

dr KRYSTYNA SITAREK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
ul. św. Teresy 8
90-950 Łódź

Karbendazym

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 10 mg/m³

NDSCh: –

Ft – substancja fototoksyczna

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.09.2000

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 27.06.2001

Karbendazym jest białym, krystalicznym proszkiem stosowanym jako środek grzybobójczy. Jest on również metabolitem takich fungicydów, jak benomyl czy tiofanat metylu. W Polsce są stosowane 42 preparaty, zawierające karbendazym. Karbendazym należy do związków nieklasyfikowanych na podstawie siły działania toksycznego w warunkach narażenia ostrego. Wartość LD₅₀ po jednorazowym podaniu do żołądka szczurów wynosi 6400 mg/kg. Karbendazym jest związkiem zaburzającym rozród zwierząt doświadczalnych; działa gonadotoksycznie po podaniu samcom szczura, indukuje ponadto wady wrodzone u szczurów narażanych w okresie organogenezy oraz powoduje wzrost śmiertelności wewnątrzmacicznej.

Karbendazym dobrze wchłania się z układu pokarmowego szczurów (80 ÷ 85% dawki ulega wchłonięciu), ale bardzo słabo wchłania się przez skórę. Związek ten nie kumuluje się w ustroju. Głównymi metabolitami karbendazymu wydalonymi z moczem szczurów są wodorosiarczan-2[(metoksykarbonylo)-amino]-1H-benzimidazol-5-ylo i kwas {2-[(metoksykarbo-nylo)-amino]-6-okso-1-tlenek-6H-benzimidazol-5-ilo}β-D-glikopiranozydouranowy. Karbendazym ulega szybko wydaleniowi z ustroju. W ciągu 72 h wydalą się z moczem i kałem około 98% dawki podanej szczurom *per os*. Przyjmuje się, że mechanizm działania toksycznego tego związku polega na uszkodzeniu mikrotubul, struktur odpowiedzialnych między innymi za transport wewnątrzkomórkowy czy też podział komórek. Na podstawie wyników, przeprowadzonych w latach 90. badań genotoksyczności, ujawniono, że karbendazym powoduje wzrost częstości mikrojąder w szpiku kostnym myszy oraz w limfocytach krwi obwodowej ludzi. Zwrócono uwagę na fakt, że wyniki te nie powinny być lekceważone mimo słabej rozpuszczalności karbendazymu w wodzie i małej jego biodostępności.

Na podstawie wyników badań rakotwórczości karbendazymu, przeprowadzonych na różnych szczepach myszy, wynika, że u myszy szczepów SPF-Swiss i szczepu CD-1 indukuje on raki i gruczolaki wątrobowokomórkowe. Natomiast u myszy szczepu NMRKf (SPF-71) nie ujawniono działania rakotwórczego po 96 tygodniach narażenia na ten związek. Jednakże myszy dwóch pierwszych szczepów charakteryzuje duża spontaniczna częstość

* Wartość normatywna karbendazymu obowiązuje zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodą oznaczania stężenia karbendazymu w powietrzu na stanowiskach pracy jest metoda zalecana przez jednostki badawczo-rozwojowe w dziedzinie medycyny pracy.

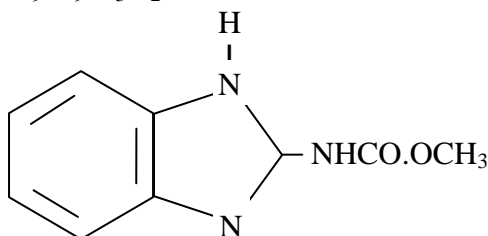
nowotworów wątroby i są one w związku z tym niewłaściwe do testowania substancji, mogących indukować nowotwory o tej lokalizacji. Wnioskowanie należy więc oprzeć na wynikach badania wykonywanego na myszach NMRKf (SPF 71) i uznać, że karbendazym nie jest czynnikiem rakotwórczym dla myszy. W piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego karbendazymu u ludzi.

W Polsce nie ustalono dotąd wartości NDS i NDSCh karbendazymu^{**}. Jedynie w ZSRR istniał normatyw NDSCh tego związku i wynosił on 0,1 mg/m³. Za podstawę proponowanej wartości NDS karbendazymu przyjęto fakt, iż związek ten jako metabolit benomylu powinien mieć wartość NDS na takim samym poziomie. Ustalone przez ACGIH oraz obowiązujące w większości państw wartości normatywne benomylu wynoszą 10 mg/m³, stąd dla karbendazymu proponuje się przyjęcie takiej samej wartości normatywu, tj. na poziomie 10 mg/m³. Ponieważ związek ten zaburza rozwój wewnątrzmaciczny należy go oznaczyć dodatkowo literami „Ft” – fetotoksyczny.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (RTECS 1999):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna wg CAS
- numer w rejestrze CAS
- nazwa chemiczna wg IUPAC
- synonimy:

methyl (1-H-benzimidazol-2-yl)carbamate
10605-21-7
methyl benzimidazole-2-ylcarbamate
Agrizim, Antibac MF, BAS-3460, Battal, Bavistan, Bengard, Bercema-Bitosen, Carbendazim, Carbendazime, Carbendazol, Carben VL, CTR 6669, Custos, Delsene, Derosal, Funaben, Garbenda, IPO-1250, Myco, Pillarstin, Preventol BCM, Spin, Stein, Stempor, Tricol, benzimidazol-2-ilo karbaminian metylu, metylobenzimidazolo-2-ilo i karbaminian.

Właściwości fizykochemiczne (WHO 1993):

- postać
 - masa cząsteczkowa
 - gęstość
 - temperatura topnienia
 - prężność par w temp. 20 °C
 - rozpuszczalność w wodzie
 - rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych:
- | | |
|---------------|------------------------|
| heksen | 0,5 mg/dm ³ |
| benzen | 36 mg/dm ³ |
| dichlorometan | 68 mg/dm ³ |
| chloroform | 100 mg/dm ³ |

^{**} patrz przypis na stronie 45.

etanol	300 mg/dm ³
aceton	300 mg/dm ³
dimetyloformamid	5 000 mg/dm ³ .

Klasyfikacja i znakowanie *** substancji zgodnie z klasyfikacją i znakowaniem wg Unii Europejskiej:

- numer indeksowy 613 – 048 – 00 – 8
- klasyfikacja substancji Muta. Kat.3, R40
Muta. – Kat.3. – substancja o możliwym działaniu mutagennym u człowieka
R40 – możliwe ryzyko powstania nieodwracalnych zmian w stanie zdrowia
- znakowanie substancji Xn, R:40, S:(2-) 36/37
Xn – substancja szkodliwa.

