku i zapachu. Nie przedstawiono częstości występowania tych objawów w poszczególnych fabrykach oraz nie oceniono zależności między wielkością stężenia cyjanowodoru a występowaniem tych objawów. Epizody psychotyczne (dezorientację, halucynacje, nieokreślone bóle brzucha) odnotowano u 2 z 9 pracowników zatrudnionych w fabryce o największych poziomach narażenia na cyjanki  $9,0 \div 13,7 \text{ mg/m}^3$  ( $8,2 \div 12,4 \text{ ppm}$ ). Na podstawie powiększenia tarczycy najmniejsze stężenie cyjanowodoru, jakie oznaczono w 3 fabrykach, tj.  $4,7 \text{ mg/m}^3$  (4,2 ppm) można przyjąć za wartość LOAEL.

Kolejne, 2. badanie epidemiologiczne przeprowadzono w zakładzie odzyskiwania srebra (Blanc i in. 1985). Badania ankietowe i medyczne (drogą inhalacyjną, przez skórę i być może drogą pokarmową) przeprowadzono 7 miesięcy po zamknięciu zakładu u 36 pracowników narażonych na cyjanki (NaCN, HCN). Średnie stężenie cyjanowodoru na dzień przed zamknięciem zakładu wynosiło  $16,5 \text{ mg/m}^3$  (15 ppm), (pobór próby trwał 24 h). Ponad 2/3 pracowników w ankiecie zgłosiło, że częściej niż 10 razy w miesiącu odczuwało: bóle i zawroty głowy, nudności/wymioty i/lub gorzki smak w ustach. Inne zgłaszane objawy obejmowały: podrażnienie oczu, utratę apetytu, utratę masy ciała, krwawienia z nosa, zmęczenie, wysypki skórne, obfite pocenie się, duszność, kaszel, ból

gardła, bóle w klatce piersiowej, zmiany w odczuwaniu zapachów, odkrztuszanie krwi, kołatanie serca oraz omdlenia. Stwierdzono dodatnią korelację między poziomem narażenia na cyjanki a oceną przez badane osoby ciężkości przebytego narażenia na cyjanki, ale szacunkowe narażenie na cyjanki nie korelowało z wynikami pomiarów stężeń w powietrzu na stanowiskach pracy. Niektóre objawy narażenia na cyjanki utrzymywały się u pracowników 7 lub więcej miesięcy po narażeniu, gdy zakład został rozwiązany.

Na podstawie wyników badań biochemicznych krwi, które wykonano u osób narażonych po około pół roku od zamknięcia zakładu, wykazano podwyższone stężenie hormonu stymulującego tarczycę (TSH) oraz białka wiążącego tyroksynę (TBG) w surowicy krwi (test T3U). W grupie narażonej na cyjanki o dużym stężeniu stężenie TSH wynosiło  $2,4 \mu\text{U/ml}$ , gdy norma laboratoryjna wynosiła  $1,7 \mu\text{U/ml}$ , a białka wiążącego tyroksynę – 32,4%, gdy norma laboratoryjna wynosiła 30%. Z drugiej strony, stężenie hormonu tarczycy  $T_4$  (tyroksyna) było na prawidłowym poziomie oraz palpacyjnie nie wykryto zmian w tarczycy u osób narażonych na cyjanki. U pracowników narażonych na cyjanki o dużych stężeniach stwierdzono niski poziom witaminy  $B_{12}$  oraz kwasu foliowego w surowicy krwi. Badacze zinterpretowali otrzymane wyniki jako skutek długotrwałego narażenia na cyjanki, chociaż nie można wykluczyć, że opisywane przez pracowników objawy narażenia dotyczyły narażenia ostrego.

Chatgtopadhyay i in. (2000) badali wpływ narażenia pracowników na pary cyjanków w zakładzie hartowania metali. Wstępnyimi badaniami objęto 24 pracowników, a następnie 2 lata później 17 z nich objęto badaniami typu *follow-up*. Grupę kontrolną początkowo stanowiło 14 pracowników nienarażonych na cyjanki o podobnym statusie społeczno-ekonomicznym. W badaniach typu *follow-up* dane z grupy kontrolnej wykorzystuje się do porównania obu

grup. Brak było informacji o stężeniach cyjanoków na stanowiskach pracy. Średni czas narażenia pracowników na cyjanki, w czasie pierwszej oceny, wynosił  $21,0 \pm 5,03$  lat. W 1. etapie badań u pracowników wystąpiło statystycznie istotne obniżenie czynności płuc w postaci zmniejszenia: szczytowego przepływu wydechowego, parametru *FVC* (pojemność życiowa), natężonej pojemności wydechowej (*FEV*) w ciągu 1 s oraz w procentach *FVC* (*FEV1%*). Zmiany w innych parametrach czynnościowych płuc nie były istotne, a 2 lata później u badanych 17 osób stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie wartości we wszystkich mierzonych parametrach czynnościowych płuc. Przy interpretacji

wyników nie wzięto pod uwagę wyników otrzymanych w grupie kontrolnej oraz nie uwzględniono palenia tytoniu przez badane osoby ani współistniejącego narażenia na inne substancje.

Działanie układowe, zwłaszcza na: układ nerwowy i pokarmowy oraz tarczycę, opisywano po wielokrotnym narażeniu zawodowym na cyjanki. W niektórych przypadkach skutki działania cyjanoków na układ nerwowy i pokarmowy występowały z opóźnieniem i nie jest jasne czy oznaczało to przewlekłe zatrucie cyjankiem, czy skutki ostrego narażenia. Przerost tarczycy związany z długotrwałym narażeniem na cyjanki wydaje się być związany z powstawaniem jonu tiosiyanianowego w organizmie.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i przedłużona

W tabeli 7. zestawiono wartości mediany dawek śmiertelnych cyjanowodoru (HCN) i cyjanoków u

różnych gatunków zwierząt w zależności od drogi podania. Cyjanowodór i cyjanki, zgodnie z klasyfikacją Unii Europejskiej, są substancjami bardzo toksycznymi.

**Tabela 7.**

**Wartości mediany dawek (LD<sub>50</sub>) lub mediany stężeń (LC<sub>50</sub>) śmiertelnych dla cyjanowodoru – HCN oraz cyjanoków: potasu – KCN, sodu – NaCN i wapnia – Ca(CN)<sub>2</sub>**

Gatunek zwierząt, sposób podania	HCN	NaCN	KCN	Ca(CN) <sub>2</sub>	Piśmiennictwo
Szczury, inhalacyjnie	LC <sub>50</sub> 174,6 mg/m <sup>3</sup> 30 min LC <sub>50</sub> 123,5 mg/m <sup>3</sup> 30 min LC <sub>50</sub> 618,7 mg/m <sup>3</sup> 5 min	LC <sub>50</sub> 150,5 mg/m <sup>3</sup> 30 min (jako HCN) LC <sub>50</sub> 513 mg/m <sup>3</sup> / 5 min (jako HCN)			CHEMINFO 1999
Myszy, inhalacyjnie	LC <sub>50</sub> 189,8 mg/m <sup>3</sup> 30 min LC <sub>50</sub> 359 mg/m <sup>3</sup> 5 min				CESARS 2000; CHEMINFO 1999
Psy, inhalacyjnie	LC <sub>50</sub> 369 mg/m <sup>3</sup> 3 min				CESARS 2000
Koty, inhalacyjnie	LC <sub>50</sub> 200 mg/m <sup>3</sup> 3 min				CESARS 2000

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt, sposób podania	HCN	NaCN	KCN	Ca(CN <sub>2</sub> )	Piśmiennictwo
Szczury, dożołądkowo		6,44 mg/kg mc. (głodzone) 5,1 mg/kg mc. (nie głodzone) 5,7 mg/kg mc.	5 mg/kg mc.	39 mg/kg mc. 22 mg CN <sup>-</sup> /kg mc.	<i>Ballantyne</i> 1988; RTECS 2015; <i>Smyth</i> i in. 1969
Myszy, dożołądkowo		8,5 mg/kg 3,7 mg/kg	8,5 mg/kg mc.		CESARS 2000 CHEMINFO1999; RTECS 2015
Królik, dożołądkowo		(nie głodzony) 5,1 mg/kg	5 mg/kg mc.		<i>Ballantyne</i> 1988
Szczury, dootrzewnowo		4,3 mg/kg	4 mg/kg mc.		<i>Sax, Lewis</i> 1996; RTECS 2015
Myszy, dootrzewnowo	2,99 mg/kg mc.	5,88 mg/kg mc.	5,7 mg/kg mc.		NIOSH 1976; <i>Sax, Lewis</i> 1996; RTECS 2015
Królik, dootrzewnowo	1,57 mg/kg mc.		3,972 mg/kg mc.		NIOSH 1976; RTECS 2015
Szczury, podskórnice	3,7 mg/kg mc.		7,814 mg/kg mc.		RTECS 2015
Królik, podskórnice	2,5 mg/kg mc.		4 mg/kg mc.		RTECS 2015
Myszy, podskórnice		3,66 mg/kg mc.	6,5 mg/kg mc.		<i>Sax, Lewis</i> 1996; RTECS 2015
Chomik, podskórnice		7,4 mg/kg mc.			<i>Doherty</i> i in. 1982
Pies, podskórnice			6 mg/kg mc.		RTECS 2015
Królik, do oka	1,04 mg/kg mc.	5,1 mg/kg mc.	7,87 mg/kg mc.		RTECS 2015; <i>Ballantyne</i> 1988; <i>Sax, Lewis</i> 1996
Królik, na skórę	sucha skaryfikowana 6,7 mg/kg mc.	sucha > 200 mg/kg mc. wilgotna 11,8 mg/kg mc. uszkodzona 7,7 mg/kg mc.	sucha skaryfikowana 8,9 mg/kg mc.		<i>Ballantyne</i> 1988 <i>Ballantyne</i> 1983a
Królik, domięśniowo	0,49 mg/kg mc.	1,67 mg/kg mc.	3,256 mg/kg mc.		RTECS 2015; <i>Sax, Lewis</i> 1996
Myszy, domięśniowo	2,7 mg/kg mc.				RTECS 2015
Szczur, dożylnie	0,81 mg/kg mc.		3,6 mg/kg mc.		NIOSH 1976; RTECS 2015
Myszy, dożylnie	0,99 mg/kg mc.		2,6 mg/kg mc.		NIOSH 1976; RTECS 2015
Pies, dożylnie	1,34 mg/kg mc. 1,43 mg/kg mc.				NIOSH 1976; RTECS 2015
Królik, dożylnie	0,66 mg/kg mc.				NIOSH 1976
Małpa, dożylnie	1,30 mg/kg mc.				NIOSH 1976
Świnka morska, dożylnie	1,43 mg/kg mc.				RTECS 2015
Kot, dożylnie	0,81 mg/kg mc.		2,2 mg/kg mc.		NIOSH 1976; RTECS 2015

Objawy ostrego zatrucia cyjanowodorem lub cyjankami u zwierząt są podobne do objawów obserwowanych u ludzi. Przy dużych stężeniach tych związków objawy mogą pojawiać się po kilku minutach. Pierwszym objawem jest najczęściej wzrost częstości i spłycenie akcji oddechowej będące następstwem niedotlenienia tkanekowego. W zależności od wielkości stężenia cyjanowodoru lub cyjanków oraz czasu narażenia pojawiają się objawy obejmujące: drgawki mięśniowe, ataksję i duszność. Może wystąpić łązawienie oraz bezwiedne oddawanie kału i moczu. W czasie agonii zwierzęta z trudem chwytają powietrze, występowały drgawki kloniczne, oczy traciły barwę, źrenice ulegały rozszerzeniu, a błony śluzowe przybierały barwę jasnoczerwoną. W końcu oddech ulegał zwolnieniu i dochodziło do jego całkowitego zatrzymania. Padnięcia zwierząt następowały w wyniku porażenia ośrodka oddechowego i naczynioruchowego (NIOSH 1976; *Patty's ...* 1981).

Porównując dawki śmiertelne cyjanowodoru oraz cyjanków sodu i potasu po podaniu dożołądkowym zwierzętom, stwierdzono, że są one na tym samym poziomie. Na działanie toksyczne cyjanków istnieje zróżnicowanie we wrażliwości gatunkowej – króliki wydają się być bardziej wrażliwe niż szczury (*Ballantyne* 1988).

Cyjanowodór lub cyjanki powodują również ostre zatrucia u zwierząt po wchłonięciu przez skórę lub z worka spojówkowego oka.

W ocenie toksyczności ostrej po podaniu dożołądkowym lub *per os* cyjanków ma znaczenie, zarówno łączna ilość/dawka podawana, jak i szybkość wchłaniania (EPA 2010), ponieważ ich toksyczność wynika z przekroczenia zdolności organizmu do detoksykacji cyjanków, który

to proces występuje głównie w wątrobie. Przy dużych dawkach cyjanków dostępność donorów siarki niezbędnych do detoksykacji przez enzym sulfotransferazę tiosiarczanową (rodanazę) może stać się czynnikiem ograniczającym szybkość. Jeśli wchłanianie pobranych cyjanków przebiega zbyt szybko, to zdolność wątroby do utworzenia tiocyjanianów przez metabolizm pierwszego rzędu może być przekroczona. Powolne wchłanianie takiej samej dawki cyjanku po podaniu dożołądkowym może umożliwić całkowitą jego przemianę w wątrobie. Także cyjanek w warunkach narażenia ostrego jest bardziej toksyczny po narażeniu przez drogi oddechowe w porównaniu z drogą pokarmową, bo bezpośrednio dostaje się do krążenia (EPA 2010).

Znaczący wpływ absorpcji na szybkość detoksykacji cyjanku znalazł odzwierciedlenie w wartości średniej dawki śmiertelnej (LD<sub>50</sub>) dla cyjanku sodu, która to wartość jest mniejsza od wartości LOAEL ustalonych dla narażenia w warunkach ostrych i przewlekłych. Wartości LD<sub>50</sub> zostały ustalone na podstawie szybkiego wchłaniania dużych ilości cyjanku, które przewyższyły zdolności detoksykacyjne organizmu. Natomiast ostre i przewlekłe wartości LOAEL zostały ustalone na podstawie podawania cyjanku na mniejszym poziomie dawki w ciągu dnia. To wolniejsze tempo dawkowania oznacza, że organizm jest zdolny detoksykować większe dawki cyjanku bez przekroczenia poziomu detoksykacji, a tym samym może wchłaniać większe dawki całkowite (EPA 2010).

Wyniki badań toksyczności cyjanowodoru oraz cyjanków w warunkach ostrego i podostrego narażenia zwierząt podano w tabeli 8.

**Tabela 8.**  
**Skutki ostrego i podostrego działania toksycznego cyjanowodoru (HCN) oraz cyjanków sodu (NaCN) i potasu (KCN) u zwierząt laboratoryjnych**

Gatunek zwierząt, związek	Droga podania, czas narażenia	Stężenie/dawka	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury, HCN	inhalacyjna 60 min 10 s	158 mg/m <sup>3</sup> 3,8 mg/m <sup>3</sup> (LC <sub>50</sub> )	wzrost częstości i spłylenie akcji oddechowej, drgawki mięśniowe, ataksja i duszność, łzawienie, bezwiedne oddawanie kału i moczu, drgawki kloniczne, całkowite zatrzymanie oddechu	<i>Ballantyne</i> 1983a
Psy, HCN	inhalacyjna 2 ÷ 10 min	od 166 mg/m <sup>3</sup> do 703 mg/m <sup>3</sup>	zaburzenia koordynacji, sztywność mięśni, asfiksja i śpiączka; w badaniu sekcyjnym – obrzęk płuc i rozległa martwica istoty szarej mózgu i rdzenia	<i>Haymaker</i> i in. 1952
Małpy, HCN	inhalacyjna 30 min	111 mg/m <sup>3</sup>	silnie nasiloną duszność, bradykardia, zmiany w zapisie EKG oraz utrata przytomności	<i>Purser</i> i in. 1984
Myszy, HCN	inhalacyjna 30 min	70 mg/m <sup>3</sup>	zmniejszenie częstości oddychania o 50%	<i>Matijak-Schaper, Alaire</i> 1982
Szczury, NaCN	dożołądkowo	5,1 mg/kg mc. (LD <sub>50</sub> )	pierwsze objawy po 1 min: przyspieszenie oddechu, osłabienie ruchowe, drżenia i drgawki, trudności w oddychaniu, śpiączka; padnięcia zwierząt po 18 min	<i>Ballantyne</i> 1988
Królik, NaCN	dożołądkowo	5,1 mg/kg mc. (LD <sub>50</sub> )	pierwsze objawy po 4 min: przyspieszenie oddechu, osłabienie ruchowe, drżenia i drgawki, trudności w oddychaniu, śpiączka; padnięcia zwierząt po 22 min	<i>Ballantyne</i> 1988
Królik, NaCN	oczy	4,5 mg/kg mc. (LD <sub>50</sub> )	zapalenie błon śluzowych oka, łzawienie, przekrwienie i obrzęk spojówek, zmętnienie rogówki i zapalenie tęczówki; szybki oddech, osłabienie, ataksja, drgawki, śpiączka, padnięcie po ok. 8 min	<i>Ballantyne</i> 1988
Królik, NaCN	skóra sucha, 6 h	200 mg/kg mc.	nie obserwowano objawów toksycznego działania NaCN i padnięć zwierząt	
Królik, NaCN	skóra wilgotna, 6 h	11,8 mg/kg mc. (LD <sub>50</sub> )	szybki oddech, osłabienie ruchowe, drżenia, zaburzenia oddychania, ostre skurcze i drgawki, płytki oddech, śpiączka; objawy wystąpiły po 79 min od podania	<i>Ballantyne</i> 1988
Królik, NaCN	skóra skaryfikowana, 6 h	7,7 mg/kg mc. (LD <sub>50</sub> )	szybki oddech, osłabienie ruchowe, drżenia, zaburzenia oddychania, ostre skurcze i drgawki, śpiączka; objawy wystąpiły po 25 min od podania	
Szczury NaCN	dożylnie we wlewie ciągłym	4 mg/kg mc.	spadek ciśnienia krwi, hypotermia, wzrost stężenia glukozy we krwi, zaburzenia czynności układu nerwowego	<i>Dodds</i> i in. 1992
Owce (płody), NaCN	iniekcje: – do lewego przedsionka serca – do aorty wstępującej – do obu tętnic szyjnych	0,20 ± 0,03 mg/kg mc. 0,30 ± 0,3 mg/kg mc. 0,27 ± 0,02 mg/kg mc.	skutki niedotlenienia, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, spadek szybkości przepływu udowego krwi, zwolnienie rytmu pracy serca, zaburzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia oddychania z pojawieniem się niewielkiej ilości płynu w tchawicy	<i>Dawes</i> i in. 1969
Koty, NaCN	dożylnie	0,2% NaCN	hypotensja, drgawki i padnięcia zwierząt; w badaniu patomorfologicznym stwierdzono: uszkodzenie istoty białej mózgu, spoidła wielkiego, kory mózgowej i istoty szarej pnia mózgu	<i>Funtana</i> i in. 1984



cd. tab. 8.