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

Karbendazym należy do syntetycznych środków grzybobójczych z grupy benzimidazolu. Jest on także metabolitem innych fungicydów, np. benomylu i tiofanatu metylu. Jest stosowany w postaci dyspersji wodnych, zawiesin wodnych i granulek zdyspergowanych w wodzie (WHO 1993).

W Polsce są używane 42 preparaty, zawierające karbendazym. Część z nich jest produkowana w Polsce (tab. 1), a część stanowią preparaty importowane.

W piśmiennictwie istnieją jedynie fragmentaryczne dane na temat wielkości stężeń karbendazymu w środowisku pracy. Ocenione w latach 1986-1989 stężenia karbendazymu w środowisku pracy dużych zakładów (Du Pont) wynosiły poniżej 0,3 mg/m³ (WHO 1993).

Tabela 1.

Produkowane w Polsce preparaty, zawierające karbendazym

Nazwa preparatu	Stężenie karbendazymu w preparacie, %	Producent
Funaben T	20	„Organika Sarzyna”, Nowa Sarzyna
Funaben 03 PA	3	„Organika Azot”, Jaworzno
Sarfun 500 S.C.	50	„Fregata”, Gdańsk
Sarfun T 65 DS.	20	„Organika Sarzyna”, Nowa Sarzyna
Sarfun T 450 FS	14	„Organika Sarzyna”, Nowa Sarzyna
Sarfun plus 37,5 WP	25	„Organika Sarzyna”, Nowa Sarzyna
Siarkol K 85 WP	5	„Organika Sarzyna”, Nowa Sarzyna
Siarkol K 1000 S.C.	8	„Organika Sarzyna”, Nowa Sarzyna
Siarkol K 500 S.C.	8	„Organika”, Wola Krzysztoporska
Tiowol K 500 S.C.	3	„Organika”, Wola Krzysztoporska
Oksaben 300 FS	20	„Organika”, Wola Krzysztoporska
Cukarb 350 S.C.	17,7	„Organika Azot”, Jaworzno
Sarbawit 530 EC	8	„Organika Sarzyna”, Nowa Sarzyna
Maść ogrodnicza P13 XX	0,3	„Delta”, Śrem
Balsam sadowniczy ochronny PA	0,5	„Varichem”, Huta Żabiowska

*** Karbendazym jest zamieszczony w wykazie substancji niebezpiecznych, stanowiącym załącznik do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 3 lipca 2002 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 129, poz. 1110). Jest sklasyfikowany jako produkt mutagenny kategorii 3 (produkt o możliwym działaniu mutagennym u człowieka) z przypisanym zwrotem, wskazującym zagrożenie – R68 (możliwe ryzyko powstania nieodwracalnych zmian w stanie zdrowia).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat ostrych zatruc karbendazymem u ludzi.

Zatrucia przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat zatruc przewlekłych karbendazymem u ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat badań epidemiologicznych ludzi narażonych na działanie karbendazymu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartość medialnych dawek śmiertelnych karbendazymu dla zwierząt przedstawiono w tabeli 2. Karbendazym należy do substancji nie klasyfikowanych na podstawie siły działania toksycznego w warunkach narażenia ostrego. Wartość LD₅₀ tego związku dla szczura po jednorazowym podaniu do żołądka wynosi 6400 mg/kg m.c. (RTECS 1999). Karbendazym podawany *per os* samcom szczura przez 2 tygodnie w dawkach dziennych: 200; 3400 i 5000 mg/kg/dzień wywiera działanie gonadotoksyczne, powodując zanik kanalików nasiennych w jądrach i brak plemników w najądrzach. Nanoszony na skórę królików na 6 h dziennie przez 10 kolejnych dni w dawce 2000 mg/kg powoduje jedynie miejscowe zmiany na skórze (ogniska martwicy w naskórku i nacieki z komórek wielojądrowych w skórze właściwej).

Tabela 2.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych karbendazymu dla zwierząt (RTECS 1999)

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Wartość LD ₅₀ , mg/kg
Szczur	dożołądkowo	6400
Mysz	dożołądkowo	7700
Królik	dożołądkowo	8160
Świnka morska	dożołądkowo	4150
Pies	dożołądkowo	> 2500
Szczur	dootrzewnowo	1720
Mysz	dootrzewnowo	1225
Szczur	na skórę	2000
Królik	na skórę	8500

Nie stwierdzono działania drażniącego karbendazymu w teście wykonanym na królikach, którym badaną substancję naniesiono na nieuszkodzoną skórę, a następnie oceniano

reakcję zwierząt po 4; 24; 48 i 72 h po aplikacji (WHO 1993). Techniczny karbendazym podany do oka królika nie wywierał działania drażniącego, natomiast podany do oka królika w formie 50-procentowej zawiesiny wywierał umiarkowane działanie drażniące (WHO 1993).

Nie ujawniono działania uczulającego karbendazymu u świnek morskich, kiedy w teście stosowano 75-procentową zawiesinę badanej substancji, formę techniczną preparatu lub też jego 50-procentową zawiesinę (WHO 1993).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badania toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej karbendazymu przedstawiono w tabeli 3. Karbendazym podawany szczurom *per os* przez 90 dni w dawkach: 16; 32 i 64 mg/kg wywiera działanie hepatotoksyczne po dwóch większych dawkach, o czym świadczą: wzrost stężenia bilirubiny w surowicy, wzrost aktywności transaminazy glutaminowo-pirogronowej oraz zmiany histopatologiczne. Dawkę 16 mg/kg uznano za wartość NOEL, jeśli chodzi o hepatotoksyczność karbendazymu (WHO 1993).

Tabela 3.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła karbendazymu u zwierząt (WHO 1993)

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Warunki narażenia, dawka/stężenia, czas narażenia	Skutek
Karbendazym podawany dożołądkowo			
Szczur (samice i samce)	po 10 zwierząt każdej płci w grupie	16; 32 i 64 mg/kg/dzień przez 90 dni	po 15 dniach narażenia liczba leukocytów i erytrocytów we krwi narażanych zwierząt była mniejsza niż u zwierząt w grupie kontrolnej. Natomiast po 30; 60 i 90 dniach nie stwierdzono różnic między wynikami z grupy kontrolnej a grupami narażanych zwierząt w zakresie liczby erytrocytów, podczas gdy liczba leukocytów była po 30 i 60 dniach mniejsza, a po 90 dniach narażenia nie różniła się od stwierdzonej w grupie kontrolnej. Stwierdzone różnice nie wykazywały jednak zależności od dawki karbendazymu. Aktywność cholinesterazy we krwi pełnej nie uległa zmianie pod wpływem karbendazymu. U samców, otrzymujących dawkę 64 mg/kg/dzień karbendazymu, wzrosła istotnie aktywność fosfatazy zasadowej. Poziom mocznika we krwi był niższy u samców z grup, otrzymujących dawki 32 i 64 mg/kg, po 90 dniach narażenia – zarówno u samic, jak i u samców wzrosło stężenie bilirubiny w surowicy zwierząt z tych grup, świadczące o uszkodzeniu komórek miąższowych i wzroście aktywności transaminazy glutaminowo-pirogronowej. W wątrobie stwierdzono, zależne od dawki, zmiany zapalne (nacieki z komórek zapalnych, aż do zmian zwyrodnieniowych). W nerkach zwierząt z grupy, otrzymującej najmniejszą dawkę karbendazymu, występowało rozszerzenie kanalików i obrzęk, natomiast w grupach narażanych na duże dawki występowały zmiany zwłóknieniowe i przekrwienie. Wzrost masy płuc był następstwem zmian zapalnych

cd. tabeli 3.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Warunki narażenia, dawka/stężenia, czas narażenia	Skutek
Karbendazym podawany w paszy			
Szczur (samice i samce)	po 16 zwierząt każdej płci w grupie	0; 100; 500 i 2500 mg/kg paszy przez 90 dni	nie stwierdzono objawów zatrucia u badanych szczurów ani też związanych z narażeniem zmian masy ciała, spożycia paszy, parametrów hematologicznych w porównaniu z wynikami z grupy kontrolnej. Ocenił się, że średnie, codzienne dawki karbendazymu, które pobierały zwierzęta z paszą, wynosiły 360 mg/kg na początku doświadczenia i 123 ÷ 152 mg/kg w dniu sekcji. Względna masa wątroby samic karmionych paszą, zawierającą 2500 mg karbendazymu/kg, była nieznacznie większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wyników badań histopatologicznych tkanek i narządów zwierząt narażonych nie stwierdzono zmian, wskazujących na toksyczne działanie karbendazymu
Szczur	36 samic i 36 samców w grupie	0; 100; 500 i 5000 mg/kg paszy przez 104 tygodnie oraz 2500 mg/kg przez 20 tygodni, a potem 10 000 mg/kg paszy do 104 tygodni	po roku liczebność zwierząt w grupach ograniczono do 30 samic i 30 samców. Po 6 zwierząt z grupy sekcjonowano i wykonano ocenę histopatologiczną narządów. Po zakończeniu narażenia ocenę mikroskopową poddano narządy wewnętrzne zwierząt z wszystkich grup. Po drugim roku doświadczenia przeżyło 50% samców i 39% samic z wszystkich grup. Obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała u samic i samców z grupy, otrzymującej dawkę 2500 mg/kg karbendazymu, i samic z grupy, otrzymującej dawkę 5000 mg/kg, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej; nie stwierdzono różnic w dziennym spożyciu paszy. Dawka dzienna karbendazymu, którą spożyły z paszą zwierzęta z grupy, otrzymującej 500 mg/kg, wynosiła 65 mg/kg na początku doświadczenia; 18 mg/kg w 1. roku i 15 mg/kg/dzień w 2. roku narażenia. Stwierdzono zmniejszenie liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu u samic w grupie, otrzymującej dawkę 2500 i 5000 mg/kg karbendazymu, od 9. ÷ 24. miesiąca narażenia i u samic w grupie, otrzymującej dawkę 2500 mg/kg, po 24 miesiącach narażenia. Względna masa wątroby samic z grupy, otrzymującej dawkę 2500 i 5000 mg/kg karbendazymu, była większa, ale było to następstwem zmniejszania masy ciała tych zwierząt. Nie stwierdzono zmian histopatologicznych w wątrobie samic, natomiast w gonadach i gruczole krokowym samców z grupy, otrzymującej dawkę 2500 mg/kg, występowały niewielkie ogniska martwicy. Przeżywalność zwierząt w całym okresie doświadczenia była podobna we wszystkich grupach; za wartość NOEL przyjęto dawkę 500 mg/kg karbendazymu w paszy