Gatunek zwierząt, związek	Droga podania, czas narażenia	Stężenie/dawka	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury rasy Wistar, KCN	w wodzie do picia, 15 dni	0,12; 0,36; 1,2 oraz 3,6 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień	po dawce 1,2 lub 3,6 w komórkach nabłonkowych kanalików proksymalnych nerek obserwowano przekrwienie i wakuolizację o nasileniu od umiarkowanego do silnego; po największej dawce CN <sup>-</sup> stwierdzono również zwyrodnienie wodniczkowe hepatocytów; w tarczycy zwierząt we wszystkich grupach, w tym w grupie kontrolnej obserwowano wakuole resorpcji, których nasilenie występowania wzrastało wraz ze wzrostem dawki CN <sup>-</sup> , ale zmian tych nie oceniono statystycznie; NOAEL 0,36 mg/kg mc./dzień CN <sup>-</sup> LOAEL 1,2 mg/kg mc./dzień CN <sup>-</sup>	Sousa i in. 2002

Sousa i in. (2002) podawali samcom szczurów rasy Wistar cyjanek potasu w wodzie do picia w dawkach: 0; 0,3; 0,9; 3,0 lub 9 mg/kg mc./dzień przez 15 dni, co odpowiadało dawce CN<sup>-</sup> wynoszącej odpowiednio: 0, 0,12; 0,36; 1,2 oraz 3,6 mg/kg mc./dzień. Każda grupa badana liczyła po 10 szczurów, z wyjątkiem grupy, która otrzymywała największą dawkę, w której było 6 szczurów. Przyrost masy ciała zwierząt w grupie otrzymującej największą dawkę CN<sup>-</sup> był około 3-krotnie mniejszy niż w grupie kontrolnej. W surowicy krwi pobranej od narażanych zwierząt nie obserwowano zmian w stężeniach hormonów tarczycy T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> oraz w aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), podczas gdy aktywność aminotransferazy asparaginowej (AST) sporadycznie istotnie wzrastała, ale wzrost ten nie był zależny od dawki cyjanku potasu.

W ciągu całego doświadczenia stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi w grupach badanych się nie zmieniało. U zwierząt otrzymujących dwie największe dawki CN<sup>-</sup>, tj. 1,2 lub 3,6 mg/kg mc./dzień w komórkach nabłonkowych kanalików proksymalnych nerek obserwowano przekrwienie i wakuolizację o nasileniu od umiarkowanego do silnego. U szczurów otrzymujących największą dawkę CN<sup>-</sup> stwierdzono również zwyrodnienie wodniczkowe hepatocytów. W tarczycy zwierząt we

wszystkich grupach, w tym także w grupie kontrolnej, obserwowano wzrost liczby wakuoli, których nasilenie wzrastało wraz ze wzrostem dawki CN<sup>-</sup>, ale zmian tych nie oceniono statystycznie. Na podstawie występowania przekrwienia i wakuoli w komórkach nerek wartość NOAEL ustalono na poziomie 0,36 mg/kg mc./dzień oraz wartość LOAEL – 1,2 mg CN<sup>-</sup>/kg mc./dzień.

### Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Valade (1952) narażał psy na pary cyjanowodoru (HCN) o stężeniu 50 mg/m<sup>3</sup>, stosując: 7-, 14- lub 19-dniowe 30-minutowe serie podań z 2 dniami przerwy po każdym narażeniu. Spośród 17 narażonych psów 5 padło w ciągu 34 ÷ 77 dni trwania doświadczenia. Każdorazowo, po 10 ÷ 15 min narażenia, obserwowano: duszność, wymioty, wzmożoną perystaltykę jelit i biegunkę. Nieco później występowały: drgawki mięśniowe, zaburzenia ruchowe i zaburzenia równowagi. Niezależnie od wymienionych objawów, zwierzęta traciły apetyt i dochodziło do spadku masy ciała. W badaniu sekcijnym zwierząt, które padły, i tych, które przeżyły narażenie, obserwowano zmiany patologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) w postaci rozszerzonych naczyń krwionośnych i krwotoków, szczególnie w: centralnych

częściach pnia mózgu, opuszcze i rdzeniu kręgowym. Zmianom uległy również komórki Purkiniego i komórki glejowe.

Uszkodzenia OUN stwierdzono u szczurów, którym wstrzykiwano podskórnice 0,5 mg/kg mc. roztworu cyjanku potasu przez 22 tygodnie. U zwierząt tych wystąpiły zmiany degeneracyjne w komórkach: kory mózgowej, mózdzku i hipokampie (*Smith i in.* 1963).

Szczurom szczepu F344/N i myszom szczepu B6C3F1 (po 10 zwierząt każdej płci w grupie) podawano cyjanek sodu z wodą do picia przez 13 tygodni. Szczury samce otrzymały cyjanek sodu w dawkach: 0,3; 0,9; 2,7; 8,5 lub 23,6 mg/kg mc., a samice w dawkach: 0,3; 1,0; 3,2; 9,2 lub 23,5 mg/kg mc., podczas gdy w przypadku myszy dawki wynosiły u samców: 0,5; 1,8; 5,1; 6,2 lub 45,9 mg/kg mc. oraz u samic: 0,6; 2,1; 6,2; 19,1 lub 54,3 mg/kg mc. Po zakończeniu doświadczenia u zwierząt przeprowadzono badania: biochemiczne surowicy krwi i moczu, hematologiczne oraz histopatologiczne. Wszystkie zwierzęta przeżyły i nie wykazywały objawów zatrucia. U samców szczurów otrzymujących cyjanek sodu w największej dawce (23,6 mg/kg mc.) obserwowano spadek przyrostu masy ciała oraz spadek bezwzględnej masy ciała po zakończeniu doświadczenia w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Takie same zmiany wystąpiły u samic myszy otrzymujących cyjanek sodu w dawce 54,3 mg/kg mc. W obu tych grupach zaobserwowano: pobranie wody o 30% mniejsze w stosunku do grupy kontrolnej, spadek objętość wydalanego moczu oraz wzrost jego ciężaru właściwego. W moczu obu gatunków zwierząt wzrastało stężenie tiocyjanianów wraz ze wzrostem pobieranych dawek cyjanku sodu. U obu gatunków zwierząt na wszystkich poziomach dawkowania cyjanku sodu nie obserwowano: istotnych zmian biochemicznych w surowicy, zmian hematologicznych oraz zmian w bezwzględnej i względnej masie narządów wewnętrznych: płuc, wątroby, grasicy i nerek. W badaniach histopatologicznych nie

stwierdzono zmian makroskopowych i mikroskopowych w: mózgu, tarczycy oraz innych narządach (NTP 1993).

Szczurom podawano kwas cyjanowodorowy z paszą (czasu trwania doświadczenia nie podano) o stężeniu 330 mg/kg paszy (300 ppm). U narażonych zwierząt nie obserwowano objawów działania toksycznego cyjanku sodu, z wyjątkiem wzrostu stężenia tiocyjanianów w tkankach. U zwierząt nie wykazano zmian patologicznych w tarczycy (*Patty's ...* 1981).

Cyjanek sodu w kapsułkach podawano 3 psom w dawkach  $0,27 \div 1,68$  mg/kg mc. przez 14,5 miesiąca. U zwierząt obserwowano: przewlekłe zapalenie jelit, niewielkie obrzmienie komórek kanalików nerkowych oraz zmiany degeneracyjne w układzie nerwowym (*Hertting i in.* 1960).

Szczurom podawano z paszą cyjanek potasu w dawce 44 mg CN<sup>-</sup>/kg mc./dzień przez 11,5 miesięcy. Po 4 miesiącach narażenia stwierdzono zahamowanie wydzielania tyroksyny i spadek jej stężenia w surowicy krwi. W 11. miesiącu narażenia powyższych zmian nie obserwowano, ale stwierdzono wzrost względnej masy tarczyc. Ponadto, w badaniu patomorfologicznym wykazano zmiany degeneracyjne mieliny w rdzeniu kręgowym. Stosowaną w badaniach dawkę 44 mg CN<sup>-</sup>/kg mc./dzień przyjęto za wartość LOAEL na podstawie: wzrostu masy tarczycy, zmniejszenia stężenia hormonów tarczycy w surowicy krwi oraz zmian w rdzeniu kręgowym (*Philbrick i in.* 1979).

U psów, którym podawano cyjanek sodu z paszą w dawce 1,04 mgCN<sup>-</sup>/kg mc./dzień przez 14 tygodni, stwierdzono: spadek stężenia albumin, wapnia i potasu w surowicy krwi oraz zmiany w nadnerczach w postaci obrzmienia komórek kory nadnerczy, krwotoków i zmian zwłóknieniowych (*Kamalu* 1993).

*Manzano i in.* (2007) oceniali skutki podprzewlekłego (70-dniowego) podawania z paszą cyjanku potasu 45-dniowym świniom rasy Lanrace-Large. Zwierzętom podawano cyjanek

potasu w paszy dwa razy dziennie w dawkach: 0; 2; 4 lub 6 mg/kg mc./dzień, co odpowiadało dawce CN<sup>-</sup> wynoszącej odpowiednio: 0; 0,8; 1,6 lub 2,4 mg/kg mc./dzień. Od zwierząt próbki krwi pobierano przed rozpoczęciem doświadczenia oraz co tydzień w trakcie jego trwania. W próbkach oznaczano aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz stężenie: glukozy, cholesterolu, azotu mocznikowego, kreatyniny, hormonów tarczycy T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> oraz tiocyjanianu. Pod koniec doświadczenia oceniano masę gruczołów tarczycowych oraz wykonano badania histopatologiczne tkanek: ośrodkowego układu nerwowego, trzustki, wątroby oraz nerek. Istotne zmniejszenie aktywności ALT w surowicy krwi obserwowano u zwierząt otrzymujących cyjanek potasu w dawce ≥ 0,8 mg CN<sup>-</sup>/kg mc./dzień, a zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi u zwierząt otrzymujących związek w dawce ≥ 1,6 mg CN<sup>-</sup>/kg mc./dzień. W grupie zwierząt otrzymujących największą dawkę cyjanku potasu, tj. 2,4 mg CN<sup>-</sup>/kg mc./dzień masa tarczycy istotnie wzrosła (24%), ale zmian w aktywności hormonów tarczycy (T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>) nie zanotowano. Zmiany histopatologiczne w gruczole tarczycowym w postaci wakuoli w pęcherzykach obserwowano we wszystkich grupach badanych.

Opisano również zmiany histopatologiczne w:

- wątrobie pod postacią kariolizy i pyknozy jąder komórkowych (zmiany prowadzące do śmierci komórki) oraz zmiany w strukturze zrazików wątrobowych
- nerkach – zwyrodnienie komórek nabłonkowych kanalików nerkowych
- mózgu – niewielkie zwyrodnienie komórek Purkiniego w mózdzku i utrata istoty białej.

Badacze wymienione zmiany w narządach opisywali w zależności od podanej zwierzętom dawki cyjanku potasu, ale analizy statystycznej

istotności tych zmian nie przeprowadzono. Wartość LOAEL na podstawie zwiększenia masy tarczycy ustalono na poziomie 2,4 mg CN<sup>-</sup>/kg mc./dzień.

Wyniki dwóch doświadczeń wykonanych przez *Soto-Blanco* i in. (2002a; 2002b) dostarczyły dowodów na działanie neurotoksyczne cyjanków u szczurów i kóz.

W pierwszym doświadczeniu *Soto-Blanco* i in. (2002a) oceniali toksyczność cyjanku potasu podawanego szczurom samcom rasy Wistar dożołądkowo, codziennie przez 12 tygodni. Zwierzętom podawano cyjanek potasu w dawkach: 0; 0,15; 0,3 lub 0,6 mg/kg mc./dzień, co odpowiadało dawkom CN<sup>-</sup> wynoszącym odpowiednio: 0; 0,06; 0,12, lub 0,24 mg/kg mc./dzień. U zwierząt oceniano objawy kliniczne narażenia: masę ciała, spożycie paszy, a w surowicy krwi stężenie: glukozy, cholesterolu oraz hormonów tarczycy – T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>. Oceną histopatologiczną objęto: ośrodkowy układ nerwowy, tarczycę i trzustkę. U narażonych zwierząt nie obserwowano objawów klinicznych narażenia na cyjanek potasu ani zmian w: masie ciała, spożyciu paszy, stężeniu T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> oraz glukozy w surowicy krwi. U zwierząt otrzymujących największą dawkę CN<sup>-</sup>, tj. 0,24 mg/kg mc./dzień obserwowano istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy krwi oraz zmiany histopatologiczne w układzie nerwowym w postaci: utraty neuronów w hipokampie, uszkodzenia komórek Purkiniego, utraty istoty białej w mózdzku oraz zależnego od dawki wzrostu ilości ciał sferycznych w istocie białej rdzenia kręgowego. U wszystkich badanych zwierząt nie obserwowano zmian histopatologicznych w tarczycy oraz trzustce. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań nie ustalono wartości NOAEL lub LOAEL, ponieważ nie oceniono ilościowo obserwowanych zmian histopatologicznych.

*Soto-Blanco* i in. (2002b) oceniali neurotoksyczne działanie cyjanku potasu u kóz rasy Alpine-Saanen (po 6 samców w grupie), którym

podawano związek 2 razy dziennie w mleku przez 3 miesiące oraz w wodzie przez następne 2 miesiące (doświadczenie trwało 5 miesięcy) w dawkach: 0; 0,3; 0,6; 1,2 lub 3,0 mg/kg mc./dzień (co odpowiadało dawce CN<sup>-</sup> wynoszącej odpowiednio: 0; 0,12; 0,24; 0,48 oraz 1,2 mg/kg mc./dzień). Zmiany histopatologiczne w OUN oceniano metodami immunochemicznymi wykrywającymi obecność kwaśnego białka włóknikowego występującego w komórkach giałowych (GFAP), które jest markerem uszkodzenia tych komórek. Jedynym objawem klinicznym narażenia zwierząt na największą dawkę CN<sup>-</sup> były drżenia mięśni i ataksja występujące w 121.÷ 123. dniu doświadczenia. Zmiany neuropatologiczne pod postacią: zatatorów, krwotoków oraz gliozy (utworzenie przez komórki podporowe mózgu blizny) w: mózdzku, rdzeniu kręgowym i mostku, a także sferoidy (nagromadzenie neurofilamentów i innych białek) w istocie szarej rdzenia kręgowego obserwowano u zwierząt otrzymujących CN<sup>-</sup> w dawce 0,48 lub 1,2 mg/kg mc./dzień. Ponadto, w grupie otrzymującej duże dawki CN<sup>-</sup> obserwowano: uszkodzenie i utratę komórek Purkiniego w mózdzku, spongiozę (gąbczastość istoty szarej) w moście, sferoidy, obrzęk aksonów, gliozę i obumarłe komórki w rdzeniu przedłużonym. Potwierdzeniem gliozy była obecność kwaśnego białka GFAP wybarwianego metodami immunologicznymi. Na podstawie wyników tego badania potwierdzono, że w warunkach podprzewlekłego narażenia na cyjanki układem krytycznym jest ośrodkowy układ nerwowy, lecz brak oceny nasilenia obserwowanych zmian histopatologicznych nie pozwolił na ustalenie wartości NOAEL czy LOAEL.

*Okolie i Osagie* (1999) podawali królikom cyjanek potasu z zieloną paszą przez 10 miesięcy. Na podstawie dziennego spożycia paszy oraz masy ciała zwierząt, którą oceniano pod koniec tygodnia, badacze określili średnie dzienne spożycie jonu CN<sup>-</sup> w grupie kontrolnej i badanej, odpowiednio: 0,39 mg/dzień/królika oraz

36,5 mg/dzień/królika, co odpowiadało dziennej dawce dla grupy kontrolnej 0,2 mg CN<sup>-</sup>/kg mc./dzień oraz dla grupy badanej: 20 mg CN<sup>-</sup>/kg mc./dzień. Zmniejszenie masy ciała (33%) oraz spożycia paszy (33%) obserwowano u królików otrzymujących cyjanki w dawce 20 mg CN<sup>-</sup>/kg mc./dzień. W badaniach biochemicznych krwi narażanych królików po 10 miesiącach doświadczenia stwierdzono: zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy alkalicznej (ALP), dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz zwiększenie aktywności dehydrogenazy sorbitolowej. Zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej obserwowano także w płucach, ale nie w sercu. W porównaniu do grupy kontrolnej aktywność LDH u narażanych na cyjanek potasu królików była większa w wątrobie i w nerkach, co badacze tłumaczyli jako zmianę metabolizmu tlenowego na beztlenowy. Znalazło to odbicie we wzroście stężenia kwasu mlekowego. Zmiany biochemiczne w tkankach wątroby i nerek potwierdziły wyniki badań histopatologicznych: ogniskową martwicę komórek wątroby oraz martwicę kanalików i martwicę kłębuszków nerkowych. Nie obserwowano zmian histopatologicznych w sercu i w trzustce. W drugiej publikacji badacze opisali u narażanych królików zmiany w płucach – obrzęk i ogniskową martwicę (*Okolie, Osagie* 2000). Na podstawie martwicy wątroby i nerek za wartość LOAEL przyjęto jedyną podawaną zwierzętom dawkę 20 mg CN<sup>-</sup>/kg mc./dzień.

*Howard i Hanzal* (1955) przeprowadzili 2-letnie badania, w których szczurom (10 zwierząt w grupie) rasy Carworth Farms podawano paszę gazowaną cyjanowodorem. Średnie dzienne stężenie cyjanunku w paszy wynosiło 100 lub 300 ppm, co odpowiadało dawce wyliczonej przy uwzględnieniu ilości spożytej paszy oraz masy ciała zwierząt odpowiednio: 0; 4,3 lub 10,8 mg/kg mc./dzień. Nie obserwowano zmian patologicznych w: układzie oddechowym, sercowo-naczyniowym, nerwowym oraz w nerkach u szczurów, którym podawano cyjanowodór

z paszą przez 2 lata. Badań tarczycy nie wykonywano. Wyliczona dawka wynosząca 10,8 mg CN<sup>-</sup>/kg mc./dzień przyjęta przez badaczy za wartość NOAEL mogła być znacznie mniejsza, ze względu na wyparowywanie cyanowodoru z paszy.

Skutki podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt na działanie cyanowodoru oraz cyjanków przedstawiono w tabeli 9.