cd. tabeli 3.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Warunki narażenia, dawka/stężenia, czas narażenia	Skutek
Szczur Wistar	po 60 samic i 60 samców w grupie	0; 150; 300 i 2000 mg/kg paszy przez 2 lata. Po 1. tygodniu zamiast 2000 mg/kg podawano 5000 mg/kg, a po 2 tygodniach 10 000 mg/kg, aż do końca okresu narażenia	tkanki od 20 samic i 20 samców z grupy kontrolnej i z grupy narażanej na karbendazym o największym stężeniu przeznaczono do oceny histopatologicznej. Nie stwierdzono klinicznych objawów zatrucia ani różnic w spożyciu paszy w żadnej z grup zwierząt. Poczynając od 88. tygodnia narażenia do końca badań, masa ciała samic z grupy, otrzymującej dawkę 150 mg/kg karbendazymu, była mniejsza, a w grupie samic narażanych na karbendazym o największym stężeniu zmiany takie występowały już po 12. tygodniu narażenia. Mniejsze było stężenie hemoglobiny u samic z grupy, otrzymującej dawkę 10 000 mg/kg po 26., 52. i 103. tygodniu, a mniejsza niż w grupie kontrolnej wartość hematokrytu tylko po 103 tygodniach. Zmniejszona była aktywność transaminazy glutaminowo-szczawianowej w surowicy samców z grupy, otrzymującej największą dawkę karbendazymu, a u samic z tej grupy większa była aktywność transaminazy glutamino-pirogronianowej i mniejsze stężenie białka oraz większa względna masa wątroby. W badaniu histopatologicznym stwierdzono jedynie większą częstość zmian proliferacyjnych w tarczycy samic z grupy narażanej na karbendazym o największym stężeniu
Pies	po 4 samice i 4 samce w grupie	0; 100; 500 i 2500 mg/kg paszy, a po kilku dniach zamiast 2500 mg/kg zastosowano 1500 mg/kg; łączny okres narażenia 3 miesiące	nie stwierdzono skutków działania toksycznego karbendazymu. Największa dawka związku została zredukowana do 1500 mg/kg, gdyż zmalało spożycie paszy i masa ciała psów. U samic z grupy, otrzymującej dawki 500 i 1500 mg/kg, po 1., 2. i 3. miesiącu poziom cholesterolu we krwi był większy niż przed narażeniem i większy niż w grupie kontrolnej. Względna masa grasicy i gruczołu krokowego u psów, narażanych na dawki 100 i 500 mg karbendazymu/kg, była większa niż w grupie kontrolnej. Ocenie histopatologicznej poddano wątrobę, nerki i gonady samców z grup, otrzymujących dawki 100 i 500 mg/kg; nie stwierdzono w tych narządach istotnych zmian patologicznych
Pies	po 4 samice i 4 samce w grupie	0; 100; 300 i 1000 mg/kg paszy, a po 6 tyg. zamiast 1000 mg/kg zastosowano 2000 mg/kg i kontynuowano narażenie aż do 13 tyg.	nie stwierdzono istotnych zmian, wskazujących na toksyczne działanie karbendazymu, poza nieznacznym zmniejszeniem poziomu białka po 12 tygodniach u samców narażanych na dawki 2000 mg/kg w porównaniu z poziomem białka przed narażeniem oraz znaczną liczbę bakterii w moczu samic z tej samej grupy po 13 tygodniach narażenia. Nieznacznemu zmniejszeniu uległ także czas krzepnięcia u zwierząt obu płci z grupy, otrzymującej dawkę 2000 mg/kg, po 12 tygodniach narażenia oraz wzrosły względne masy wątroby, grasicy, a zmniejszeniu uległa względna masa serca w porównaniu z wynikami z grupy kontrolnej. Ostatecznie uznano, że karbendazym podawany psom w paszy o stężeniu 300 mg/kg i mniejszych przez 13 tygodni nie wywiera toksycznego działania na organizm zwierząt

cd. tabeli 3.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Warunki narażenia, dawka/stężenia, czas narażenia	Skutek
Pies	po 5 samic i 5 samców w grupie	0; 100; 200 i 500 mg/kg paszy przez 12 miesięcy	po roku wszystkie psy sekcjonowano, a tkanki poddano ocenie histopatologicznej. U psów samców z grupy, otrzymującej dawkę 500 mg/kg, stwierdzono wyższy poziom cholesterolu w surowicy po 9 miesiącach narażenia, a u samic po 1 i 2 miesiącach narażenia. Nie stwierdzono istotnych zmian, świadczących o toksycznym działaniu karbendazymu
Pies	po 4 samice i 4 samce w grupie	0; 100; 500 i 2500 mg/kg paszy przez 2 lata	średnia dzienna dawka karbendazymu w grupie 500 mg/kg paszy wynosiła $15 \div 20$ mg/kg m.c. Wyższy poziom cholesterolu, stężenia azotu mocznikowego i stężenia białka, oraz aktywność transaminazy glutaminowo-pirogronianowej występowały u zwierząt z grupy, otrzymującej dawkę 500 mg/kg. U 2 z 4 samców z grupy, otrzymującej dawkę 100 mg/kg, stwierdzono zmiany zanikowe w gonadach i brak plemników, mimo że nie obserwowano tego u zwierząt narażanych na karbendazym o większym stężeniu
Pies	po 4 samice i 4 samce w grupie	0; 150; 300 i 2000 mg/kg paszy przez 104 tygodnie. Po 33 tygodniach zamiast 2000 mg/kg rozpoczęto podawanie 5000 mg/kg paszy	w żadnej z grup nie odnotowano padnięć zwierząt poza 1 chorą samicą, z grupy narażanej na największą dawkę karbendazymu, którą poddano sekcji po 36 tygodniach. Zmniejszeniu uległa masa ciała samców z grupy, otrzymującej dawki 300 i 5000 mg/kg, a także samic z grupy, otrzymującej dawki 5000 mg/kg. U samców narażanych na karbendazym o największym stężeniu od 13. tygodnia narażenia do końca narażenia czas krzepnięcia uległ istotnemu skróceniu. Także nieznaczne skrócenie czasu krzepnięcia występowało u samic z tej samej grupy. Większa była aktywność fosfatazy zasadowej u zwierząt narażanych na największą dawkę karbendazymu. Bezwzględna masa wątroby i tarczycy oraz względna masa wątroby, tarczycy i przysadki mózgowej były większe w tych samych grupach. Zapalenie gruczołu krokowego stwierdzono u 3 z 4 samców w grupie, otrzymującej największą dawkę, a także u 1 z 4 w grupie kontrolnej. W tej samej grupie stwierdzono stany zapalne i zanik kanalików w jądrach. W podsumowaniu stwierdzono, że karbendazym o stężeniu 300 mg/kg paszy podawany przez 2 lata psom nie wywiera działania toksycznego

W badaniu, w którym karbendazym podawano szczurom w dawkach $100 \div 2500$ mg/kg paszy, stwierdzono, że 90-dniowe narażenie na dawkę 360 mg/kg m.c./dzień (przeliczono 2500 mg/kg paszy) powoduje niewielkiego stopnia wzrost względnej masy wątroby (WHO 1993).

Wzrost stężenia cholesterolu i fosfatazy zasadowej obserwowano w surowicy psów, którym karbendazym podawano w paszy przez rok w dawce 500 mg/kg, natomiast 200 mg/kg w doświadczeniu tym uznano za wartość NOEL dla psów (WHO 1993).

Przewlekłe narażenie szczurów na karbendazym podawany w paszy w dawkach $100 \div 10\ 000$ mg/kg paszy powodowało zmniejszenie wskaźników hematologicznych u samic i samców z grupy, otrzymującej dawkę 2500 mg/kg. U samców z tej grupy stwierdzono ponadto działanie gonadotoksyczne. Wyniki tego badania pozwalają przyjąć za wartość NOEL dawkę karbendazymu równą 500 mg/kg paszy (WHO 1993).

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Badania mutagenności i genotoksyczności karbendazymu wykonano, stosując różne modele doświadczalne zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Stwierdzono, że pozytywne wyniki przeprowadzonych dawniej badań były związane z obecnością mutagennych zanieczyszczeń karbendazymu. Zmiana technologii i uzyskanie znacznie lepiej oczyszczonego preparatu spowodowały, że ponownie wykonane badania nie potwierdzały wcześniejszych pozytywnych wyników. Ostatecznie uznano, że karbendazym należy do substancji, które nie wchodzi w reakcję z DNA, nie indukują mutacji punktowych ani też mutacji w komórkach płciowych *in vivo*, jak i *in vitro*. Należy jednak do substancji indukujących liczbowe aberracje chromosomowe w warunkach *in vivo* i *in vitro* (WHO 1993; *Vigreux* i in. 1998; *Matsuo* i in. 1999; *Sarrif* i in. 1994a).

Na podstawie wyników, wykonanych w latach 90. badań mutagenności i genotoksyczności karbendazymu, stwierdzono, że powoduje on wzrost częstości mikrojąder w szpiku kostnym myszy (*Sarrif* i in. 1994b). Stwierdzono ponadto wzrost częstości mikrojąder w limfocytach krwi ludzkiej w zależności od stężenia związku (*Van-Hummelen* i in. 1995). Autorzy zwracają uwagę, że mimo słabej rozpuszczalności karbendazymu w wodzie i w związku z tym małej jego biodostępności w warunkach *in vivo*, nie powinien być lekceważony wzrost częstości mikrojąder stwierdzony w badaniu *in vitro* (*Van-Hummelen* i in. 1995).

Działanie rakotwórcze u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego karbendazymu u ludzi.

Działanie rakotwórcze u zwierząt

Badania rakotwórczości karbendazymu przeprowadzono na kilku szczepach myszy, którym badaną substancję podawano w paszy (WHO 1993). Stwierdzono istotny, zależny od podanej dawki tego związku (zakres zastosowanych dawek $500 \div 7500$ mg/kg paszy), wzrost częstości raków wątrobowokomórkowych u samic myszy szczepu CD-1 i u samców tego szczepu. U myszy szczepu SPF-Swiss obserwowano, zależny od dawki (myszy otrzymywały karbendazym w dawkach $150 \div 1000$ mg/kg), wzrost częstości raków i gruczolaków wątrobowokomórkowych, a u samic tego szczepu wzrost częstości gruczolaków wątrobowokomórkowych.

Natomiast w badaniu rakotwórczości karbendazymu przeprowadzonym na myszach szczepu HOE NMRKf (SPF71) nie stwierdzono działania rakotwórczego po 96 tygodniach narażania na ten związek podawany w paszy w dawkach $50 \div 1000$ mg/kg. Należy jednak zaznaczyć, że u myszy szczepów CD-1 i SPF-Swiss występuje duża spontaniczna częstotliwość występowania nowotworów wątroby i zwierzęta te nie są właściwe do testowania rakotwórczości związków, mogących indukować nowotwory o tej lokalizacji.

Wnioskowanie o rakotwórczości należy więc oprzeć na wynikach badania przeprowadzonego na myszach szczepu HOE NMRKf (SPF 71) i uznać, że karbendazym nie jest czynnikiem rakotwórczym dla myszy. Dane, dotyczące badania rakotwórczości karbendazymu, przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Wyniki badania rakotwórczości karbendazymu u zwierząt laboratoryjnych (WHO 1993)

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt w grupie	Warunki narażenia	Skutki
Mysz CD-1	80 samców i 80 samic w grupie w wieku 6 ÷ 7 tygodni	0; 500; 1500 i 7500 mg/kg paszy przez 2 lata; największą dawkę dla samców po 66 tyg. zmniejszono do 3750 mg/kg; samice otrzymywały nadal 7500 mg/kg paszy	66 tygodni przeżyły 62 samce w grupie kontrolnej, a tylko 32 samce w grupie, otrzymującej dawkę 7500 mg/kg. Po 73. tygodniu sekcjonowano samce z grupy, otrzymującej największą dawkę karbendazymu, ze względu na znaczną śmiertelność (23 samce przeżyły). Po 104. tygodniu narażenia w grupie, otrzymującej dawkę 1500 mg/kg, przeżyło 9 samców, a w grupie kontrolnej – 18 samców. Wśród samic nie odnotowano większej śmiertelności. Stwierdzono istotny wzrost częstości raków wątrobowokomórkowych u samców z grupy 1500 mg/kg i u samic z wszystkich narażanych grup. Znaczna śmiertelność samców z wszystkich grup, w tym także w grupie kontrolnej, utrudnia interpretację wyników. Nie stwierdzono różnic w czasie latencji raków wątrobowokomórkowych między grupą kontrolną a grupami narażanymi (samce: grupa kontrolna 628 dni, 500 mg/kg – 671 dni, 1500 mg/kg – 628 dni; samice: grupa kontrolna 732 dni, 500 mg/kg – 706 dni, 1500 mg/kg – 689 dni, 7500 mg/kg – 653 dni)
Mysz SPF Swiss	100 samców w grupie i 100 samic w grupie	0; 150; 300 i 1000 mg/kg paszy przez 80 tyg.; po 4 tyg. największą dawkę zwiększono do 2000 mg/kg, a po 8 tyg. ponownie zwiększono do 5000 mg/kg paszy	do końca doświadczenia przeżyło 70% samców i 80% samic; wraz z dawką karbendazymu rosła częstość występowania raka wątrobowokomórkowego i gruczolaka wątrobowokomórkowego u zwierząt obu płci. U samców obydwie te rodzaje nowotworów występowały częściej razem, u samic natomiast częstsze były przypadki gruczolaka
Mysz HOE NMRKf (SPF 71)	100 ÷ 120 samców i samic w grupie	0; 50; 150; 300 i 1000 mg/kg paszy przez 96 tyg.; po 4 tyg. największą dawkę zwiększono do 2000 mg/kg, a po 8 tyg. do 5000 mg/kg paszy	częstość gruczolaków, raków, włókniakomięsaków oraz guzów nowotworowych wątroby była podobna w grupie kontrolnej i w grupie myszy narażanych na najwyższą dawkę karbendazymu. Całkowita liczba złośliwych i łagodnych guzów u samców i samic była porównywalna we wszystkich grupach myszy. Stwierdzono więc, że karbendazym nie jest rakotwórczy dla tego szczepu myszy

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Karbendazym należy do substancji upośledzających płodność samców szczura. Podawany *per os* przez 10 kolejnych dni samcom szczura w dawce 400 mg/kg zmniejsza płodność, a nawet prowadzi do trwałej niepłodności w następstwie atrofii kanalików nasiennych. U samic szczura, narażanych na ten związek, obserwowano wzrost śmiertelności wewnątrzmacicznej i wady wrodzone u potomstwa. Działanie embriotoksyczne stwierdzono, wówczas gdy zastosowane dawki nie były toksyczne dla samic ciężarnych.