**Tabela 9.**  
**Skutki podprzewlekłego i przewlekłego działania toksycznego cyanowodoru oraz cyjanków na zwierzęta laboratoryjne**

Gatunek zwierząt, związek	Droga podania, czas narażenia	Stężenie/dawka	Skutki	Piśmiennictwo
Psy, HCN	inhalacyjnie, 30 min/dzień, 7, 14 lub 19 dni z 2 dniami przerwy między jednorazowym narażeniem	50 mg/m <sup>3</sup>	po 10 ÷ 15 min obserwowano: duszność, wymioty, wzmożoną perystaltykę jelit i biegunkę, później: drgawki mięśniowe, zaburzenia ruchowe i zaburzenia równowagi, utratę apetytu, spadek masy ciała; padło 5/17 psów; w badaniu sekcyjnym: zmiany patologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym: rozszerzenie naczyń krwionośnych i krwotoki, szczególnie w centralnych częściach pnia mózgu, opuszce i rdzeniu kręgowym; zmianom uległy komórki Purkiniego i komórki glicyjne	<i>Valade</i> 1952
Świnie Lanrace-Large KCN	z paszą, 10 tygodni	0,8; 1,6 lub 2,4 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień	zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej ALT w surowicy krwi po dawce ≥ 0,8 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień; zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi po dawce ≥ 1,6 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień; po największej dawce, tj. 2,4 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień masa tarczycy istotnie wzrosła (24%), ale zmian w aktywności hormonów tarczycy (T <sub>3</sub> i T <sub>4</sub> ) nie zanotowano; wartość LOAEL na podstawie zwiększenia masy tarczycy 2,4 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień; wartość NOAEL 1,6 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień	<i>Manzano</i> i in. 2007
Szczury, samce KCN	dożołądkowo, 12 tygodni	0,06; 0,12 lub 0,24 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień	po największej dawce CN <sup>-</sup> , tj. 0,24 mg/kg mc./ dzień obserwowano istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy krwi oraz zmiany histopatologiczne w układzie nerwowym w postaci: utraty neuronów w hipokampie, uszkodzenia komórek Purkiniego, utraty istoty białej w mózdzku oraz zależnego od dawki wzrostu ilości ciał sferycznych w istocie białej rdzenia kręgowego; nie obserwowano zmian w: masie ciała, spożyciu paszy, stężeniu T <sub>3</sub> i T <sub>4</sub> oraz glukozy w surowicy krwi; nie ustalono wartości LOAEL ani NOAEL	<i>Soto-Blanco</i> i in. (2002a)

cd. tab. 9.

Gatunek zwierząt, związek	Droga podania, czas narażenia	Stężenie/dawka	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury, KCN	podskórnice, 22 tygodnie	0,5 mg KCN/kg mc.	zmiany degeneracyjne w komórkach kory mózgowej, mózdzku i hipokampie	<i>Smith</i> i in. 1963
Szczury, NaCN	z wodą do picia, 13 tygodni	samce: 0,3; 0,9; 2,7; 8,5 lub 23,6 mg NaCN/kg mc. samice: 0,3; 1,0; 3,2; 9,2 lub 23,5 mg NaCN/kg mc.	u samców – 23,6 mg/kg mc.: spadek przyrostu masy ciała oraz spadek bezwzględnej masy ciała po zakończeniu doświadczenia; zaburzenia spermatogenezy samice – 3,2 ÷ 23,5 mg/kg mc.: wydłużenie fazy estrogenowej poprzedzającej ruję oraz skrócenie fazy rujowej; wzrost stężenia tiocyjanianów w moczu wraz ze wzrostem dawek NaCN; na żadnym poziomie dawkowania nie obserwowano: zmian biochemicznych w surowicy, zmian hematologicznych we krwi oraz zmian w bezwzględnej i względnej masie narządów wewnętrznych: płuc, wątroby, grasicy, nerek; nie stwierdzono zmian makroskopowych i mikroskopowych w narządach	NTP 1993
Myszy, NaCN	z wodą do picia, 13 tygodni	samce: 5; 1,8; 5,1; 6,2 lub 45,9 mg NaCN/kg mc. samice: 0,6; 2,1; 6,2; 19,1 lub 54,3 mg NaCN/kg mc.	samice – 54,3 mg/kg mc.: spadek przyrostu masy ciała oraz spadek bezwzględnej masy ciała po zakończeniu doświadczenia w porównaniu z grupą kontrolną; samce – 45,9 mg/kg mc.: spadek masy najądrzy bez zmian w ruchliwości plemników; wzrost stężenia tiocyjanianów w moczu wraz ze wzrostem dawek NaCN; na żadnym poziomie dawkowania nie obserwowano: istotnych zmian biochemicznych w surowicy, zmian hematologicznych we krwi oraz zmian w bezwzględnej i względnej masie narządów wewnętrznych: płuc, wątroby, grasicy, nerek; w badaniach histopatologicznych nie stwierdzono zmian makroskopowych i mikroskopowych w: mózgu, tarczycy oraz innych narządach	NTP 1993
Psy, NaCN	z paszą, 14 tygodni	1,04 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień	zmniejszenie stężenia: albumin, wapnia i potasu w surowicy krwi oraz zmiany w nadnerczach w postaci: obrzmienia komórek kory nadnerczy, krwotoków i zmian zwłóknieniowych, zahamowanie spermatogenezy oraz zmiany zwyrodnieniowe i martwica komórek nabłonka plemnikotwórczego; wartość LOAEL 1,04 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień	<i>Kamalu</i> 1993
Króliki New Zealand, KCN	z paszą zieloną, 10 miesięcy	0,2 lub 20 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień	zmniejszenie masy ciała, ogniskowa martwica wątroby, martwica kanalików oraz kłębuszków nerkowych, obrzęk płuc i martwica; wartość LOAEL 20 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień	<i>Okolie, Osagie</i> 1999

cd. tab. 9.

Gatunek zwierząt, związek	Droga podania, czas narażenia	Stężenie/dawka	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury, KCN	z paszą, 11,5 miesiąca	44 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień, zwierzętom podawano tylko jedną dawkę	zahamowanie wydzielania tyroksyny i spadek jej stężenia w surowicy krwi; w 11. miesiącu narażenia ww. zmian nie obserwowano, ale stwierdzono wzrost względnej masy tarczycy; w badaniu patomorfologicznym stwierdzono zmiany degeneracyjne mieliny w rdzeniu kręgowym; wartość LOAEL 44 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień	<i>Philbrick</i> i in. 1979
Psy, NaCN	kapsułki, 14,5 miesiąca	0,27 ÷ 1,68 mg NaCN/kg mc.	przewlekłe zapalenie jelit, niewielkie obrzmienie komórek kanalików nerkowych oraz zmiany degeneracyjne w układzie nerwowym	<i>Hertting</i> i in. 1960
Kozy Alpine-Saanen, KCN	w mleku i w wodzie do picia, 5 miesięcy	0,12; 0,24; 0,48 lub 1,2 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień	po dawce 0,48 lub 1,2 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień zmiany neuropatologiczne pod postacią: zatorów, krwotoków oraz gliozy (utworzenie przez komórki podporowe mózgu blizny) w mózdzku, rdzeniu kręgowym i mostku, a także sferoidy (nagromadzenie neurofilamentów i innych białek) w istocie szarej rdzenia kręgowego; brak oceny nasilenia obserwowanych zmian histopatologicznych nie pozwoliło na ustalenie wartości NOAEL ani LOAEL	<i>Soto-Blanco</i> i in. 2002b
Szczury, HCN	z paszą, 2 lata	4,3; 10,8 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień	nie obserwowano zmian patologicznych w układzie: oddechowym, sercowo-naczyniowym, nerwowym i w nerkach; wartość NOAEL 10,8 mg CN <sup>-</sup> /kg mc./dzień	<i>Howard, Hanzal</i> 1955

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego cyjanowodoru oraz cyjanków zestawiono w tabeli 10. Wyniki te wskazują na brak działania mutagennego i genotoksycznego cyjanowodoru oraz cyjanków.

W zdecydowanej większości testów przeprowadzonych na bakteriach (*Salmonella* Typhimurium: TA97, TA 98, TA 100, TA102, TA 1535 i TA 1538; *Escherichia coli* WP67, CM871 i WP2; *Bacillus subtilis*) nie stwierdzono działania mutagennego cyjanowodoru ani jego soli (*de Flora* 1981; *de Flora* i in. 1984; *Kushi* i in. 1983; NTP 1993).

Cyjanek sodu nie powodował wzrostu częstości aberracji chromosomowych w komórkach chłoniaka myszy L51784 tk+/tk- (*Garberg* i in. 1988) ani pęknięcia nici DNA w komórkach nabłonka płuc człowieka A549 (*Vock* i in. 1998).

U *Drosophila melanogaster* wykonano badania aberracji chromosomowych. Samice narażano inhalacyjnie na cyjanek sodu o stężeniu 0,2 mg/m<sup>3</sup> (0,2 ppm) przez: 15; 30 lub 45 min, a następnie kojarzono z samcami o genotypie X-Y. Markerem zmian genetycznych w postaci aneuploidii chromosomowej był kolor oczu potomstwa, co było związane z utratą lub pozyskaniem dodatkowego chromosomu X. Po narażeniu

niu na cyjanek sodu u wszystkich samic obserwowano porażenie, które po narażeniu 45-minutowym cofało się dopiero po 6 ÷ 8 h. Narażenie samic na cyjanek sodu przez 15 min spowodowało statystycznie istotny wzrost liczby potomstwa, które utraciło chromosom X, co było wynikiem utraty tego chromosomu przez komórki jajowe matki. Wzrost liczby potomstwa z dodatkowym chromosomem X (w wyniku nierozdzielenia się chromosomów w czasie mejozy) obserwowano, gdy matki poddawano działaniu cyjanku sodu przez 30 min. Narażenie matek na ten

związek przez 45 min spowodowało 3-krotny wzrost liczby potomstwa bez chromosomu X i 18-krotny wzrost liczby potomstwa z dodatkowym chromosomem X. Na podstawie wyników tych badań stwierdzono, że cyjanek sodu o małych stężeniach ma działanie aneuploidalne i wywołuje paraliż samic (*Osgood, Sterling 1991*).

W teście cytogenetycznym w warunkach in vivo nie stwierdzono zahamowania syntezy jądrowego DNA u myszy, którym podano jednocześnie cyjanek potasu w dawce 1 mg/kg mc. (*Friedman, Staub 1976*).

**Tabela 10.**

**Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego cyjanowodoru (HCN) oraz cyjanków sodu (NaCN) i potasu (KCN)**

Układ badawczy	Substancja	Test	Wynik		Piśmiennictwo
			bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA98, TA100	HCN	mutacje powrotne	– +	– (+)	<i>Kushi i in. 1983</i>
<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA97, TA98, TA100, TA1535	NaCN	mutacje powrotne	–	–	NTP 1993
<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA1535, TA1538, TA98, TA100, TA97, TA102	KCN	mutacje powrotne	–	–	<i>de Flora 1981; de Flora i in. 1984</i>
<i>Escherichia coli</i> : WP67, CM871, WP2	NaCN	naprawa DNA	–	–	<i>de Flora 1984</i>
<i>Bacillus subtilis</i> M45	HCN	rekombinacje DNA	–	–	<i>Karube i in. 1981</i>
Komórki nabłonka płuc człowieka A549	KCN	pęknięcie nici DNA	+	(stężenia cytotoksyczne)	<i>Vock i in. 1998</i>
Komórki chłoniaka myszy L51784 tk+/tk-	NaCN	aberracje chromosomowe	–		<i>Garberg i in. 1988</i>
Testy w warunkach in vivo					
<i>Drosophila melanogaster</i> samice – 0,2 mg/m <sup>3</sup> (0,2 ppm) przez: 15, 30 lub 45 min	NaCN	aneuploidia	15 min – wzrost liczby potomstwa, które utraciło chromosom X; 30 min – wzrost liczby potomstwa z dodatkowym chromosomem X; 45 min – 3-krotny wzrost liczby potomstwa bez chromosomu X i 18-krotny wzrost liczby potomstwa z dodatkowym chromosomem X		<i>Osgood, Sterling 1991</i>
Myszy in vivo (droga pokarmowa)	KCN	zahamowanie syntezy jądrowego DNA		–	<i>Friedman, Staub 1976</i>

Objaśnienia:

+ wynik dodatni; (+) wynik słabo dodatni; – wynik ujemny.



## Działanie rakotwórcze

Zgodnie z kryteriami stosowanymi w EPA (2005) podanymi w przewodniku „Guidelines for carcinogen risk assessment”, istnieją niewystarczające dane do oceny potencjalnego działania rakotwórczego cyjanowodoru i cyjanków. Wyniki badań oceniających występowanie nowotworów u pracowników zawodowo narażonych na cyjanki są niedostępne. Badania występowania nowotworów w populacjach narażonych na tiocyjaniany w diecie ograniczały się tylko do badania raka tarczycy, a wyniki tych badań są generalnie ujemne (Bosetti i in. 2002; Kolonel i in. 1990), chociaż na podstawie wyników jednego z ostatnich badań typu kliniczno-kontrolnego potwierdzono, że spożywanie żywności wolotwórczej w połączeniu z małym spożyciem jodu ma związek ze zwiększoną częstością występowania raka tarczycy u kobiet (Truong i in. 2010).

## Działanie na rozrodczość

Przeprowadzono 13-tygodniowe badania na szczurach F344/N i myszach B6C3F1 obu płci (po 10 zwierząt w grupie), którym podawano cyjanek sodu (NaCN) z wodą do picia o stężeniach: 0 (grupa kontrolna); 3; 10; 30; 100 lub 300 ppm (NTP 1993). W przypadku szczurów samców średnie dawki cyjanku sodu w narażonych grupach wynosiły odpowiednio: 0,3; 0,9; 2,7; 8,5 lub 23,6 mg/kg mc./dzień, a w przypadku szczurów samic: 0,3; 1,0; 3,2; 9,2 lub 23,5 mg/kg mc./dzień. W grupach samców, którym podawano cyjanek sodu w dawkach  $\geq 2,7$  mg/kg mc./dzień, stwierdzono istotne zmniejszenie masy lewego ogona najądrza ( $p \leq 0,05$  po 2 mniejszych dawkach oraz  $p \leq 0,01$  po największej dawce). Ponadto, w grupie otrzymującej największą dawkę cyjanku sodu odnotowano istotne zmniejszenie masy lewego najądrza i jąder ( $p \leq 0,05$ ) oraz zmniejszenie liczby spermatozoidów ( $p \leq 0,01$ ). We wszystkich narażonych

grupach stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ruchliwości plemników ( $p \leq 0,05$ ), lecz autorzy podkreślili, że ten drugi skutek nie ma istotnego znaczenia biologicznego. U samic szczurów otrzymujących cyjanek sodu w dawkach 9,2 lub 23,5 mg/kg mc./dzień obserwowano wydłużenie fazy estrogenowej poprzedzającej ruję oraz skrócenie fazy rujowej. W eksperymencie na myszach średnie dawki cyjanku sodu w narażonych grupach były prawie 2-krotnie większe niż dla szczurów i wynosiły dla samców odpowiednio: 0,5; 1,8; 5,1; 16,2 lub 45,9 mg/kg mc./dzień, a w przypadku samic: 0,6; 2,1; 6,2; 19,1 lub 54,3 mg/kg mc./dzień. U samców w grupie narażonej na cyjanek sodu w największej dawce stwierdzono istotne zmniejszenie masy lewego najądrza i masy lewego ogona najądrza ( $p \leq 0,05$ ). U samic myszy nie obserwowano zmian w płodności we wszystkich podawanych z wodą do picia dawkach cyjanku sodu. U psów otrzymujących cyjanek sodu z paszą w dawce 1,04 mg/kg mc./dzień przez 14 tygodni obserwowano zmiany zwyrodnieniowe i martwicę komórek nabłonka plemnikotwórczego, prowadzącą do zahamowania spermatogenezy (Kamalu 1993).

Samicom złocistego chomika syryjskiego szczepu LKV podawano cyjanek sodu we wlewie ciągłym (minipompką umieszczoną podskórną) w dawkach: 6,18; 6,25 lub 6,35 mg/kg mc./h między 6. a 9. dniem ciąży. We wcześniej prowadzonych badaniach ustalono, że cyjanek sodu podany ciężarnym samicom w dawce 6,15 mg/kg mc./h i mniejszej nie wywoływał anomalii u potomstwa. Natomiast cyjanek sodu podany 3 samicom w dawce 6,56 mg/kg mc./h był przyczyną 100-procentowej resorpcji płodów, a nawet padnięć matek. U wszystkich ciężarnych samic narażonych na cyjanek sodu w wymienionych dawkach obserwowano spadek masy ciała o około 15 g oraz spożycia paszy w porównaniu z grupą kontrolną, która otrzymywała wodę destylowaną w ten sam sposób jak grupa narażona. U połowy samic narażonych na cyjanek sodu w dawkach

6,18 lub 6,25 mg/kg mc./h były widoczne słabo nasilone objawy działania ogólnotoksycznego związku. U wszystkich ciężarnych samic narażonych na cyjanek sodu w największej dawce (6,35 mg/kg mc./h) obserwowano objawy działania toksycznego cyjanku: zaburzenia oddychania, brak koordynacji ruchów oraz hypotermię. Objawy te występowały po 36 ÷ 48 h od rozpoczęcia narażenia. W grupie tej 6 z 10 samic 9. dnia ciąży uśpiono, ze względu na działanie toksyczne cyjanku na organizm matek. U pozostałych 4 matek obserwowano 100% resorpcji płodów. Narażenie płodów na cyjanek sodu w macicy miało bardzo duży wpływ na potomstwo. Cyjanek sodu w podawanych dawkach spowodował statystycznie istotny wzrost wczesnych i późnych resorpcji płodów oraz występowanie u potomstwa wad rozwojowych (malformacji). Najczęściej występujące wady rozwojowe to: otwarty otwór przedni cewy nerwowej, przepuklina mózgowa i encefalopatia. Rzadziej obserwowano: puchlinę osierdzia, zagięty ogon i małe kończyny. Średnia długość ciała potomstwa matek narażonych na cyjanek sodu była znacznie mniejsza niż potomstwa matek w grupie kontrolnej. Obliczono, że wraz ze wzrostem dawki cyjanku sodu malała liczba potomstwa z wadami rozwojowymi, a liczba resorpcji płodów gwałtownie rosła. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że cyjanek sodu odznacza się działaniem teratogennym (Doherty i in. 1982).

Imosemi i in. (2005) podawali 20 ciężarnym samicom szczurów rasy Wistar cyjanek potasu o stężeniu 0 lub 500 ppm w paszy (co odpowiadało dawce CN<sup>-</sup> wynoszącej 20 mg/kg mc./dzień) w trakcie ciąży oraz do 50. dnia życia. Potomstwo (5/grupę) uśmiercano w 1., 9., 14., 21., 28. oraz w 50. dniu życia i oceniano histopatologicznie tkanki. Poza tym oceniano: masę ciała, masę mózgu, długość oraz wymiary mózdzku (długość, grubość). U narażonych matek obserwowano agresywne i niespokojne zachowanie. Znaczne zmniejszenie masy ciała (6%) oraz masy mózgu (19%) obserwowano

u potomstwa uśmiercanego odpowiednio w 14. i 9. dniu życia. Zmian w pozostałych badanych parametrach nie odnotowano. Masy mózdzku były znacznie mniejsze u potomstwa w: 14., 21. lub 28. dniu po urodzeniu.