Wyniki badań wpływu karbendazymu na rozród i rozwój potomstwa przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Wyniki badań wpływu karbendazymu na rozród i prenatalny rozwój zwierząt

Gatunek zwierząt	Dawka/stężenie	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Karbendazym podawany w paszy				
Samce i samice szczura ChR-CD	0; 100; 500; 5000 i 10 000 mg/kg paszy (narażano samce i samice)	badanie 3-pokoleniowe, w każdym pokoleniu uzyskiwano 2 mioty	odsetek samic płodnych, ciężarnych, wskaźniki śmiertelności i laktacji były podobne w grupach narażanych i w grupie kontrolnej. Masa ciała osesków we wszystkich pokoleniach uzyskanych od zwierząt narażanych na karbendazym o stężeniu 5000 i 10 000 mg/kg paszy była mniejsza niż w grupie kontrolnej	WHO 1993
Karbendazym podawany dożołądkowo				
Samce szczura Sprague-Dawley	400 mg/kg/dzień	przez 10 kolejnych dni przed kojarzeniem, a następnie przez 32 tygodnie od dnia skojarzenia	samce kojarzono od 3. dnia narażenia i kontynuowano kojarzenie przez 32 tyg. Samice nie były narażane. Wskaźnik płodności samców zmniejszył się w grupie kojarzonej w pierwszym tygodniu narażenia (10/24 samce były niepłodne w grupie narażanej). W grupie kojarzonych po 5 tyg. od zakończenia narażenia 16/24 samce były niepłodne, ale u 4 z nich niepłodność była przemijająca i ustąpiła w 5 ÷ 11 okresie kojarzeń, u 12 samców niepłodność miała charakter trwały i nie ustąpiła po 32 tyg. Ocena histopatologiczna gonad po 245 dniach od zakończenia narażenia ujawniła atrofię 85% kanalików nasiennych u samców, u których niepłodność oceniano jako trwałą. Mniej niż 2% kanalików tych zwierząt zawierało plemniki. Natomiast u samców, u których niepłodność miała charakter przemijający, badanie histopatologiczne ujawniło atrofię 13 ÷ 85% kanalików nasiennych	WHO 1993

cd. tabeli 5.

Gatunek zwierząt	Dawka/stężenie	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Samce i samice szczura	0; 50; 100; 200 i 400 mg/kg	od zakończenia okresu oseskowego przez okres dojrzewania, kojarzenia, ciąży i laktacji	<p>samice sekcjonowano 27 dni po porodzie, a samce w 104 ÷ 106 dniu od początku doświadczenia. Karbendazym nie powodował wzrostu śmiertelności, zaburzeń dojrzewania i rozwoju zwierząt pokolenia rodzicielskiego. U samców narażanych na dawki 200 i 400 mg/kg karbendazymu stwierdzono zmniejszenie liczby plemników i mniejszą przeżywalność ich potomstwa w okresie prenatalnym. Stwierdzono ponadto zmiany morfologii plemników, zmniejszenie ich ruchliwości oraz zaburzenia hormonalne i zmiany histopatologiczne gonad. Istotne zmniejszenie liczby plemników w ogonie najądrza występowało u samców z grup, otrzymujących dawkę 50 mg/kg i większą. U samic z grupy, otrzymującej dawkę 400 mg/kg karbendazymu, stwierdzono wzrost śmiertelności wewnątrzmacicznej. U kilku płodów samic z grupy, otrzymującej dawkę 100 i 200 mg/kg, występowały wady wrodzone, natomiast w grupach, otrzymujących dawki 200 i 400 mg/kg karbendazymu, mniejsza była wielkość miotów</p>	Gray i in. 1988
Karbendazym podawany dożołądkowo				
Samice i samce chomika Syryjskiego	0; 400 mg/kg	od zakończenia okresu oseskowego przez okres dojrzewania, kojarzenia, ciąży i laktacji	<p>zmniejszenie liczby plemników o około 21% w stosunku do wyników z grupy kontrolnej. U samców pokolenia F₁ z grupy, otrzymującej dawkę 400 mg/kg, stwierdzono zmniejszenie masy pęcherzyków nasiennych i liczby plemników w najądrzu</p>	Gray i in. 1990
Samce myszy	0; 250; 500 i 1000 mg/kg	przez 5 kolejnych dni	<p>masa ciała narażanych zwierząt nie różniła się od masy zwierząt z grupy kontrolnej, masa jąder u samców narażanych na największą dawkę była mniejsza w 7. i 24. dniu po zakończeniu narażenia, ale po 39 dniach różnic już nie stwierdzono</p>	WHO 1993

cd. tabeli 5.

Gatunek zwierząt	Dawka/stężenie	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Samice szczura Holtzman (ciężarne)	0; 100; 200; 400; 600 mg/kg/dzień	1 ÷ 8 dzień ciąży	nie stwierdzono toksycznego działania na organizm samic ciężarnych. Samice sekcjonowano w 11. lub 20. dniu ciąży. Podczas sekcji w 11. dniu ciąży stwierdzono zmniejszenie wymiarów zarodka, zmniejszenie liczby somitów i liczby zarodków na samicę w grupach, otrzymujących dawkę 200 mg/kg i większą. U potomstwa tych samic większa była również częstość wad kończyn i częstsze przypadki niezamknięcia cewy nerwowej. U samic sekcjonowanych w 20. dniu ciąży stwierdzono wzrost częstości resorpcji, zmniejszenie liczby żywych płodów w miotach, mniejszą masę ciała płodów i opóźnienie procesu kostnienia we wszystkich narażanych grupach. Wady rozwojowe stwierdzono w grupie, otrzymującej największą dawkę karbendazymu	Cummings i in. 1992
Samice (ciężarne) szczura CrI CDBR	0; 5; 10; 20; 90 mg/kg/dzień	od 7. do 16. dnia ciąży	u samic, otrzymujących największą dawkę, stwierdzono mniejszy przyrost masy ciała w czasie narażenia i do 22. dnia ciąży oraz istotnie mniejszą średnią liczbę płodów w miotach. Potomstwo samic z grup, otrzymujących dawki 20 i 90 mg/kg karbendazymu, miało mniejszą masę ciała, a u płodów z grupy, otrzymującej 90 mg/kg, występowały wady wrodzone (wodogłowie, mikroocze, bezocze, zniekształcenia łopatek, zrośnięcie kręgów oraz brak niektórych ośrodków kostnienia mostka, kości czaszki i dodatkowe żebra). Ustalono, że wartość NOEL dla matek wynosi 20 mg/kg, a dla płodów – 10 mg/kg/dzień	WHO 1993
Samice (ciężarne) szczura Sprague-Dawley	19,1 mg/kg/dzień	od 8. do 15. dnia ciąży	sekcje samic w 21. dniu ciąży; stwierdzono istotny statystycznie wzrost śmiertelności płodów, mniejszą masę ciała płodów oraz wady rozwojowe kośćca i narządów wewnętrznych	WHO 1993

cd. tabeli 5.