W oddzielnej publikacji autorzy badań opisali zmiany histopatologiczne w mózdzku potomstwa narażanych matek (Malomo i in. 2004). Podawanie ciężarnym samicom szczura Wistar cyjanku potasu z paszą (500 ppm) nie spowodowało istotnych zmian mikroskopowych w mózdzku u potomstwa w okresie prenatalnym, natomiast badania przeprowadzone w 28. dniu życia wykazały opóźnienia rozwoju mózdzku w stosunku do zwierząt w grupie kontrolnej polegające na pogrubieniu zewnętrznej warstwy ziarnistej i zmniejszeniu grubości warstwy molekularnej ( $p < 0,05$ ). Wartość LOAEL dla CN<sup>-</sup> na podstawie zmian w dojrzewaniu mózdzku ustalono na poziomie 20 mg/kg mc./dzień.

Działanie teratogenne cyjanku potasu badano w eksperymencie na kozach (Soto-Blanco, Górniak 2004). Ciężarnym kozom (po 6 ÷ 7 zwierząt w grupie) podawano cyjanek potasu zgłębnikiem do żołądka w dawkach: 0 (grupa kontrolna); 1; 2 lub 3 mg/kg mc./dzień od 24. dnia ciąży. Pomimo że u matek w grupie otrzymującej największą dawkę cyjanku potasu obserwowano kliniczne objawy zatrucia (u 2 matek wystąpiły drgawki i ataksja), to w żadnej z narażanych grup nie odnotowano zmian w: długości trwania ciąży, liczbie potomstwa ani zmian masy urodzeniowej noworodków. Badania matek i noworodków przeprowadzone po 3 miesiącach od rozwiązania nie wykazały żadnych istotnych zmian histopatologicznych. We krwi noworodków kóz karmionych naturalnie (lub fizjologicznie), których matkom podawano cyjanek potasu przez 90 dni laktacji w ww. dawkach, obserwowano zależny od wielkości dawki wzrost stężenia tiocyjanianów oraz wzrost stężenia cyjanków w stosunku do zwierząt w grupie kontrolnej. Badania mikroskopowe narządów wewnętrz-

nych wykazały: wakuolizację i zwyrodnienie komórek wątroby, niewielką wakuolizację komórek nabłonka kanalików nerkowych oraz zwiększenie liczby resorpcji wakuoli w układzie koloidalnym pęcherzyków tarczycy. Zmiany te były spójne ze zmianami obserwowanymi u matek, którym podawano cyjanek potasu, ale w przypadku zmian w wątrobie były silniej zaznaczone

u noworodków. Opisanych zmian nie odnotowano u zwierząt w grupie kontrolnej. Zdaniem autorów, na podstawie otrzymanych wyników można przypuszczać, że cyjanki i tiocyjaniany przenikają do mleka matki i potomstwo karmione mlekiem może być pośrednio narażone na te substancje w przypadku narażenia matek (Soto-Blanco, Górniak 2003).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

Cyjanowódór (HCN) wchłania się do organizmu przez drogi oddechowe. Stwierdzono, że retencja par cyjanowodoru (HCN) u człowieka w stanie spoczynku wynosi około 85% (Landahl, Herrmann 1950).

Dugard (1987) badał wchłanianie przez ludzką skórę cyjanku sodu (NaCN) oraz cyjanowodoru znakowanych izotopem <sup>14</sup>CN w badaniach w warunkach in vitro. Szybkość wchłaniania jonu CN<sup>-</sup> w roztworach wodnych była zależna od wartości pH w przedziale 9 ÷ 12. Szybkość wchłaniania jonu CN<sup>-</sup> (pH 11,2 ÷ 11,4) w stanie równowagi, po nałożeniu na skórę: 1-; 10- lub 40-procentowych wodnych roztworów cyjanku, wynosiła odpowiednio: 2,3; 58 oraz 62 µg/cm<sup>2</sup>/h. W stanie równowagi cyjanowódór jest 30 razy szybciej wchłaniany przez skórę niż jon CN<sup>-</sup>. Szybkość wchłaniania dla jonu CN<sup>-</sup> oraz cyjanowodoru w roztworze wodnym ustalono na poziomie odpowiednio – 3,5 · 10<sup>-4</sup> cm/h oraz 10<sup>-2</sup> cm/h. Takie same wartości otrzymano dla fazy gazowej cyjanowodoru. W przypadku soli cyjankowych ważną jest wartość pH ich roztworów wodnych. Jeśli skóra jest np. narażona na roztwór zawierający 100 mg/ml niezjonizowanego cyjanowodoru przez 1 h, to łączna ilość wchłoniętego CN<sup>-</sup> wynosi około 2 g. Ta ilość jest równoważna wchłonięciu 0,1 g przez układ oddechowy w czasie 8 h, przy założeniu, że objętość oddechowa wynosi 10 m<sup>3</sup>.

Niewielką powierzchnię skóry brzucha świnek morskich pozbawioną sierści narażano na parę cyjanowodoru (wielkości stężenia nie podano) przez 30 ÷ 60 min. U zwierząt obserwowano objawy działania toksycznego związku w postaci: przyspieszonego oddechu, drżenia mięśni, drgawek oraz padnięć zwierząt. W podobnym doświadczeniu ogolone i nieogolone psy umieszczono w komorze inhalacyjnej (głowy i szyje zwierząt były poza komorą). Nie obserwowano objawów działania toksycznego cyjanowodoru, gdy zwierzęta narażano na cyjanowódór o stężeniu 5528 mg/m<sup>3</sup> przez 180 min. Narażenie przez 47 min na związek o stężeniu 14 889 mg/m<sup>3</sup> spowodowało padnięcia zwierząt. Na tej podstawie stwierdzono, że cyjanowódór wchłania się przez skórę (Walton, Witherspoon 1926).

Pobrane drogą *per os* cyjanki lub kwas cyjanowodorowy również szybko wchłaniają się z przewodu pokarmowego (Ballantyne 1988; Encyclopaedia ...1983; Richardson, Gangolli 1992).

U mężczyzny o masie ciała 80 kg, który przypadkowo pobrał doustnie cyjanek potasu w dawce 15 ÷ 25 mg CN<sup>-</sup>/kg mc., stężenie cyjanku we krwi wynosiło 200 mg/l po 2 h od połknięcia. Na tej podstawie obliczono, że pacjent miał 1,2 g cyjanowodoru we krwi oraz około 2,3 g CN<sup>-</sup> w organizmie po 2 h od pobrania tego związku (Liebowitz, Schwartz 1948).

Szczury, którym sondą do żołądka podano znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$  KCN w dawce 2 mg/kg mc., wydalily z moczem 47% podanej dawki w ciągu 24 h. Obliczono, że około 53% cyjanku potasu zostało wchłonięte do organizmu zwierząt w ciągu 24 h od podania (Farooqui, Ahmed 1982).

## Rozmieszczenie

Jon cyjankowy ( $\text{CN}^-$ ) jest równomiernie rozmieszczany między narządami i tkankami organizmu (EPA 2010; HSDB 2015).

Dożołądkowo podano 6 szczurom cyjanek potasu znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$  w dawce 4 mg/kg mc. Poziom radioaktywności we krwi pełnej spadał gwałtownie w ciągu 6 h od podania. Najmniejszą radioaktywność oznaczono po 6 h w krwinkach czerwonych, około 94% podanej dawki radioaktywności oznaczono w hemolizacie, z czego 70% we frakcji hemowej, 14 ÷ 25% we frakcji białkowej i tylko 5 ÷ 10% w błonach komórkowych (Farooqui, Ahmed 1982).

W warunkach narażenia inhalacyjnego ludzi lub zwierząt największe stężenie cyjanku występowało w płucach, a potem kolejno w: sercu, krwi, nerkach i mózgu (Gettler, Baine 1938; Finck 1969; Yamamoto i in. 1982; Ballantyne 1983a).

Stężenia cyjanku we krwi osób zawodowo narażonych na pary cyjanowodoru o stężeniach 0,2 ÷ 0,8 mg/m<sup>3</sup> wynosiły: u osób palących – 56,0 µg/100 ml, a u osób niepalących – 18,3 µg/100 ml. Stężenie cyjanku we krwi osób z grupy kontrolnej palących i niepalących wynosiło odpowiednio: 4,8 oraz 3,2 µg/ml (Chandra i in. 1980). Po podaniu związku drogą *per os* (z wodą) lub dożołądkowo, największe stężenie cyjanku oznaczano w treści żołądkowej, następnie w: mózgu, moczu, krwi, nerkach i wątrobie (Ansell, Lewis 1970; Yamamoto i in. 1982; Ballantyne 1983a).

Na podstawie analizy przypadków zatruc śmiertelnych wskutek doustnego przyjęcia cyjanków przez ludzi (dawki nie podano) średnie stężenia cyjanku wynosiły: w treści żołądka – 160 mg%, w śledzionie – 3,77 mg%, we krwi – 2,39 mg%, w wątrobie – 1,62 mg%, w mózgu – 1,2 mg%, w nerkach – 0,61 mg% oraz w moczu – 0,06 mg% (Ansell, Lewis 1970).

U szczurów (10 samców i 10 samic), którym podawano z paszą cyjanowodór przez 2 lata w obliczonej dawce ≤ 10,4 mg/kg mc./dzień, nie stwierdzono obecności cyjanku w osoczu i w nerkach. Małe stężenie cyjanku występowało w erytrocytach, średnio 1,9 µg/100 g, natomiast wzrosło znacznie stężenie tiocyjanianów, metabolitu cyjanków: 3,5-krotnie w osoczu, 3,3-krotnie w erytrocytach, 1,3-krotnie w wątrobie oraz 2,5-krotnie w nerkach (Howard, Hanzel 1955).

U królików (6 zwierząt), którym na skórę наносzono cyjanowodór w dawce 33,75 mg/kg mc., stężenia cyjanku wynosiły w: pełnej krwi, surowicy, wątrobie, nerkach, mózgu, sercu, płucach i śledzionie, odpowiednio: 310; 144; 26; 66; 97; 110; 120 i 21 µg/100 g (Ballantyne 1983a).

Po podskórnym podaniu cyjanku sodu samicom chomika syryjskiego w dawce 6,2 mg/kg mc./h we wlewie ciągłym (minipompką) przez 45 h, największe stężenie cyjanku oznaczono w krwi pełnej, podczas gdy w wątrobie i mózgu stężenie jonów cyjankowych było znacznie mniejsze i prawie jednakowe (Doherty i in. 1982).

Cyjanowodór, cyjanek sodu lub cyjanek potasu podawano królikom do worka spojówkowego oka w dawce wynoszącej 5,25 mg/kg mc. w przeliczeniu na jon  $\text{CN}^-$ . W przypadku każdego ze związków stężenie cyjanku było większe we krwi pełnej niż w surowicy. Jednakże, po podaniu cyjanku sodu lub potasu było ono mniejsze niż po podaniu cyjanowodoru. U zwierząt, którym podano cyjanowodór, stężenie cyjanków w: mięśni sercowym, płucach oraz

w mózgu było większe, niż po podaniu pozostałych związków. U wszystkich zwierząt najmniejsze stężenie cyjanku występowało w wątrobie i nerkach (*Ballantyne* 1983b).

We krwi jon cyjankowy nie wiąże się z utlenioną lub zredukowaną hemoglobina, lecz tworzy kompleksy z methemoglobina w postaci cyjanomethemoglobiny (*Patty`s ...* 1981).

Istnieją dane dotyczące porównania toksykokinetyki cyjanków i tiocyjanianów u niektórych gatunków zwierząt (*Sousa* i in. 2002). Szczury ( $n = 42$ ), świnię ( $n = 6$ ) oraz kozy ( $n = 6$ ) otrzymywały dożołądkowo pojedynczą dawkę (3 mg/kg mc.) cyjanku potasu. Obserwację zwierząt prowadzono 24 h po podaniu związku. Cyjanek był szybko wchłaniany przez wszystkie badane gatunki zwierząt. Największe stężenie cyjanku stwierdzono w surowicy krwi kóz, a potem kolejno u szczurów i świń. Kozy również miały największą objętość dystrybucji oraz najwolniej eliminowały cyjanki z organizmu w porównaniu z dwoma innymi gatunkami. Podobieństwa w szybkości wchłaniania cyjanku u badanych gatunków zwierząt wskazują, że różnice między pH żołądków jednokomorowych szczurów i świń (pH 1-2) oraz żołądków przeżuwaczy (pH 6,8) nie miało wpływu na szybkość absorpcji cyjanku. Badane parametry toksykokinetyczne dla tiocyjanianu i metabolitu cyjanku wskazały największe stężenie w osoczu i największą objętość dystrybucji u szczurów, a następnie u kóz i świń. Stężenia cyjanku we krwi dla każdego gatunku zwierząt zmniejszało się szybko w ciągu 3 h po podaniu. Półokres eliminacji tiocyjanianu dla wszystkich gatunków był około 9 ÷ 11 razy dłuższy.

### **Metabolizm**

Jony cyjankowe są metabolizowane w wątrobie, gdzie w obecności enzymu sulfotransferazy tiosiarczanowej (rodanazy) ulegają konwersji do nietoksycznych tiocyjanianów (rodanków). Aktywność enzymu w wątrobie jest zróżnicowana, w zależności od gatunku – największa

jest u szczura, a następnie maleje kolejno u: królika, człowieka i psa. U psów największą aktywność rodanazy stwierdzono w nadnerczach, około 2,5 razy większą niż w wątrobie, natomiast u małp, królików i szczurów – w wątrobie i nerkach. Na podstawie wyników badań w warunkach *in vitro* na tkankach szczura wykazano, że aktywność rodanazy jest około 7-krotnie większa w błonie śluzowej nosa niż w wątrobie (*Dahl* 1989).

U królików i szczurów 80% cyjanku sodu było metabolizowane do tiocyjanianów i w tej postaci wydalone przez nerki i przewód pokarmowy w ciągu 24 ÷ 48 h. Tiocyjaniany są prawie 200 razy mniej toksyczne niż cyjanki. Długotrwale duże stężenia tiocyjanianu we krwi może zahamować wychwyt jodu przez tarczycę i zmniejszyć syntezę tyroksyny. Pozostała część cyjanku, która nie uległa przemianie do tiocyjanianów, jest utleniana do ditlenku węgla i mrówczanów. Niewielkie ilości cyjanku łączą się również w organizmie z cystyną, tworząc kwas 2-iminotiazolidyno-4-karboksyłowy (*Hardy* i in. 1950; *Parke* 1968; *Patty`s ...* 1981; *Encyclopaedia ...* 1983).

Biologiczny okres półtrwania cyjanku sodowego u człowieka wynosi od 20 min do 1 h (*Hartung* 1982).

U świnek morskich 90% dawki LD<sub>50</sub> cyjanku sodu podanego dożylnie było metabolizowane w ciągu 1 h od podania. Jest to prawdopodobnie krytyczny okres, gdy w organizmie jest obecna dostateczna ilość endogennej siarki, aby siarkotransferaza tiosiarczanowa mogła przekształcić cyjanek sodu do tiocyjanianu (*Doherty* i in. 1982).

### **Wydalenie**

U człowieka cyjanki są z organizmu wydalone głównie w postaci tiocyjanianów z moczem i kałem. Niewielkie ilości wydalają się przez płuca w postaci cyjanowodoru i ditlenku węgla oraz ze śliną i potem. Na stężenie tiocyjanianów w moczu ma wpływ palenie papierosów. U osób narażonych zawodowo na pary cyjanowodoru o stężeniach 0,2 ÷ 0,8 mg/m<sup>3</sup> stężenie tiocyjanianów

w moczu (zbiórka moczu 24 h) wynosiło: u osób palących 6,23  $\mu\text{g/ml}$ , u osób niepalących 5,4  $\mu\text{g/ml}$ , podczas gdy w grupie kontrolnej nie-narażonej na chlorowódor u osób palących 3,2  $\mu\text{g/ml}$ , a u niepalących – 2,15  $\mu\text{g/ml}$  (Chandra i in. 1980). Tiocyjaniany mogą również występować jako fizjologiczne składniki śliny człowieka (0,01%), a także we krwi (1,3  $\text{mg}/100 \text{ cm}^3$ ), (Hardy i in. 1950; Parke 1968; Patty`s ... 1981; Encyclopaedia ... 1983; Seńczuk 1994).

U szczurów 80% podanej podskórnie dawki cyjanku sodu było wydalane z moczem w postaci tiocyjanianów (Doherty i in. 1982), a 47% dawki cyjanku potasu znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  podanej szczurom (2  $\text{mg}/\text{kg mc.}$ ) zostało wydalane z moczem w ciągu 24 h od podania (Farooqui, Ahmed 1982).

U chomików syryjskich, którym podawano cyjanek sodu podskórnie we wlewie ciągłym, tylko 10 ÷ 15% dawki zostało wydalone z moczem w postaci tiocyjanianów (Doherty i in. 1982).

U myszy, którym podano podskórnie cyjanek sodu znakowany izotopem  $^{14}\text{C}$ : 72% podanej dawki zostało wydalone z moczem, 25% z wydychanym powietrzem, a 3% pozostało w organizmie. Szczyt wydalania z powietrzem wydechowym wystąpił w ciągu 10 min od podania, a z moczem i kałem po 6 ÷ 24 h (HSDB 2015).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W tkankach cyjanowódor i cyjanki ulegają dysocjacji elektrolitycznej. Jony cyjankowe ( $\text{CN}^-$ ) wykazują silne działanie toksyczne, ponieważ hamują układ enzymatyczny oksydazy cytochromowej  $c$ , przez co uniemożliwiają wykorzystanie tlenu przez komórki (histotoksyczne niedotlenienie), (Patty`s ... 1981; Encyclopaedia ... 1983; DiPalma 1971; Way 1984).

Zaproponowano dwustopniowy przebieg tej reakcji:

- cyjanek penetruje przez pęknięcia białkowe oksydazy cytochromu  $c$  i łączy się z białkami enzymu
- cyjanek łączy się z żelazem trójwartościowym enzymu, tworząc stosunkowo trwały (ale odwracalny) współdziałający kompleks.

Ustalono, że 1 mol cyjanowodoru łączy się z 1 molem oksydazy cytochromu  $c$  (van Buuren i in. 1972). W wyniku tego procesu enzym nie jest zdolny do katalizowania reakcji, w której elektron powinien być przeniesiony ze zredukowanego cytochromu na tlen. Utylizacja tlenu tkankowego jest więc utrudniona, co powoduje zahamowanie metabolizmu tlenowego, w tym

także fosforylacji oksydacyjnej. Tlenowy metabolizm glukozy zostaje przesunięty w kierunku glikolizy beztlenowej, co powoduje wzrost stężenia: glukozy, kwasu mlekowego, kwasu pirogroniowego i zredukowanego dinukleotydu nikotynoaminoadenionowego (NADPH) we krwi oraz spadek stosunku ATP/ADP (Rieders 1971; Way 1984). Zahamowanie zużycia tlenu przez komórki powoduje wzrost ciśnienia tlenu w tkankach obwodowych. Prowadzi to do spadku gradientu oksyhemoglobiny i jej przemieszczenia do krwi żyłnej (Smith i in. 1996). Widocznym objawem zatrucia jest jasnoczerwona barwa krwi żyłnej. Zahamowanie zużycia tlenu przez tkanki następuje bardzo szybko w zatruciu cyjankami. Tadic (1992) określił, że zahamowanie aktywności oksydazy cytochromowej  $c$  w mózgu szczurów wystąpiło po 15 ÷ 20 min od podania cyjanku sodu w dawce 12  $\text{mg}/\text{kg mc.}$  (1,3 · wartość  $\text{LD}_{50}$ ). U myszy po dootrzewnym podaniu cyjanku sodu (wielkości dawki nie podano) aktywność wątrobowej oksydazy cytochromowej była zahamowana już po 5 ÷ 10 min od podania (Encyclopaedia ... 1983).