Gatunek zwierząt	Dawka/stężenie	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Samice (ciężarne) szczura Wistar	0; 20; 40 i 80 mg/kg/dzień	od 6. do 15. dnia ciąży	stwierdzono wzrost częstości martwych płodów i resorpcji u zwierząt narażanych (w grupie kontrolnej 29%, w grupach narażanych – 48; 64 i 73% odpowiednio). Nie stwierdzono wad wrodzonych. U samic, które urodziły potomstwo 3 ÷ 3,5-krotnie większa była śmiertelność młodych w grupach, które otrzymały dawki 40 i 80 mg/kg niż w grupie kontrolnej	<i>Jonardham</i> i in. 1984
Samice (ciężarne) królika	0; 40; 80 i 160 mg/kg/dzień	od 6. do 18. dnia ciąży	u samic sekcjonowanych stwierdzono wzrost śmiertelności wewnątrzmacicznej zarodków i płodów (0% w grupie kontrolnej, 15; 21 i 33,5% w grupach narażanych)	<i>Jonardham</i> i in. 1984
Samice (ciężarne) królika	0; 10; 20 i 125 mg/kg/dzień	od 7. do 19. dnia ciąży	u samic z grupy narażanej na dawkę 125 mg/kg stwierdzono mniejszy przyrost masy ciała w czasie ciąży, mniejszą liczbę żywych płodów w miocie w grupach, otrzymujących dawki 20 i 125 mg/kg karbendazyumu. U płodów z grupy narażanej na dawkę 125 mg/kg karbendazyumu występowały wady wrodzone kośćca (kręgow i żeber). Dawka NOEL dla matek wynosi 20 mg/kg, a dla płodów 10 mg/kg	WHO 1993

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Samcom szczura podano jednorazowo zgłębnikiem do żołądka karbendazym w glikolu etyleowym w dawce 12 mg/kg. Związek ten był znakowany węglem ¹⁴C. Na podstawie ilości wydalonego znacznika oceniono, że wchłonięciu uległo około 85% podanej dawki karbendazyumu (*Krechniak, Kłowska* 1986). W innym badaniu, w którym podano samcom i samicom szczura *per os* znakowany ¹⁴C karbendazym w oleju kukurydzianym, stwierdzono, że wchłonięciu uległo około 80% dawki i że wchłanianie nie zależało od wielkości narażenia (podawano 50 mg/kg lub 1000 mg/kg), (WHO 1993).

Rozmieszczanie

Oceniono rozmieszczanie ¹⁴C w tkankach szczurów, którym znakowany karbendazym podano jednorazowo do żołądka w dawce 12 mg/kg. Aktywność ¹⁴C po 1,5 h od podania badano w subkomórkowej frakcji wątroby. Największe względne stężenie niezmienionego karbendazyumu stwierdzono w mitochondriach, a metabolitów N-(5-hydroksy-14-benzimidazol-2-ilo)

karbaminian metylu – w cytosolu, natomiast 2-aminobenzimidazolu w mikrosomach (*Krechniak, Kłosowska* 1986).

W innym badaniu podano fenilo[U]¹⁴C-karbendazym, stosując różne warunki narażenia (I – jednorazowa dawka znakowanego związku 50 mg/kg *per os*; II – przez 14 dni podawano nieznakowany związek w dawce 50 mg/kg *per os*, a następnie jedną dawkę 50 mg/kg znakowanego; III – jednorazowa dawka znakowanego związku 1000 mg/kg *per os*). Zwierzęta sekcjonowano po 72 h od ostatniego podania. Największą, ale mniejszą aktywność niż 1% podanej, stwierdzono w wątrobie (WHO 1993). Karbendazym należy do związków, które nie ulegają kumulacji w ustroju.

Metabolizm

Metabolizm karbendazymu badano u szczurów, którym fenilo[U]¹⁴C-karbendazym podawano do żołądka jednorazowo w dawkach 50 i 1000 mg/kg lub po 14 dniach podawania nieznakowanego karbendazymu podano 50 mg/kg znakowanego ¹⁴C preparatu. U zwierząt, które otrzymywały tylko pojedyncze dawki, zbierano mocz 48-godzinny, a u zwierząt narażanych wielokrotnie zbierano mocz 14-dniowy.

Stwierdzono, że głównym metabolitem karbendazymu wydalonym z moczem szczurów po jednorazowym podaniu 50 mg/kg był 5-HBC-S^{****} (21 ÷ 43% podanej aktywności). Natomiast w pozostałych grupach zwierząt ¹⁴C wydalony w formie tego metabolitu stanowił około 5,5 ÷ 10% podanej aktywności, a głównym metabolitem był u nich 5,6-HOBC-tlenek-G^{*****}, w którym ¹⁴C stanowił 10 ÷ 19% podanej aktywności (WHO 1993).

W kale zwierząt narażanych na dużą dawkę niezmetylizowany związek stwierdzono w ilości 10 ÷ 15% podanej aktywności ¹⁴C (WHO 1993).

Myszom podano jednorazowo *per os* karbendazym w dawkach 3 lub 300 mg/kg. Identyfikację metabolitów przeprowadzono w próbkach moczu zbieranego przez 6 h po podaniu. Prawie wszystkie stwierdzone metabolity stanowiły połączenia z kwasem siarkowym, a działanie β-glukuronidazy i arylosulfatazy prowadziło do powstania 5-HBC, tj. *N*-(5-hydroksy-1H-benzimidazol-2-ilo) karbaminianu metylu (WHO 1993).