Jon cyjankowy łączy się także z innymi enzymami – katalazą, peroksydazą, fosfatazą, tyrozynazą, oksydazą kwasu askorbinowego, oksydazą ksantyny i dehydrogenazą bursztynową. Reakcje te mogą również wpływać na ogólny obraz zatrucia cyjankami (Ardelt i in. 1989; DiPalma 1971; Way 1984). Połączenie cyjanku z enzymami jest odwracalne, odblokowane enzymy odzyskują ponownie swoją aktywność. U myszy aktywność oksydazy cytochromowej powracała do normy po 20 min od podania, u szczurów natomiast dopiero po 1 h (Patty's ... 1981). Gdy stężenie cyjanku sodu nie prowadzi do śmierci komórek, jon cyjankowy jest stopniowo uwalniany z połączenia z oksydazą cytochromową lub methemoglobina i metabolizowany (Encyclopaedia ... 1983). Jednak śmierć komórek z powodu zahamowania oddychania tkankowego następuje znacznie wcześniej niż odblokowanie układów enzymatycznych. W pierwszym etapie zatrucia decydujące znaczenie ma duże niedotlenienie tkanek, następują zmiany zwyrodnieniowe, rozwijające się w pierwszej kolejności w ośrodkowym układzie nerwowym.

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (depresja, śpiączka, zgon) są spowodowane prawdopodobnie bardzo szybkimi zmianami biochemicznymi w mózgu, takimi jak: zaburzenia transportu jonów, uwolnienia neuromediatorów oraz powstanie nadtlenu (Johnson, Isom 1985; Kanthasamy i in. 1994; Persson i in. 1985).

W badaniach w warunkach in vitro i in vivo na tkankach mózgu wykazano, że zahamowanie aktywności mitochondrialnej oksydazy cytochromowej c<sub>1</sub> przez cyjanki było silniejsze niż zahamowanie procesu oddychania w mitochondriach. Stwierdzono, że muszą występować dodatkowe mechanizmy hamujące aktywność oksydazy cytochromowej (Pettersen, Cohen 1993). Cyjanki są silnie nukleofilne. Powoduje to uwolnienie drugorzędnych neuromediatorów, kate-

choloamin z nadnerczy i adrenergicznych zakończeń nerwowych oraz zahamowanie aktywności enzymów utleniających w mózgu (Smith 1996). Jednak ekstremalnie małe stężenia cyjanków potrzebne do zahamowania aktywności oksydazy cytochromowej c<sub>1</sub>, szybka interakcja cyjanków z enzymami i kluczowa rola oksydazy cytochromowej c<sub>1</sub> w tlenowych przemianach metabolicznych wskazują na to, że molekularnym punktem docelowym działania cyjanków jest zahamowanie transportu elektronów (Chance, Erecinska 1971; Gibson, Greenwood 1963).

Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że narażenie na cyjanki prowadzi do zmian zarówno w istocie białej, jak i szarej mózgu. Zmiany martwicze wystąpiły w: istocie białej, spoidle wielkim, hipokampie, ciele prążkowym, korze mózgowej oraz istocie szarej pnia mózgu. Stwierdzono, że istota biała była bardziej wrażliwa na działanie cyjanków, ze względu na małą aktywność oksydazy cytochromowej. U szczurów, którym podano pojedynczą dawkę cyjanku sodu podskórną, obserwowano zmiany martwicze w spoidle wielkim mózgu i nerwie wzrokowym (Lessell 1971). Zmiany martwicze w układzie nerwowym występowały po narażeniu na cyjanki o dużym stężeniu w warunkach narażenia ostrego, natomiast demielinizację obserwowano u zwierząt, które przeżyły serię przerywanych ekspozycji. Mechanizm tego procesu nie został całkowicie poznany. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań można przypuszczać, że nie jest to tylko związane z działaniem cyjanku na istotę białą. Prawdopodobnie, przyczyną demielinizacji są zmiany naczyniowe wywołane przez cyjanki oraz miejscowy obrzęk, który uszkadza oligodendrocyty (komórki gąbczaste skąpowypustkowe), (Bass 1968; Ibrahim i in. 1963). Aitken i Braitman (1989) stwierdzili, że cyjanki działają bezpośrednio na komórki nerwowe, a nie pośrednio przez zahamowanie ich metabolizmu.

Mechanizm działania neurotoksycznego cyjanku sodu badano w warunkach *in vitro* na pierwotnych hodowlach komórek hipokampa szczurów oraz komórek chromochłonnych. Komórki hipokampa pobrane od 18-dniowych zarodków szczurzych narażano na cyjanek sodu o stężeniu 98,7 mg (2 mM)/płytkę przez 3 h lub o stężeniach 24,5 ÷ 490 mg/płytkę przez 2 min. Hodowlę komórek chromochłonnych (PC12) narażano na cyjanek sodu o stężeniu 245 mg/płytkę (5 mM).

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że:

- cyjanek wywoływał hiperpolaryzację błony komórek nerwowych hipokampa, co było spowodowane prawdopodobnie aktywacją transportu potasu przez jony  $\text{Ca}^{+2}$  zależne od ATP
- narażenie komórek chromochłonnych na cyjanek sodu spowodowało wzrost stężenia jonów  $\text{Ca}^{+2}$  wewnątrz komórki i uwolnienie neuromediatorów
- cyjanek zakłócając rozmieszczenie jonów  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  w komórce nerwowej, powodował gwałtowną utratę ATP i wzrost stężenia jonów  $\text{Ca}^{+2}$ , co prowadziło do spadku pH wewnątrzkomórkowego i peroksydacji lipidów; wzrost przepuszczalności błony komórkowej był przyczyną jej uszkodzenia i śmierci komórki (Patel i in. 1992a; 1992b; Latha i in. 1994).

Cassel i in. (1994) badali w warunkach *in vitro* wpływ cyjanku sodu na dwie formy oksydazy monoaminowej (MAO), enzymu odgrywającego ważną rolę w regulacji poziomu amin biogennych w mózgu i tkankach obwodowych. W komórkach ciała prądkowego cyjanki wywoływały, w zależności od wielkości dawki, wzrost aktywności MAO-A, lecz nie MAO-B. Cyjanki natomiast nie wpływały na aktywność oksydazy monoaminowej lub transferazy katecholo-*o*-metylowej w ciele prądkowym szczurów narażonych

na cyjanek. Stwierdzono, że zaburzenia w uwalnianiu dopaminy nie wpływają na wzrost stężenia jonów  $\text{Ca}^{+2}$  wewnątrz komórki (Matsumoto i in. 1993).

Początkowym etapem toksycznego działania cyjanków jest pobudzenie akcji oddechowej, wywołane przez działanie na chemoreceptory kłębka szyjnego i ośrodka oddechowego (Franchini, Krieger 1993). Bezpośrednio po tym następuje porażenie czynności chemoreceptorów i ośrodka oddechowego (Encyclopaedia ... 1983; Gilman i in. 1985; Richardson, Gangolli 1992; Dreisbach, Robertson 1995).

Greer i Carter (1995) badali wpływ cyjanowodoru na ośrodek oddechowy. W warunkach *in vivo* cyjanki w stężeniu śmiertelnym wywoływały niewielkie zahamowanie częstości i amplitudy oddychania. Ośrodek oddechowy kontynuował swoją czynność przez kilka godzin po narażeniu na cyjanek o dużym stężeniu. Badacze stwierdzili, że gwałtowne zatrzymanie oddychania wywołane przez cyjanki w warunkach *in vivo* jest spowodowane raczej wrażliwością ośrodka oddechowego na niedotlenienie niż zmianami metabolicznymi w komórkach nerwowych tego ośrodka.

Bhattacharya i in. (1994) badając szczury narażone na cyjanowodór, wykazał: wzrost przepływu powietrza i ciśnienia w klatce piersiowej oraz objętości oddechowej w połączeniu ze znaczącym spadkiem poziomu fosfolipidów w płucach. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że cyjanowodór działa bezpośrednio na komórki układu oddechowego.

Za przyczynę zaburzeń sercowo-naczyniowych obserwowanych w zatruciu cyjankami uważa się ich działanie na ośrodki nerwowe hamujące czynność serca oraz bezpośrednio na mięsień serca, co powoduje tachykardię i zaburzenia rytmu. W pierwszej fazie zatrucia występuje podwyższenie, a następnie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, a nawet wstrząs kardiogeny. W badaniach na myszach, którym



podano cyjanek sodu w dawce 4 mg/kg mc., obserwowano zahamowanie o 42% aktywności sercowej oksydazy cytochromowej po 2 h od podania tego związku (Dawes i in. 1969; Dodds i in. 1992). Wyniki badań in vitro wskazują na interakcję jonów wapnia z cyjankami w mięśni sercowym. Wykazano, że narażenie na cyjanki powodujące zmiany metaboliczne w mięśniach brodawkowych mogło wynikać ze wzrostu stężenia jonów Ca<sup>+2</sup> wewnątrz komórek (Allen, Smith 1985).

Mechanizm ostrego działania toksycznego cyjanków na oczy polega prawdopodobnie na szybkim wchłanianiu ksenobiotyków do naczyń krwionośnych nabłonka spojówki, co powoduje przekrwienie spojówek i obkurczanie powiek, dzięki czemu następuje zatrzymanie związków w miejscu wchłaniania. Może również wtedy nastąpić drenaż jamy nosowej i wchłanianie związków w tym miejscu. Wchłanianie cyjanków przez błony śluzowe oczu jest dodatkowo niebezpieczne, gdyż wchłonięte związki nie są metabolizowane przez wątrobę, więc działają bezpośrednio na tkanki oka (Ballantyne 1988).

Spadek temperatury ciała obserwowany po zatruciu cyjankami był spowodowany prawdopodobnie: rozszerzeniem obwodowych naczyń krwionośnych, utratą ciepłoty ciała i/lub w mniejszym stopniu zahamowaniem przez cyjanki metabolicznego procesu wytwarzania ciepła (Dodds i in. 1992).

Wzrost stężenia glukozy we krwi obserwowany u szczurów, którym podano cyjanek sodu w dawce 4 mg/kg mc., był spowodowany prawdopodobnie zahamowaniem glikolizy tlenowej w tkankach, co znalazło potwierdzenie w zmienionym stężeniu mleczanu we krwi tych zwierząt (Dodds i in. 1992).

Mechanizm działania teratogennego cyjanku sodowego polega prawdopodobnie na zahamowaniu aktywności ważnych życiowo enzymów podczas procesu organogenezy, co mogło być przyczyną anomalii obserwowanych u potomstwa chomika syryjskiego (Doherty i in. 1982).

Działanie aneuploidalne cyjanku sodowego u *Drosophila melanogaster* było prawdopodobnie skutkiem zahamowania syntezy ATP w mitochondriach, co spowodowało paraliż u samicy i mogło być przyczyną nieprawidłowego przemieszczenia chromosomu X, podczas procesu podziału komórkowego w stadium anafazy (Osgood, Sterling 1991).

Działanie toksyczne cyjanków na tarczycę ma szczególne znaczenie przy narażeniu długotrwałym. Powstające z cyjanków w procesie metabolizmu tiocyjaniany hamują wychwyt jodu przez tarczycę, co zaburza homeostazę tego pierwiastka (VanderLaan, Bissell 1946). Ponadto, tiocyjaniany konkurują z jodem w procesie wiązania z komórkami gruczołowymi tarczycy i w ten sposób wpływają hamująco na syntezę tyroksyny (Ermans i in. 1972). Zmiany biochemiczne w tarczycy opisywane u osób przewlekle narażonych na cyjanki nie były związane z wystąpieniem objawów niedoczynności tarczycy. Fukayama i in. (1992) badali działanie toksyczne tiocyjanianów w hodowlach komórkowych pęcherzyków tarczycy. Tiocyjaniany o stężeniu odpowiadającym stężeniu tiocyjanianów u osób palących tytoń wywołały następujące zmiany w komórkach tarczycy: zahamowanie transportu jodu, zahamowanie wiązania jodu przez tarczycę oraz zwiększony wpływ jodu z komórek gruczołowych. Rozbieżności w działaniu toksycznym tiocyjanianów na tarczycę w warunkach in vivo i in vitro wynikają prawdopodobnie z obecności jodu i pseudohalogenków w organizmie, które mają wpływ na skutek działania tiocyjanianów na tarczycę (ATSDR 2006).

Osoby z zaburzeniami metabolicznymi związanymi z metabolizmem cyjanków do tiocyjanianów są bardziej podatne na ich działanie toksyczne. Przypuszcza się, że: mała aktywność rodanazy, niedobór witaminy B<sub>12</sub> oraz niedobór jodu przy długotrwałym narażeniu na cyjanki może mieć znaczenie w etiologii takich chorób tarczycy, jak wole i kretynizm (Delange, Ermans 1971; Ermans i in. 1972).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W badaniach na szczurach samicach szczepu Sprague-Dawley oceniano działanie łączne cyjanku sodowego (NaCN) i tlenku węgla (CO). Związki te są głównymi produktami spalania poliuretanowych tworzyw sztucznych. Szczury narażano inhalacyjnie na tlenki węgla o stężeniu  $1740 \text{ mg/m}^3$  ( $1500 \text{ ppm}$ ) przez 90 min, a następnie podano im we wlewie dożylnym cyjanek sodu w dawce  $4 \text{ mg/kg mc}$ . U narażonych zwierząt obserwowano: hypotensję, spadek temperatury rektalnej ciała o  $2,8 \text{ }^\circ\text{C}$  oraz wzrost stężenia glukozy i mleczanu we krwi. Powrót do wartości prawidłowych badanych wskaźników nastąpił po 4 h. Narażenie złożone na tlenek węgla i cyjanek sodu było przyczyną wzrostu wartości wskaźnika neurologicznego, który obejmował ocenę: postawy zwierząt, aktywność ruchową i czas pojawienia się pierwszych objawów zatrucia. Zmiany te świadczyły o zaburzeniach czynności układu nerwowego. Wartość badanego wskaźnika była równa sumie wartości wskaźników, jakie otrzymano po narażeniu zwierząt tylko na tlenek węgla o stężeniu  $1740 \text{ mg/m}^3$  lub tylko na cyjanek sodu w dawce  $4 \text{ mg/kg mc}$ . Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że łączne narażenie na tlenek węgla i cyjanek sodu w przypadku zaburzenia funkcji OUN jest równe sumie skutków działania każdego z tych związków osobno (synergizm addytywny), (Dodds i in. 1992).

Fechter i in. (2002) oceniali wpływ narażenia na cyjanowodór na utratę słuchu oraz ich interakcję. Samce szczurów rasy Long-Evans narażano na cyjanowodór o stężeniach: 0; 10; 30 lub 50 ppm (co odpowiadało stężeniom HCN: 0 (grupa kontrolna); 11; 33 lub  $55 \text{ mg/m}^3$ ) przez 3,5 h/dzień, na hałas o natężeniu 100 dB przez 2 h/dzień lub na hałas i wymienione stężenia cyjanowodoru łącznie. Grupy kontrolne zwierząt były narażone na powietrze bez cyjanowodoru

lub tylko hałas. U zwierząt utratę słuchu określano w 4. tygodniu po narażeniu, oceniając potencjał czynnościowy narażenia na czysty dźwięk (CAP) o częstotliwościach  $2 \div 64 \text{ kHz}$  (czyli pomiar reakcji od niskich przez wysokie natężenia). Próg CAP jest miarą zmiany elektrochemicznej komórek nerwowych w odpowiedzi na stymulację słuchową, za którą jest odpowiedzialny ślimak. Podejście to stosuje się w celu oceny trwałego uszkodzenia słuchu, zamiast uszkodzenia przemijającego, które występuje bezpośrednio po narażeniu. Analizę histopatologiczną przeprowadzono u nienarażanych szczurów oraz szczurów poddanych działaniu samego hałasu lub w połączeniu z narażeniem na cyjanowodór o stężeniu 10 lub 30 ppm ( $3 \div 4$  szczury w grupie). Na progi CAP nie miało wpływu narażenie zwierząt na cyjanowodór o stężeniu 10 lub 30 ppm ( $11$  lub  $33 \text{ mg/m}^3$ ). U zwierząt narażanych na cyjanowodór o stężeniu  $55 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm) progi CAP (przy braku narażenia na hałas) były nieznacznie podwyższone, ale nie obserwowano znacznych istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi w porównaniu z grupami kontrolnymi (przy użyciu analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami). Narażenie zwierząt tylko na hałas nie zwiększyło progu CPR, którego podwyższenie oznacza utratę słuchu. W grupach zwierząt narażonych na hałas i cyjanowodór obserwowano zależność między stężeniem cyjanowodoru a progiem CAP przy częstotliwości  $12 \div 40 \text{ kHz}$  oraz statystycznie znaczące różnice dla stężeń cyjanowodoru 30 lub 50 ppm, w porównaniu z grupą kontrolną. Dane te wskazują, że cyjanowodór może nasilać utratę słuchu, ale narażenie tylko na cyjanowodór nie może być przyczyną utraty słuchu. Autorzy stwierdzili również, że przy braku narażenia na hałas, gdy cyjanek został wyeliminowany z krwi, funkcja słuchu powracała. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że utrata słuchu

spowodowana narażeniem na cyjanki może być czułym wskaźnikiem ich neurotoksyczności. Powrót słuchu wraz z eliminacją cyjanku z krwi

rodzi pytanie, czy skutek będzie trwały w warunkach narażenia na wysoki poziom hałasu przy długotrwałym wzroście poziomu cyjanku we krwi.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W warunkach pracy zawodowej cyjanowodór – HCN – i cyjanki: sodu – NaCN, potasu – KCN i wapnia – Ca(CN)<sub>2</sub> w postaci: aerozolu, mgieł, pyłów i roztworów, wchłaniają się przez błony śluzowe oczu i dróg oddechowych oraz przez skórę. Szczególnie niebezpieczne dla człowieka są ostre zatrucia cyjankami. Narażenie na cyjanek sodu o stężeniu 286 mg/m<sup>3</sup> lub na cyjanowodór o stężeniu powyżej 300 mg/m<sup>3</sup> przez 1 min może prowadzić do śmierci człowieka (tab. 4.). Cyjanki o stężeniu 25 mg/m<sup>3</sup> (IDLH) stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia i zdrowia pracowników, jeżeli narażenie trwa około 30 min i nie są stosowane ochrony układu oddechowego. Dla cyjanowodoru wartość IDLH wyznaczono na poziomie 56 mg/m<sup>3</sup> (CHEMINFO 1999). Rozwój objawów zatrucia przy narażeniu ostrym na cyjanowodór lub cyjanki przebiega w 3 fazach: faza duszności i podniecenia, faza drgawek oraz faza porażenia.

Krótkotrwałe narażenie na małe stężenia cyjanowodoru lub cyjaneków (NaCN – 42,4 mg/m<sup>3</sup> lub HCN 20 ÷ 40 mg/m<sup>3</sup>) powoduje: zawroty głowy, nudności, wymioty, przyspieszenie oddechu, bóle głowy, senność, spadek ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszenie tętna oraz utratę świadomości (CHEMINFO 1999).

Cyjanowodór lub cyjanki w postaci roztworów i par działają silnie drażniąco na skórę i oczy. Może to być przyczyną martwicy skóry i ślepoty. Opisywano przypadki działania uczulającego cyjanku sodu na skórę (Bonsall 1984; Blanc i in. 1985; Singh i in. 1989).

Doustne przyjęcie cyjanowodoru lub cyjaneków powodowało poparzenie błony śluzowej: gardła, przełyku i żołądka, któremu towarzy-

szyl palący gorzki smak w ustach oraz drętwienie ust i krtani. Objawy zatrucia to: zaczerwienienie skóry i błon śluzowych, bóle głowy, zawroty głowy, halucynacje, spadek ciśnienia tętniczego krwi, nudności, wymioty i osłabienie. Przebieg zatrucia drogą pokarmową zależał od rodzaju treści pokarmowej. Średnią dawkę śmiertelną dla cyjaneków wyliczono na poziomie 1,52 mg/kg mc. (EPA 1987). Najmniejsza dawka śmiertelna po przyjęciu doustnym cyjaneków wynosiła 0,56 mg/kg mc. (Gettler, Baine 1938).

Charakter objawów występujących u ludzi przewlekłe narażonych na cyjanowodór lub cyjanki jest podobny do narażenia ostrego, różnica polega jedynie na intensywności tych objawów. Długotrwałe narażenie pracowników na cyjanek sodu o stężeniu powyżej 5 mg/m<sup>3</sup> było przyczyną przewlekłych stanów zapalnych skóry oraz podrażnienia błon śluzowych nosa łącznie z perforacją przegrody nosowej (CHEMINFO 1999). Narażenie na cyjanek sodu o stężeniach 7 ÷ 11 mg/m<sup>3</sup> przez 15 lat było przyczyną niedoczynności tarczycy (Drinker 1932).

Objawy zatrucia ostrego cyjankami u zwierząt są takie same jak u ludzi. U zatrutych zwierząt obserwowano: duszność, drgawki i asfiksję, niezależnie od drogi narażenia. Wartości median dawek śmiertelnych dla szczura po podaniu dożołądkowym zaliczają cyjanowodór i cyjanki do substancji bardzo toksycznych (tab. 6.). Istnieją różnice gatunkowe we wrażliwości zwierząt na działanie cyjaneków, co widać wyraźnie w wartościach LD<sub>50</sub> (znacznie mniejsze dla królików w porównaniu ze szczurami). Cyjanowodór i cyjanki podane do oka, jak i nanoszone na skórę, szybko wchłaniały się do organizmu

zwierząt w ilościach wystarczających do wystąpienia objawów działania toksycznego oraz padnięć zwierząt. Najmniejszą wartość  $LD_{50}$  po podaniu na skórę otrzymano dla cyjanowodoru. Cyjanek potasu po podaniu na skórę był najmniej toksyczny. Dawkę  $LD_{50}$  dla królików po podaniu cyjanku sodu do worka spojówkowego oka ustalono na poziomie 2,68 mg/kg mc., dla cyjanowodoru – 1,0 mg/kg mc., a dla cyjanków potasu – 3,2 mg/kg mc. (Ballantyne 1983a; 1983b; 1988). Cyjanek sodu w dawce 1,7 mg/kg mc. wywołał u królików alergiczne zapalenie skóry (Richardson, Gangolli 1992). Po podaniu dożylnym szczurom cyjanku sodu w dawce 4 mg/kg mc. obserwowano: uszkodzenie układu nerwowego, zaburzenia czynności serca i układu krążenia (Dodds i in. 1992). Cyjanek sodu wywołał leukodystrofię – zwyrodnienie istoty białej mózgu u kotów, którym podano związek dożylnie o stężeniu 0,2% (Funtana i in. 1984).

Z badań prowadzonych przez NTP (1993), w których cyjanek sodu podawano szczurom i myszom z wodą do picia przez 13 tygodni, ustalono wartość LOAEL na poziomie 12,5 mg/kg mc./dzień (za skutek działania toksycznego związku przyjęto jego wpływ na rozrodczość

oraz wartość NOAEL na poziomie 4,5 mg/kg mc./dzień (nie obserwowano żadnych skutków działania toksycznego cyjanku sodu). Na podstawie wartości NOAEL ustalono poziom minimalnego ryzyka (MRL) po podaniu *per os* – 0,05 mg/kg mc./dzień. Przy ustalaniu wartości MRL przyjęto współczynnik niepewności wynoszący 100 (10 – ekstrapolacja wyników badań ze zwierząt na ludzi, 10 – różnice we wrażliwości ludzi), (ATSDR 2006).

Brak jest danych na temat działania rakotwórczego cyjanowodoru lub cyjanków na zwierzęta oraz ludzi. Cyjanowodor działał mutagenie tylko na bakterie *Salmonella Typhimurium* szczepu TA100 bez aktywacji metabolicznej. Cyjanki (sodu, potasu i wapnia) nie wykazywały działania mutagennego oraz genotoksycznego w testach *in vitro* i *in vivo* (tab. 10.). W badaniach na chomikach stwierdzono działanie teratogenne cyjanku sodowego. Związek działał toksycznie zarówno na organizm matek ciężarnych, jak i powodował wzrost resorpcji płodów i występowania u potomstwa wad rozwojowych (Doherty i in. 1982).

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

### Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W Polsce od 2002 r. obowiązuje wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP) cyjanowodoru (HCN) i cyjanków: sodu – NaCN, potasu – KCN i wapnia –  $Ca(CN)_2$  (w przeliczeniu na  $CN^-$ ), która wynosi 5 mg/m<sup>3</sup> (rozporządzenie ministra ... 2014). Normatyw ten ustalono na podstawie wartości NOAEL wyznaczonej w badaniach ludzi zawodowo narażonych na cyjanowodor i cyjanki (Blanc i in. 1985; El Ghawabi i in. 1975; Radojicic 1973), biorąc jednocześnie pod

uwagę opisane w piśmiennictwie przypadki zatruc ostrych cyjanowodorem i cyjankami, które wskazywały na szybkie wchłanianie substancji do organizmu (skutki działania narządowego występują po kilku minutach od narażenia). Substancję oznakowano symbolem Sk – substancja wchłania się przez skórę (Skowroń 2003).

Zestawienie wartości normatywów higienicznych ustalonych dla cyjanowodoru i cyjanków sodu, potasu i wapnia w różnych państwach przedstawiono w tabeli 11.

**Tabela 11.**  
**Wartości normatywów higienicznych ustalonych dla cyjanowodoru (HCN) i cyjanków: sodu – NaCN, potasu – KCN i wapnia – Ca(CN)<sub>2</sub> w różnych państwach (ACGIH 2014 ; 2014; DFG 2013; IFA 2015; rozporządzenie ministra .... 2014; SCOEL 2010; SUVA 2015)**

Państwo/organizacja/institucja (rok): związek	NDS	NDSch	NDSP	Uwagi	
	mg/m <sup>3</sup> (ppm)			wchłanianie przez skórę	pozostałe uwagi
Australia: HCN, cyjanki	– 5	–	11 (10) –		
Austria: HCN, cyjanki – frakcja wdychalna aerozolu	11 (10) 5	44 (40) 20	– –		–
Belgia (2002): HCN, cyjanki: KCN, NaCN, Ca(CN) <sub>2</sub> (jako CN)	– –	5 (4,7) 5	–	Skin	
Chiny: HCN	–	–	1		
Dania (2007): HCN, cyjanki (jako CN)	5 (5) 5	10 (10) 5	– –		
Finlandia (2009): HCN Ca(CN) <sub>2</sub> (jako CN)	– 1	11(10) 5 <sup>a</sup>	–		
Francja (2012): HCN	2 (2)	10 (10)	–		
Hiszpania (2011): HCN, cyjanki: KCN, NaCN, Ca(CN) <sub>2</sub> (jako CN)	– –	5,3 (4,7) 5	– –	skin Skin	
Holandia: HCN	1	10	–		–
Irlandia (2002): HCN: cyjanki (jako CN)	– 5	10 (10) <sup>a</sup> –	– –	H	
Japonia: HCN, cyjanki: KCN, NaCN (jako CN)	5,2 (5) 5	– –	– 5		
Kanada – Ontario: HCN, cyjanki: KCN, NaCN, Ca(CN) <sub>2</sub> (jako CN)	– –	– –	5,2 (4,7) 5		
Kanada – Quebec: HCN	–	–	11 (10)		
Korea Płd.: HCN, KCN, NaCN	– 5 3	– – 5	5 (4,7) – –		
Łotwa: HCN	0,3	–	–		
Niemcy (2013): HCN, cyjanki – frakcja wdychalna aerozolu (jako CN), KCN – frakcja wdychalna, NaCN – frakcja wdychalna	2,1 (1,9) 2 5 3,8	4,2 (3,8) <sup>b</sup> 2 <sup>a</sup> 5 <sup>a</sup> 3,8 <sup>a</sup>	– – – –	H H H H	C C C C
Polska (2002): HCN i cyjanki: KCN, NaCN, Ca(CN) <sub>2</sub> (jako CN)	–	–	5	Sk	

cd. tab. 11.

Państwo/organizacja/institucja (rok): związek	NDS	NDSch	NDSP	Uwagi	
	mg/m <sup>3</sup> (ppm)			wchłanianie przez skórę	pozostałe uwagi
Singapur:					
HCN,	–	5 (4,7)	–		
cyjanki – KCN (jako CN)	–	5	–		
Szwajcaria (2014):					
HCN,	2,1 (1,9)	4,2 (3,8)	–	H	O <sup>L</sup> R <sub>F3</sub> SS <sub>C</sub>
cyjanki – frakcja wdychalna aerozolu,	2	2	–	H	O <sup>L</sup>
KCN – frakcja wdychalna,	5	5	–	H	O <sup>L</sup> R <sub>F3</sub> SS <sub>C</sub>
NaCN – frakcja wdychalna	3,8	3,8	–	H	O <sup>L</sup> R <sub>F3</sub> SS <sub>C</sub>
Szwecja (2005):					
HCN i cyjanki, jako CN	–	–	5	H	
UE, propozycja (2010)					
SCOEL/SUM/115:					
HCN, KCN, NaCN (jako CN)	1	5	–	Sk	
Projekt 4. wykazu wartości wskaźnikowych, opinia Doc. 1993/14 przyjęta przez Komitet ACSH na posiedzeniu 27/11/2014					
USA – ACGIH (1994):					
HCN (jako CN),	–	–	5 (4,7)	Skin	
cyjanki: KCN, NaCN, Ca(CN) <sub>2</sub> (jako CN)	–	–	5	Skin	
USA – OSHA:					
HCN,	11 (10)	–	–	Skin	
cyjanki: KCN, NaCN, Ca(CN) <sub>2</sub> (jako CN)	5	–	–	Skin	
USA – NIOSH:					
HCN (jako CN),	–	5 (4,7) <sup>a</sup>	–	Skin	
cyjanki: KCN, NaCN, Ca(CN) <sub>2</sub> (jako CN)	–	–	5 (4,7) <sup>b</sup>	–	
Węgry:					
HCN,	11	44	–		
cyjanki	5	20	–		
Wielka Brytania (2011):					
HCN,	–	11 (10)	–	Sk	
cyjanki	5	–	–	Sk	

Objaśnienia:

H, Sk, Skin – wchłanianie przez skórę.

O<sup>L</sup> – substancja ototoksyczna, zwiększa szkodliwe działanie hałasu.C, SS<sub>C</sub> – nie ma powodu, aby obawiać się uszkodzenia zarodka lub płodu przy utrzymywaniu stężeń poniżej wartości normatywnych higienicznych.R<sub>F3</sub> – substancja działająca szkodliwie na płodność, kat. 3.<sup>a</sup> – 15 min.<sup>b</sup> – 10 min.

Ekspert SCOEL zaproponowali w 2010 r. wartość dopuszczalnego stężenia OEL cyjanowodoru i cyjanków na poziomie 1 mg/m<sup>3</sup> (w przeliczeniu na CN<sup>-</sup>), a stężenia chwilowego STEL na poziomie 5 mg/m<sup>3</sup>. Podstawą do ustalenia wartości OEL (średnia ważona dla 8 h pracy) było badanie epidemiologiczne *El Ghawabi* i in. z 1975 r., w którym u pracowników galwanizerni narażonych zawodowo na CN<sup>-</sup> o stężeniach 4,7 ÷ 13,9 mg/m<sup>3</sup> obserwowano

zwiększoną częstotliwość występowania: bólów głowy, uczucia osłabienia, podrażnienia gardła, wymiotów, duszności, łzawienia, ślinotoku, zmian w odczuwaniu smaku i zapachu, zaburzeń akomodacji oka i psychoz, a także wzrost liczby przypadków powiększenia tarczycy. Ekspert SCOEL podkreślili, że nie ma możliwości ustalenia zależności obserwowanych u ludzi skutków działania cyjanku od wielkości stężenia/dawki. W SCOEL stężenie 4,7 mg/m<sup>3</sup>

cyjanku przyjęto za wartość LOAEL. Ze względu na skutki obserwowane wśród narażonych populacji pracowników na cyjanki o tym stężeniu i braku zależności dawka-odpowiedź w badaniu *El Ghawabi* i in. (1975) przyjęto współczynnik 5 do ekstrapolacji z wartości LOAEL do wartości NOAEL. Wartość OEL zaproponowano na poziomie 1 mg/m<sup>3</sup>. Podkreślono, że ze względu na poważne skutki narażenia ostrego na cyjanowódor i cyjanki, w tym skutki śmiertelne, a także stosunkowo strome nachylenie zależności dawka-skutek, należy zapobiegać występowaniu pikowych stężeń tych substancji. Wartość dopuszczalnego stężenia 15-minutowego (STEL) zaproponowano na poziomie 5 mg/m<sup>3</sup>. Ponieważ, zarówno w przypadku narażenia na cyjanowódor, jak i na cyjanki potasu i sodu, czynnikiem przyczynowym działania toksycznego są jony cyjankowe, ustalone wartości dotyczą zarówno narażenia na pojedyncze wymienione substancje, jak i na ich mieszaniny. Zaproponowano, że ze względu na szybkie wchłanianie przez skórę cyjanowodoru i anionów cyjankowych z roztworów wodnych, oznakowanie tych substancji jako wchłaniających się przez skórę (skin), (SCOEL 2010).

W ACGIH w 1994 r. przyjęto wartość dopuszczalnego stężenia pułapowego STEL(C) dla cyjanowodoru i cyjanków na poziomie 5 mg/m<sup>3</sup> (jako CN<sup>-</sup>). W uzasadnieniu podano, że ustalona wartość normatywu powinna chronić pracowników przed skutkami ostrego działania cyjanowodoru i cyjanków (za skutki krytyczne uznano: podrażnienie górnych dróg oddechowych, bóle głowy, nudności), a jednocześnie powinna zabezpieczyć przed skutkami przewlekłego narażenia (powiększenie tarczycy). Ze względu na szybkie wchłanianie przez skórę cyjanowódor i cyjanki oznakowano „skin” – wchłanianie przez błony śluzowe, oczy i skórę może odgrywać znaczącą rolę w narażeniu (ACGIH 2014).

W Niemczech wartość dopuszczalnego stężenia (MAK) cyjanowodoru ustalono na poziomie 2,1 mg/m<sup>3</sup>, a dla cyjanków (frakcji wdychalnej aerozolu w przeliczeniu na CN<sup>-</sup>) na poziomie 2 mg/m<sup>3</sup>. Oddzielne wartości wskazano dla frakcji

wdychalnej aerozolu cyjanku potasu i sodu (odpowiednio 5 i 3,8 mg/m<sup>3</sup>), które wynikają wyłącznie z przeliczenia anionu CN<sup>-</sup> na masę całej cząsteczki. Dopuszczalne stężenie chwilowe (stężenie, które nie może być przekroczone częściej niż 4 razy po 15 min w ciągu zmiany roboczej, z godziną przerwą) ustalono na poziomie 4,2 mg/m<sup>3</sup> dla cyjanowodoru oraz 2 mg/m<sup>3</sup> dla cyjanków (w przeliczeniu na CN<sup>-</sup>), wskazując w obu przypadkach na działanie narządowe substancji i możliwość wchłaniania przez skórę (DFG 2015).

Analogiczne normatywy jak w Niemczech zostały przyjęte w Szwajcarii. Za skutki krytyczne uznano działanie cyjanowodoru i cyjanków na: ośrodkowy układ nerwowy, powiększenie tarczycy oraz wpływ na płodność. Zastosowane oznakowania wskazują na: wchłanianie cyjanowodoru i cyjanków przez skórę, działanie ototoksyczne w przypadku jednoczesnego narażenia na hałas, a w przypadku cyjanowodoru i cyjanków sodu oraz potasu także na możliwość szkodliwego działania na płodność (SUVA 2015).

W Duńskim Komitecie DECOS (2002) na podstawie ostrych i przewlekłych skutków działania cyjanków na organizm człowieka i zwierząt doświadczalnych zalecono dla cyjanowodoru i cyjanków (sodu i potasu) wartość dopuszczalną dla 8-godzinnej narażenia na poziomie 1 mg/m<sup>3</sup> oraz wartość pułapową 10 mg/m<sup>3</sup>. U ludzi w warunkach narażenia ostrego niewielkie skutki działania cyjanków występują wówczas, gdy stężenia wynoszą 20 ÷ 40 mg/m<sup>3</sup>, natomiast stężenie 120 mg/m<sup>3</sup> może być śmiertelne. Zgon poprzedza śpiączka spowodowana niewydolnością oddechową lub zatrzymaniem akcji serca, które są bezpośrednim wynikiem zahamowania aktywności oksydazy cytochromu c. U zwierząt doświadczalnych, które były narażane na śmiertelne stężenia cyjanków, obserwowano różne zmiany: w układzie oddechowym i sercowo-naczyniowym oraz neurologiczne. Skutki narażenia zwierząt były porównywalne do obserwowanych u ludzi, jednak istniejące dane nie pozwalają na utworzenie zależności dawka-odpowiedź.

Według Komitetu istniejące dane o ostrym narażeniu ludzi na cyjanki wskazują, że najbardziej czułym skutkiem ich działania jest zgon. Nachylenie krzywej zależności dawka-odpowiedź i nasilenie ostrych skutków narażenia ludzi na cyjanki sugerują, że należy zachować największą ostrożność, aby zapobiec przekroczeniu pewnego poziomu narażenia, nawet przez krótki czas. W DECOS zaproponowano więc ustalenie wartości pułapowej na podstawie skutków ostrego narażenia na cyjanowodór. Zaczynając od wartości LOAEL ( $20 \text{ mg/m}^3$ ) oraz, ze względu na poważne dla zdrowia skutki ostrego narażenia ludzi na cyjanki, Komitet przyjął współczynnik 2 wystarczający do ekstrapolacji z wartości LOAEL do poziomu bez żadnego działania szkodliwego (NOAEL) i zaproponował dla cyjanowodoru wartość pułapową na poziomie  $10 \text{ mg/m}^3$  (9 ppm). Ustalenie wartości pułapowej jest ponadto uzasadnione tym, że przeżycie ostrego narażenia na cyjanowodór może być przyczyną nieodwracalnego uszkodzenia mózgu. Ze względu na porównywalność toksyczności ostrej cyjanowodoru oraz cyjanków (sodu i potasu), w odniesieniu do anionu cyjanku, Komitet ustanowił wartość pułapową  $10 \text{ mg/m}^3$  jako  $\text{CN}^-$  dla dowolnej kombinacji tych trzech związków. W badaniach epidemiologicznych, w których stężenie cyjanku w powietrzu na stanowiskach pracy wahało się w zakresie  $4,7 \div 13,9 \text{ mg/m}^3$  ( $4,2 \div 12,4 \text{ ppm}$ ), obserwowano następujące skutki powtarzającego narażenia pracowników na cyjanki: bóle i zawroty głowy, osłabienie, zmiany w odczuwaniu smaku i zapachu, podrażnienie gardła, wymioty, duszność, wysiłkową, łzawienie, ból zmostkowy, ślinotok, zaburzenia akomodacji oraz psychozy. Ponadto, u pracowników narażonych na cyjanki obserwowano powiększenie tarczycy, które prowadziło do powstania wola. W krótkotrwałych badaniach na zwierzętach doświadczalnych, wpływ narażenia na: zachowanie, ośrodkowy układ nerwowy i męskie narządy rozrodcze,

obserwowano już po najmniejszych stosowanych dawkach cyjanków, wynoszących odpowiednio:  $0,4 \text{ mg KCN/kg mc./dzień}$ ,  $0,5 \text{ NaCN/kg mc./dzień}$  oraz  $3 \text{ mg NaCN/kg mc./dzień}$ . W jedynym długoterminowym badaniu na szczurach, cyjanowodór w dawce około  $3,5 \text{ mg/kg mc./dzień}$  nie wykazywał działania szkodliwego na organizmy zwierząt. Komitet DECOS uznał dane z badań na zwierzętach za niewystarczające, aby mogły służyć za podstawę do ustalenia wartości dopuszczalnej na podstawie skutku zdrowotnego narażenia długotrwałego. Według Komitetu najbardziej czułym skutkiem działania cyjanków na człowieka jest wpływ na tarczycę oraz rozwój wola. Za punkt wyjścia do ustalenia wartości dopuszczalnej dla długotrwałego narażenia na cyjanki przyjęto wartość LOAEL  $4,7 \text{ mg/m}^3$  (4,2 ppm). Ze względu na skutki, jakie obserwowano u pracowników narażonych długotrwale na cyjanki o tym stężeniu, tj.  $4,7 \text{ mg/m}^3$ , Komitet przyjął współczynnik 5 dla ekstrapolacji wartości LOAEL do wartości NOAEL i zalecił wartość OEL dla narażenia długotrwałego na cyjanki na poziomie  $1 \text{ mg/m}^3$  (0,9 ppm). Wartości OEL dla frakcji wdychalnej cyjanku sodu oraz cyjanku potasu będą wynosiły odpowiednio: 1,8 oraz  $2,4 \text{ mg/m}^3$ . Ze względu na porównywalność trzech związków w odniesieniu do anionu cyjanku, Komitet DECOS ustanowił wartości OEL dla 8 h narażenia na poziomie  $1 \text{ mg/m}^3 \text{ CN}^-$  dla cyjanowodoru oraz cyjanku sodu i cyjanku potasu.

### Podstawy proponowanej wartości NDS

Cyjanowodór – HCN – i cyjanki: sodu – NaCN, potasu – KCN i wapnia –  $\text{Ca}(\text{CN})_2$ , należą do substancji bardzo toksycznych. Substancje te działają drażniąco na błony śluzowe i skórę, chociaż nie zostały zaklasyfikowane jako drażniące, zgodnie z obowiązującym przepisami dotyczącymi klasyfikacji substancji chemicznych. Cyja-



nowodór i cyjanki (sodu, potasu i wapnia) dobrze wchłaniają się do organizmu przez: błony śluzowe oczu, drogi oddechowe, skórę i z przewodu pokarmowego. Opisane przypadki zatrucia ostrym cyjanowodorem lub cyjankami wskazują na duże niebezpieczeństwo i zagrożenie życia, gdyż związki te szybko wchłaniają się do organizmu, a skutki ich działania układowego występują po kilku minutach od narażenia.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach doświadczalnych, którym cyjanki podawano drogą pokarmową w warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego, wykazano, że najbardziej czułymi narządami/układami na działanie cyjanków były: tarczycza, ośrodkowy układ nerwowy oraz narządy rozrodcze samców (Manzano i in. 2007; Soto-Blanco i in. 2002a; 2002b; NTP 1993; Jackson 1988).

Z wyników badań pracowników narażonych podprzewlekłe i przewlekłe na cyjanki drogą oddechową wynika, że objawy narażenia były związane ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym (ból głowy, osłabienie, zmiany w odczuwaniu smaku i zapachu) oraz uszkodzeniem tarczycy (powiększenie, zmiany w wychwycie jodu, we krwi zwiększone stężenie TSH oraz zmniejszenie stężenie hormonów tarczycy T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>), (Banerjee i in. 1997; Blanc i in. 1985; El Ghawabi i in. 1975). Na podstawie wyników innych badań można także sądzić, że przewlekłe narażenie na cyjanowodór w zakładzie hartowania metali było przyczyną zmniejszenia czynności płuc u przewlekłe narażonych pracowników (Chatgtopadhyay i in. 2000).

Przewlekłe narażenie pracowników na cyjanowodór lub cyjanki było przyczyną zmian w tarczycy. Na podstawie wyników badań prowadzonych przez: El Ghawabi i in. (1975) oraz Blanc i in. (1985), za wartość LOAEC przyjęto stężenie 4,7 mg/m<sup>3</sup>.

Do obliczenia wartości dopuszczalnego stężenia dla cyjanowodoru oraz cyjanków: sodu, potasu i wapnia, zastosowano następujące współczynniki niepewności:

$A = 2$  – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi (osoby z zaburzeniami metabolicznymi związanymi z metabolizmem cyjanków do tiocyjanianów są bardziej podatne na ich działanie toksyczne. Przypuszcza się, że: mała aktywność rodanazy, niedobór witaminy B<sub>12</sub>, niedobór jodu przy długotrwałym narażeniu na cyjanki może mieć znaczenie w etiologii chorób tarczycy),

$B = 1$  – różnice międzygatunkowe i droga podania (przewlekłe narażenie inhalacyjne pracowników),

$C = 1$  – przejście z narażenia krótkoterminowego do przewlekłego (narażenie przewlekłe pracowników),

$D = 2$  – współczynnik związany z zastosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL,

$E = 1$  – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych),

zatem wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla cyjanowodoru oraz dla cyjanków: sodu, potasu, wapnia, obliczono w miligramach na metr sześcienny, na podstawie wzoru:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \frac{\text{LOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{4,7 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = \\ &= \frac{4,7 \text{ mg/m}^3}{4} \approx 1,2 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Zaproponowano dla cyjanowodoru oraz dla cyjanków: sodu, potasu i wapnia, przyjęcie wartości NDS na poziomie 1 mg/m<sup>3</sup> (w przeliczeniu na CN<sup>-</sup>).

Szczególnie istotne jest to, że skutki przewlekłe działania cyjanowodoru i cyjanków wynikają z całkowicie innego mechanizmu niż skutki narażenia ostrego, które są związane przede wszystkim z działaniem hamującym układ enzymatyczny oksydazy cytochromowej c, co powoduje uniemożliwienie wykorzystania tlenu przez

komórki (histotoksyczne niedotlenienie). W związku z tym, zaproponowano wprowadzenie odstępstwa od podstawowej metodologii przyjętej przez Zespół Ekspertów i Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN oraz uznanie cyjanowodoru i cyjanków za szczególnie uzasadniony przypadek, w którym należy jednocześnie ustalić wartość NDS oraz wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP), ze względu na różne skutki krytyczne i mechanizmy działania tych substancji w warunkach narażenia ostrego i przewlekłego. Należy podkreślić, że wprowadzenie takiego odstępstwa jest dopuszczalne w szczególnie uzasadnionych przypadkach (Gromiec 2000). Takie podejście byłoby spójne z duńską propozycją Komitetu DECOS z 2002 r., według którego istniejące dane o ostrym narażeniu ludzi na cyjanki wskazują, że najbardziej czułym skutkiem ich działania jest zgon. Nachylenie krzywej zależności dawka-odpowiedź i nasilenie ostrych skutków narażenia ludzi na cyjanki sugerują, że należy zachować największą ostrożność, aby zapobiec przekroczeniu pewnego poziomu narażenia, nawet przez krótki czas.

Ustalona wartość NDS będzie zabezpieczała pracowników przed działaniem przewlekłym cyjanowodoru i cyjanków na tarczycę oraz przed zmianami w układzie nerwowym, podczas gdy wartość NDSP zabezpieczy pracowników przed

histotoksycznym niedotlenieniem komórek w przypadku wystąpienia krótkotrwałych stężeń pikowych. Ponieważ krótkoterminowe stężenia czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy mają rozkład logarytmiczno-normalny, najczęściej współczynnik przekroczenia wartości NDS przez wartość NDSP będzie miał wartość w granicach 2 ÷ 3. Natomiast współczynnik przekroczenia wartości NDS przez wartość NDSP będzie miał wartość do 2,35 dla 15 min oraz 5 w przypadku 0,5 min (Więcek 2000). Ze względu na możliwość ostrego działania cyjanowodoru w krótkim czasie jest uzasadnione przyjęcie współczynnika 5. Należy także podkreślić, że dotychczas stężenie 5 mg/m<sup>3</sup> było przyjęte w Polsce za wartość NDSP omawianych substancji, w związku z czym pozostawienie tej wartości dopuszczalnej nie zwiększy obciążeń pracodawców.

Nie ma podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia cyjanowodoru i cyjanków (sodu, potasu i wapnia) w materiale biologicznym (DSB).

Ze względu na szybkie wchłanianie przez skórę cyjanowodoru i anionów cyjankowych z roztworów wodnych, zaproponowano oznakowanie tych substancji wyrazem „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową).

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2014). TLVs and BEIs Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. ACGIH, Cincinnati OH.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2006). Toxicological profile for cyanide. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, Georgia, July 2006.

Aitken P.G., Braitman D.J. (1989). The effects of cyanide on neural and synaptic function in hippocampal slices. *Neurotoxicology* 10, 239–248.

Allen D.G., Smith G.L. (1985). Intracellular calcium in metabolically depleted ferret ventricular muscle during exposure to cyanide and its removal. *J. Physiol.* 269, 1–92.

Ansell M., Lewis F.A.S. (1970). A review of cyanide concentrations found in human organs: a survey of literature concerning cyanide metabolism, normal, non-fatal, and fatal body cyanide levels. *J. Forensic. Med.* 17, 148–155.

Ardelt B.K., Borowitz J.L., Isom G.E. (1989). Brain lipid peroxidation and antioxidant protectant mechanisms following acute cyanide intoxication. *Toxicology* 56, 147–154.

- Ballantyne B.* (1983a). The influence of exposure route and species on the acute lethal toxicity and tissue concentrations of cyanide. [W:] *Developments in the science and practice of toxicology*. [Red.] A.W. Hayes, R.C. Schnell, T.S. Miya T.S. New York, Elsevier Science Publishers 583–586.
- Ballantyne B.* (1983b). Acute systemic toxicity of cyanides by topical application to the eye. *J. Toxicol. Cutan. Ocular Toxicol.* 2, 119–129.
- Ballantyne B.* (1988). Toxicology and hazard evaluation of cyanide fumigation powders. *Clin. Toxicol.* 26(5/6), 325–335.
- Banerjee K.K., Bishayee A., Marimuthu P.* (1997). Evaluation of cyanide exposure and its effect on thyroid function of workers in a cable industry. *J. Occup. Environ. Med.* 39(3), 258–260.
- Bass N.H.* (1968). Pathogenesis of myelin lesions in experimental cyanide encephalopathy. *Neurology* 18, 167–177.
- Bhattacharya R., Kumar P., Sachan A.S.* (1994). Cyanide induced changes in dynamic pulmonary mechanic in rats. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 38(4), 281–284.
- Blanc, P., Hogan M., Mallin K., Hryhorczuk D., Hessl S., Bernard B.* (1985). Cyanide intoxication among silver-reclaiming workers. *J. Am. Med. Assoc.* 253, 367–371.
- Bonsall J.L.* (1984). Survival without sequelae following exposure to 500 mg/m<sup>3</sup> of hydrogen cyanide. *Hum. Toxicol.* 3, 57–60.
- Bosetti C., Negri E., Kolonel L., Ron E., Franceschi S., Preston-Martin S., MacTiernan A., Dal Maso L., Mark S.D., Mabuchi K., Jin F., Wingren G., Galanti M.R., Hallquist A., Glatte E., Lund E., Levi F., Linos D., La Vecchia C.* (2002). A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VII. Cruciferous and other vegetables (international). *Cancer Causes Control* 13(8), 765–775.
- Cassel G.E., Persson S.A., Stenstrom A.* (1994). Effects of cyanide in vitro and the activity of monoamine oxidase in striatal tissue from rat and pig. *Biochem. Pharmacol.* 47(3), 499–504.
- CESARS, Canadian Centre for Occupational Health and Safety (2000), (CD).
- Chatgtopadhyay B.P., Gangopadhyay P.K., Alam J.S.K.* (2000). Long term effect of cyanide fumes exposure on ventilatory pulmonary function among the workers of a metal tempering plant. *Biomedicine* 20(3), 207–218.
- Chance B., Erecinska M.* (1971). Flow flash kinetics of the cytochrome 3-oxygen reaction in coupled and uncoupled mitochondria using the liquid dye laser. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 143(2), 675–687.
- Chandra H., Gupta B.N., Bhargava S.K., Clerk S.H., Mahendra P.N.* (1980). Chronic cyanide exposure: a biochemical and industrial hygiene study. *J. Anal. Toxicol.* 4, 161–165.
- Chandra H., Gupta B.N., Mathur N.* (1988). Threshold limit value of cyanide: a reappraisal in Indian context. *Indian J. Environ. Protection* 8, 170–174.
- ChemIDplus (2015) [dostęp: czerwiec 2015; <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>].
- CHEMINFO, Canadian Centre for Occupational Health and Safety (1999), (CD).
- Curry S.C.* (1992). Hydrogen cyanide and inorganic cyanide salts. *Hazardous Materials Toxicology, Clinical Principles*, 698–710.
- Dahl A.R.* (1989). The cyanide-metabolising enzyme rhodanese in rat nasal respiratory and olfactory mucosa. *Toxicol. Lett.* 45, 199–205.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values (2013). Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report nr 49. Wiley Online Library, Bonn [<http://dx.doi.org/10.1002/9783527675128>].
- Dawes G.S., Duncan S.L.B., Levis B.V., Merlet K.L., Owen-Thomas J.B., Reeves J.T.* (1969). Cyanide stimulation of the systemic arterial chemoreceptors in foetal lambs. *J. Physiol.* 201, 117–128.
- de Flora S.* (1981). Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis* 2, 283–298.
- de Flora S.* i in. (1984). Mutagenicity testing with TA97 and TA102 of 30 DNA-damaging compounds, negative with other *Salmonella* strains. *Mutat. Res.* 134, 159–165.
- Delange F., Ermans A.M.* (1971). Role of a dietary goitrogen in the etiology of endemic goiter on Idjwi Island. *Am. J. Clin. Nutr.* 24, 1354–1360.
- Dinca C., Pod L., Galetariu I.* (1972). Considerations on leukocytic oxidative enzyme changes in subjects exposed to the prolonged action of cyanhydric acid in industry. *Med. Int.* 24, 1385–1392.
- DiPalma J.R.* (1971). Noxious gases and vapours: I. Carbon monoxide, cyanides, methemoglobin, and sulfhemoglobin. [W:] *Drill's pharmacology in medicine*. New York, McGraw-Hill Book Co. 1189–1205.

- Dodds R.G., Penney D.G., Sutariya B.B. (1992). Cardiovascular, metabolic and neurologic effects of carbon monoxide and cyanide in rat. *Toxicol. Lett.* 61(2-3), 243–254.
- Doherty P.A., Ferm V.H., Smith R.P. (1982). Congenital malformations induced by infusion of sodium cyanide in the golden hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64, 456–464.
- Dreisbach R.H., Robertson W.O. (1995). *Vademecum zatruc.* Warszawa, PZWL 272–277.
- Drinker P. (1932) Hydrocyanic acid gas poisoning absorption through the skin. *J. Ind. Hyg.* 14(1), 1–2.
- Dutch expert committee on occupational standards, a committee of the Health Council of the Netherlands (2002). Hydrogen cyanide, sodium cyanide, and potassium cyanide. Health-based recommended occupational exposure limits. The Hague 29, nr 2002/15OSH.
- Dudley H.C., Sweeney T.R., Miller J.W. (1942). Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). II: Studies of effect of daily inhalation. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 24, 255–258.
- Dugard P.H. (1987). The absorption of cyanide through human skin in vitro from solutions of sodium cyanide and gaseous HCN. [W:] *Clinical and experimental toxicology cyanides* [Red.] B. Ballantyne, T. Marrs, T. Wright, Bristol.
- Dyrektywa Komisji (UE) 2017/164 z dnia 31.01.2017 r. ustanawiająca czwarty wykaz wskaźnikowych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego zgodnie z dyrektywą Rady 98/24/WE oraz zmieniająca dyrektywy Komisji 91/322/EWG, 2000/39/WE i 2009/161/UE. *Dz. Urz. UE L 27 z 1.02.2017*, 115.
- El Ghawabi S.H., Gaafar M.A., El-Saharti A.A., Ahmed S.H., Malash K.K., Fares R. (1975). Chronic cyanide exposure: a clinical, radioisotope, and laboratory study. *Br. J. Ind. Med.* 32, 215–219.
- ECETOC, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (2007). Cyanides of hydrogen, sodium and potassium, and acetone cyanohydrin (CAS nr 74-90-8, 143-33-9, 151-50-8 and 75-86-5). *JACC* nr 53, Brussels [dostęp: czerwiec 2015; <http://www.ecetoc.org/publications>].
- Encyclopaedia of occupational health and safety (1983). Vol. 1. Geneva, International Labour Office 575–576.
- EPA, Environmental Protection Agency (1987). Extremely hazardous substances list and threshold planning quantities: emergency planning and release notification requirements. *Federal Register* 52, 13378–13410.
- EPA, Environmental Protection Agency (2005) Guidelines for carcinogen risk assessment. Risk Assessment Forum, Washington, DC; EPA/630/P-03/001F [dostęp: czerwiec 2015; <http://www.epa.gov/iris/backgrd.html>].
- EPA, Environmental Protection Agency (2010). Toxicological review of hydrogen cyanide and cyanide salts. [W:] Support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). Washington DC, September.
- Ermans A.M., Delange F., Van der Velden M., Kintthaert J. (1972). Possible role of cyanide and thiocyanate in the etiology of endemic cretinism. *Adv. Exp. Med. Biol.* 30, 455–486.
- Farooqui M.Y.H., Ahmed A.E. (1982). Molecular interaction of acrylonitrile and potassium cyanide with rat blood. *Chem. Biol. Interact.* 38, 145–159.
- Fechter L.D., Chen G.D., Johnson D.L. (2002). Potentiation of noise-induced hearing loss by low concentrations of hydrogen cyanide in rats. *Toxicol. Sci.* 66(1), 131–138.
- Finck P.A. (1969) Postmortem distribution studies of cyanide: report of three cases. *Med. Ann. Dist. Columbia* 38, 357–358.
- Franchini K.G., Krieger E.M. (1993). Cardiovascular responses of conscious rats to carotid body chemoreceptor stimulation by intravenous KCN. *J. Auton. Nerv. Syst.* 42(1), 63–69.
- Friedman M.A., Staub J. (1976). Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and carcinogens as a potential simple mammalian assay for mutagenesis. *Mutat. Res.* 37, 67–76.
- Fukayama H., Nasu M., Murakami S., Sugawara M. (1992). Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol.* 127(6), 520–525.
- Funtana N., Song S.Y., Okeda R., Funata M., Higurashi F. (1984) A study of experimental cyanide encephalopathy in the acute phase-physiological and neuropathological correlation. *Acta Neuropathol.* 64(2), 99–107
- Garberg P., Akerblom E.-L., Bolcsfoldi G. (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat. Res.* 203, 155–176.
- GESTIS, International limit values (2015) [dostęp: czerwiec 2015 <http://limitvalue.ifa.dguv.de>].
- Gettler A.O., Baine J.O. (1938). The toxicology of cyanide. *Am. J. Med. Sci.* 182–198.

- Gibson Q.H., Greenwood C. (1963). Reactions of cytochrome oxidase of oxygen and carbon monoxide. *Biochem. J.* 86, 541–554.
- Goodman L.S. & Gilman A.G. (1985). *The pharmacological basis of therapeutics*. 7<sup>th</sup> ed. New York, Macmillan Publishing Co.
- Goodhart G.L. (1994). Patient treated with antidote kit and hyperbaric oxygen survives cyanide poisoning. *South Med. J.* 87(8), 814–816.
- Greer J.J., Carter J.E. (1995). Effects of cyanide on the neural mechanisms controlling breathing in the neonatal rat in vitro. *Neuro Toxicology* 16(2), 211–216.
- Gromiec J.P. (2000). Problemy związane z oceną zgodności warunków pracy z wartościami dopuszczalnymi dla stężenia pułapowego. *Medycyna Pracy* 50(2), 173–184.
- Hardy H. L., McK. Jeffries W., Wasserman M. M., Waddell W. R. (1950). Thiocyanate effect following industrial cyanide exposure. *N. Engl. J. Med.* 242, 968–972.
- Hartung R. (1982). Cyanides and nitriles. [W:] *Patty's industrial hygiene and toxicology*. [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. Vol IIC, 3<sup>rd</sup> ed. New York, John Wiley and Sons 4845–4900.
- Haymaker W., Ginzler A.M., Ferguson R.L. (1952). Residual neuropathological effects of cyanide poisoning: a study of the central nervous system of 23 dogs exposed to cyanide compounds. *The Military Surgeon* 3, 231–246.
- Hertting G.O., Kraupp E., Schnetz E., Wuketich S.T. (1960). Investigation about consequences of a chronic administration of acutely toxic doses of sodium cyanide to dogs. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 17, 27–43.
- Homan E.F. (1987). Reactions, processes, and materials with potential for cyanide exposure. [W:] *Clinical and experimental toxicology of cyanides*. [Red.] B. Ballantyne, T.C. Marrs. Bristol, IOP Publishing 1–21.
- Howard J.W., Hanzal R.F. (1955). Chronic toxicity for rats of food treated with hydrogen cyanide. *Agricultural and Food Chemistry* 3, 325–329.
- HSDB, Hazardous substances data bank (2015). National Library of Medicine. USA, Bethesda.
- Ibrahim M.Z., Briscoe P.B., Bayliss O.B., Adams C.W. (1963). The relationship between enzyme activity and neuroglia in the prodromal and demyelinating stages of cyanide encephalopathy in the rat. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 26, 479–486.
- IFA – databases on hazardous substances 2015 [dostęp: <http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-dnel-datenbank/index-2.jsp>].
- Imosemi I.O., Malomo A.O., Oladejo O.W. i in. (2005). Gross morphological studies on the effect of cyanide on the developing cerebellum of Wistar rat (*Rattus norvegicus*). *Afr. J. Med. Sci.* 34(1), 59–63.
- ICSC, International Chemical Safety Cards (2015). [dostęp: czerwiec 2015 r. <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/nengicsc.html>].
- Jackson L.C. (1988). Behavioral effects of chronic sublethal dietary cyanide in an animal model: implications for humans consuming cassava (*Manihot esculenta*). *Hum. Biol.* 60(4), 597–614.
- Johnson J.D., Isom G.E. (1985). The oxidative disposition of potassium cyanide in mice. *Toxicology* 37, 215–224.
- Juźwiak I., Pollak-Korkus B., Bugajska J., Menzel-Lipińska M., Goździk H., Suchowiak J., Pelc W., Kaplicka Z., Rybacka B., Pruszyńska Z., Gruszka A. (1979) Badania nad zagrożeniem zawodowym cyjanowodorem pracowników galwanizerni przemysłowych. *Pol. Tyg. Lek.* 34(9), 337–340.
- Kamalu B.P. (1993). Pathological changes in growing dogs fed on a balanced cassava (*Manihot esculenta crantz*) diet. *Br. J. Nutr.* 69(3), 921–934.
- Kanthasamy A.G., Borowitz J.L., Pavlakowicz G., Isom G.E. (1994). Dopaminergic neurotoxicity of cyanide: neurochemical, histological, and behavioral characterisation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 126(1), 156–163.
- Karube I., Matsunaga T., Nakahara T., Suzuki S. (1981) Preliminary screening of mutagens with a microbial sensor. *Anal. Chem.* 53, 1024–1026.
- Kolonel L., Hankin J.H., Wilkens L.R., Fukunaga F.H., Hinds M.W. (1990). An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer Causes Control* 1(3), 223–234.
- Kushi A., Matsumoto T., Yoshida D. (1983). Mutagen from gaseous phase of protein pyrolyzate. *Agric. Biol. Chem.* 47, 1979–1982.
- Landahl H.D., Herrmann R.G. (1950). Retention of vapours and gases in the human nose and lung. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 1, 36–45.
- Latha M.V., Borowitz J.L., Yim G.K.W., Kanthasamy A., Isom G.E. (1994) Plasma membrane hyperpolarization by cyanide in chromaffin cells: role potassium channels. *Arch. Toxicol.* 68, 370–374.

- Lessell S. (1971) Experimental cyanide optic neuropathy. *Arch. Ophthalmol.* 86, 194–204.
- Liebowitz D., Schwartz H. (1948) Cyanide poisoning: report of a case with recovery. *Am. J. Clin. Pathol.* 18, 965–970.
- Malomo A.O., Imosemi I.O., Osuagwu F.C., Oladejo O.W., U Akang E.E., Shokunbi M.T. (2004). Histomorphometric studies on the effect of cyanide consumption of the developing cerebellum of Wistar rat (*Rattus norvegicus*). *Wes. Afr. J. Med.* 23(4), 323–328.
- Manzano H., de Sousa A.B., Soto-Blanco B., Guerra J.L., Maiorka P.C., Górnica S.L. (2007). Effects of long-term cyanide ingestion by pigs. *Vet. Res. Commun.* 31(1), 93–104.
- Matijak-Schaper M., Alarie Y. (1982) Toxicity of carbon monoxide, hydrogen cyanide and low oxygen. *Journal of Combustion Toxicology* 9, 21–61.
- Matsumoto M., Inagaki M., Kiuchi Y., Izumi J., Yamazaki Y., Oguchi K. (1993) Role of calcium ions in dopamine release induced by sodium cyanide perfusion in rat striatum. *Neuropharmacol.* 23(1), 681–688.
- McNamara B.P. (1976) Estimates of the toxicity of hydrocyanic acid vapours in man. Edgewood Arsenal Technical Report EB-TR-76023, Dept. of the Army.
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1976). Criteria for a Recommended Standard – Occupational Exposure to Hydrogen Cyanide and Cyanide Salts. NIOSH Publ. nr 77-108, 1976. [W:] NIOSH, Criteria Documents NIOSH Publ. nr 97-106. Nat. Tech. Info. Service, Springfield, VA. [dostęp: czerwiec 2015; <http://www.cdc.gov/niosh/pdfs/77-108a.pdf>].
- NTP, National Toxicology Program (1993). Technical report on toxicity studies of sodium cyanide (CAS nr 143-33-9) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice, NIH publication 94-3386. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Health Service, National Institutes of Health.
- Okolie N.P., Osagie A.U. (1999). Liver and kidney lesions and associated enzyme changes induced in rabbits by chronic cyanide exposure. *Food Chem. Toxicol.* 37(7), 745–750.
- Okolie N.P., Osagie A.U. (2000). Differential effects of chronic cyanide intoxication on heart, lung and pancreatic tissues. *Food Chem. Toxicol.* 38(6), 543–548.
- Osgood C., Sterling D. (1991). Dichloroacetonitrile, a by-product of water chlorination, induces aneuploidy in *Drosophila*. *Mutation Research* 261, 85–91.
- Parke D.V. (1968) The biochemistry of foreign compounds. Oxford, Pergamon Press 96.
- Patel M.N., Yim G.K.W., Isom G.E. (1992a). Blockade of *N*-methyl-D-aspartate receptors prevents cyanide-induced neuronal injury in primary hippocampal cultures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 115, 124–129.
- Patel M.N., Yim G.K.W., Isom G.E. (1992b). Potentiation of cyanide neurotoxicity by blockade of ATP-sensitive potassium channels. *Brain Research* 593, 114–116.
- Patty's Industrial hygiene and toxicology (1981). 3<sup>rd</sup> ed., vol. 2b. New York, Wiley-Interscience 4845–4854.
- Persson S.A., Cassel G., Sellstrom A. (1985). Acute cyanide intoxication and central transmitter systems. *Fund. Appl. Toxicol.* 5, 5150–5159.
- Pettersen J.C., Cohen S.D. (1993). The effects of cyanide on brain mitochondrial cytochrome oxidase and respiratory activities. *J. Appl. Toxicol.* 13(1), 9–14.
- Philbrick D.J., Hopkins J.B., Hill D.C., Alexander J.C., Thomson R.G. (1979). Effects of prolonged cyanide and thiocyanate feeding in rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 5, 579–592.
- Purser D.A., Grimshaw P., Berrill K.R. (1984). Intoxication by cyanide in fires: a study in monkeys using polyacrylonitrile. *Arch. Environ. Health* 39, 394–400.
- Radajic B. (1973). Determining thiocyanate in urine of workers exposed to cyanides. *Arh. Hig. Rada* 24, 227–232.
- Richardson M.L., Gangolli S. (1992). The dictionary of substances and their effects. Vol. 7. London, Royal Society of Chemistry, 78–80.
- Rieders F. (1971). Noxious gases and vapours. I: Carbon monoxide, cyanides, methemoglobin, and sulfhemoglobin. [W:] Drill's pharmacology in medicine. [Red.] J.R. DePalma. 4<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill Book Company 1180–1205.
- Rosenberg N.L., Myer J.A., Martin W.R.W. (1989). Cyanide-induced parkinsonism clinical MRI and 6 fluorodopa Fd positron emission tomography pet studies. *Neurology* 39, 142–144.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. *Dz. Urz. UE* 2008 r., L 353/1 ze zm.

- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 6.06.2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2014 r., poz. 817 ze zm.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2015). National Institute for Occupational Safety and Health, Ohio, Cincinnati.
- Saincher I., Swirsky N., Tenenbein M.* (1994). Cyanide overdose: survival with fatal blood concentration without antidotal therapy. *J. Emerg. Med.* 12(4), 555–557.
- Salkowski A.A., Penney D.G.* (1994). Cyanide poisoning in animals and humans. *Veterinary and Human Toxicology* 36(5), 455–466.
- Sax, Lewis N.J., Lewis R.J.* (1996). Dangerous properties of industrial materials. 9<sup>th</sup> ed. New York, van Nostrand Reinhold, 2957–2958.
- Scientific Basis for Swedis Occupational Standards XXII (2001). Hydrogen cyanide, sodium cyanide and potassium cyanide. [Red.] J. Montelius. Criteria Group for Occupational Standards National Institute for Working Life S-112 79 Stockholm, Sweden.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for cyanide (HCN, KCN, NaCN), SCOEL/SUM/115, June 2010 [dostęp: czerwiec 2015 r.; <http://www.ser.nl/documents/72953.pdf>].
- Seńczuk W.* (1994). Toksykologia. Warszawa, PZWL 363–367.
- Singh B.M.* i in. (1989). The metabolic effects of fatal cyanide poisoning. *Postgrad. Med. J.* 65, 923–925.
- Skowroń J.* (2003). Cyjanowodór i cyjanki. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2(36), 53–92.
- Smith A.D.M., Duckett S., Waters A.H.* (1963). Neuropathological changes in chronic cyanide intoxication. *Nature* 200, 179–181.
- Smith R.P.* (1996). Toxic responses of the blood. The basic science of poisons. Casarrett & Doull's Toxicology 335–354.
- Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C., Nycum J.C.* (1969) Range-finding toxicity data: list VII. *Am. Ind Hyg. Assoc. J.* 30, 470–476.
- Snodgrass W.R.* (1996). Clinical toxicology. The basic science of poisons. Casarrett & Doull's Toxicology 969–986.
- Soto-Blanco B., Marioka P.C., Gorniak S.L.* (2002a). Effects of long-term low-dose cyanide administration to rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 53(1), 37–41.
- Soto-Blanco B., Maiorka P.C., Gorniak S.L.* (2002b). Neuropathologic study of long term cyanide administration to goats. *Food Chem. Toxicol.* 40(11), 1693–1698.
- Soto-Blanco B., Gorniak S.L.* (2003). Milk transfer of cyanide and thiocyanate. Cyanide exposure by lactation in goats. *Vet. Res.* 34, 213–220.
- Soto-Blanco B., Gorniak S.L.* (2004). Prenatal toxicity of cyanide in goats—a model for teratological studies in ruminants. *Theriogenology* 62(6), 1012–1026.
- Sousa A.B., Soto-Blanco B., Guerra J.L., Kimura E.T., Gorniak S.L.* (2002). Does prolonged oral exposure to cyanide promote hepatotoxicity and nephrotoxicity? *Toxicology* 174(2), 87–95.
- SUVA (2015) Arbeitsmedizin. SUVA Grenzwerte am Arbeitsplatz 2015, Luzern, Schweiz, 58, 83, 94.
- Tadic V.* (1992) The in vivo effects of cyanide and its antidotes on rat brain cytochrome oxidase activity. *Toxicology* 76(1), 9–7.
- Truong T., Baron-Dubourdieu D., Rougier Y., Guenel P.* (2010). Role of dietary iodine and cruciferous vegetables in thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Cancer Causes Control* 21(8), 1183–1192, DOI: 10.1007/s10552-010-9545-2.
- Uitti R.J., Rajput A.H., Ashenurst E.M., Rozdilsky B.* (1985) Cyanide-induced parkinsonism: a clinicopathologic report. *Neurology* 35, 921–925.
- Valade M.P.* (1952) Central nervous system lesions in chronic experimental poisoning with gaseous hydrocyanic acid. *Bull. Acad. Natl. Med.* 136, 225–180.
- Valenzuela R., Court J., Godoy J.* (1992) Delayed cyanide induced dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55(3), 198–199.
- van Buuren J.H., Zuurendonk P.F., van Gelder B.F., Muysers A.O.* (1972) Biochemical and biophysical studies on cytochrome aa3 V. Binding cyanide to cytochrome aa3. *Biochim. Biophys. Acta* 256(2), 243–257.
- Vander Laan W.P., Bissell A.* (1946) Effects of propylthiouracil and of potassium thiocyanate on the uptake of iodine by the thyroid gland in the rat. *Endocrinology* 39, 157–160.
- Vock E.H., Lutz W.K., Hormes P., Hoffmann H.D., Vamvakas S.* (1998). Discrimination between genotoxicity and cytotoxicity in the induction of DNA double-strand breaks in cells treated with etoposide, melphalan, cisplatin, potassium cyanide, Triton X-100, and gamma-irradiation. *Mutat. Res.* 413, 83–94.
- Walton D.C., Whitterspoon M.G.* (1926). Skin absorption of certain gases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 26, 315–324.

Way J.L. (1984). Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 24, 451–481.

Więcek E. (2000). Podstawy oceny środowiska pracy z wykorzystaniem wartości krótkoterminowych najwyższych dopuszczalnych stężeń chwilowych i najwyższych dopuszczalnych stężeń pułapowych. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 4(26), 5–21.

Yamamoto K., Yamamoto Y., Hattori H., Samori T. (1982). Effects of routes of administration on the cyanide concentration distribution in the various organs of cyanide-intoxicated rats. *Tohoku J. Exp. Med.* 137, 73–78.

Zdrojewicz Z., Łasisz B., Gruszka S. (1985). Funkcja tarczycy u osób narażonych na działanie cyjanowodoru. *Wiadomości Lekarskie* 38(19), 1351–1356.



# ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH i OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA CYJANOWODÓR I CYJANKI

lek. med. BOŻENA NOWAKOWSKA

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

## **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i tarczycę oraz badanie: laryngologiczne, neurologiczne i okulistyczne.

Badania pomocnicze: TSH, EKG i RTG płuc oraz morfologia krwi.

## **Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i tarczycę.

Badanie pomocnicze: badanie laryngologiczne, neurologiczne i okulistyczne, w zależności od wskazań oraz TSH, EKG i RTG płuc w zależności od wskazań i morfologia krwi.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

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

## **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i tarczycę.

Badanie pomocnicze: laryngologiczne, neurologiczne i okulistyczne, TSH, EKG, RTG płuc oraz morfologia krwi.

## **Narządy (układy krytyczne)**

Narządami krytycznymi w narażeniu na cyjanowodór i cyjanki są:

- błona śluzowa dróg oddechowych
- spojówki
- skóra
- ośrodkowy układ nerwowy
- serce.

## **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na cyjanowodór i cyjanki są:

- przewlekłe przerostowe i zanikowe nieżyty błony śluzowej górnych dróg oddechowych
- przewlekły nieżyt oskrzeli
- przewlekłe zapalenie spojówek
- przewlekłe stany zapalne skóry
- niedoczynność tarczycy
- choroby ośrodkowego układu nerwowego
- przewlekłe choroby serca z zaburzeniami ukrwienia i rytmu
- zaburzenia wężu.

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.