W moczu szczurów, którym podano dożylnie pojedynczą dawkę 12 mg/kg karbendazymu w postaci roztworu w glikolu etylenowym, stwierdzono po 12 h, że 94% aktywności ¹⁴C pochodzi od 5-HBC, 3% od 2-AB (2-aminobenzimidazol) i 3% od niezmienionej formy karbendazymu (*Krechniak, Kłosowska* 1986). Karbendazym jest metabolitem takich fungicydów, jak benomyl i tiofanat metylu.

Wydalanie

Karbendazym jest szybko wydalany z moczem i kałem. Po jednorazowym podaniu 50 lub 1000 mg/kg znakowanego karbendazymu lub 14-dniowym podawaniu nieznakowanego i jednorazowo 50 mg znakowanego związku stwierdzono po 72 h od podania około 98% aktywności ¹⁴C w moczach i kale. U szczurów, którym podano jednorazowo 50 mg/kg lub podawano 14 dni nieznakowany karbendazym i następnie 50 mg/kg znakowanego związku, wydalone z moczem radioaktywne metabolity stanowiły 62 ÷ 66% dawki i 54 ÷ 62% dawki odpowiednio u samców i samic. Natomiast po podaniu 1000 mg/kg około 41% dawki karbendazymu wydaliło się z moczem. Pozostałą aktywność ¹⁴C stwierdzono w kale (WHO 1993).

**** wodorosiarczan 2-[(metoksykarbonylo)-amino]-1H-benzimidazolo-5-ylo.

***** kwas {2-[(metoksykarbonylo)-amino]-6-okso-1-tlenek-6H-benzimidazol-5-ilo} β-D-glukopiranozydouronowy.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Na podstawie wyników badania mechanizmu działania toksycznego z zastosowaniem metod biochemicznych, wykazano, że pochodne benzimidazolu, do których należy karbendazym, uszkadzają mikrotubule. Mikrotubule są strukturami, występującymi w komórkach eukariotycznych, i są związane z licznymi takimi funkcjami komórki, jak transport wewnątrzkomórkowy czy podziały komórek. Mechanizm działania toksycznego pochodnych benzimidazolu został wykorzystany w praktyce, gdyż związki z tej grupy stosuje się jako leki przeciwnowotworowe lub służące do zwalczania robaczy. Postuluje się istnienie związku między reakcją karbendazymu z tubulinami a działaniem teratogennym (WHO 1993).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania łącznego karbendazymu.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia.

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

Istniejące wartości NDS

W Polsce nie ustalono dotąd wartości NDS i NDSCh karbendazymu w powietrzu środowiska pracy. W żadnym z państw ani organizacji, również nie ustalono normatywów higienicznych tej substancji w środowisku pracy. Normatyw higieniczny NDSCh tego związku w ZSRR wynosił $0,1 \text{ mg/m}^3$ (ACGIH 1999).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Przyjmuje się, że w ocenie skutków działania benomyly i karbendazymu nie ma istotnych różnic. W środowisku benomyl szybko ulega przemianie do karbendazymu (WHO 1993). W Stanach Zjednoczonych istnieje wartość NDS benomyly ustalona przez ACGIH, która wynosi 10 mg/m^3 , a przez OSHA – 15 mg/m^3 (dla pyłu całkowitego) lub 5 mg/m^3 (dla respirabilnej frakcji pyłu). Normatyw ustalony przez ACGIH ma oznakowanie A4, tzn. związek nieklasyfikowalny pod względem rakotwórczości dla ludzi ze względu na brak danych (ACGIH 1999).

W tabeli 6. przedstawiono wartości normatywne benomyly. Biorąc pod uwagę fakt, iż karbendazym jest metabolitem benomyly, proponuje się przyjęcie wartości NDS karbendazymu, wynoszącej 10 mg/m^3 , podobnie jak została ustalona wartość NDS benomyly.

Tabela 6.**Wartości normatywne benomylu**

Państwo/ organizacja/institucja	NDS, mg/m ³	NDSCh, mg/m ³	Piśmiennictwo
Australia	10		WHO 1993
Belgia	10		WHO 1993
Dania	5		WHO 1993
Finlandia	10	30	WHO 1993
Francja	10	–	WHO 1993
Szwajcaria	10	–	WHO 1993
Wlk. Brytania	10	15	WHO 1993
USA:			ACGIH 1999
– ACGIH	10 A4	–	
– OSHA	15 ^{a)}	–	
	5 ^{b)}		

a) – pył całkowity; b) – frakcja respirabilna

Bezpośrednie porównanie dawki karbendazymu wchłoniętej przez człowieka podczas 8-godzinnego dnia pracy przy założeniu: wartość NDS = 10 mg/m³; absorpcja substancji – 100%; objętość powietrza wdychanego w ciągu 8-godzinnego dnia pracy – 10 m³ i masa ciała pracownika – 70 kg. Po podstawieniu do wzoru otrzymujemy:

$$\text{dawka wchłonięta} = \frac{10 \text{ mg/m}^3 \cdot 10 \text{ m}^3}{70 \text{ kg}} = 1,4 \text{ mg/kg.}$$

Otrzymana dawka jest kilkakrotnie mniejsza od dawek NOAEL wyznaczonych dla zwierząt. Wartość NOEL w podprzewlekłym badaniu hepatotoksyczności wynosi dla szczurów 16 mg/kg po podaniu *per os*. Wartość NOEL dla ciężarnych samic szczura lub królika w badaniu teratogenności wynosi 20 mg/kg po podaniu *per os*, a wartość NOEL w przewlekłym badaniu na psach wynosi 200 mg/kg paszy (nie stwierdzono zmian aktywności enzymów ani wzrostu stężenia cholesterolu).

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na wątrobę, układ krwiotwórczy oraz morfologia krwi z rozmazem i badania czynności wątroby.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na wątrobę, układ krwiotwórczy w zależności od wskazań oraz morfologia krwi z rozmazem i badania czynności wątroby.

Częstotliwość badań okresowych: 2 ÷ 4 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na wątrobę i układ krwiotwórczy oraz morfologia krwi z rozmazem i badania czynności wątroby.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Wątroba, układ krwiotwórczy i płód.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe choroby wątroby, przewlekłe choroby układu krwiotwórczego oraz ciąża.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz, przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (1999) Guide to occupational exposure values. Cincinnati, ACGIH.

Cummings A.M. (1992) Developmental effects of methyl benzimidazolecarbamate following exposure during early pregnancy. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18 (2), 288-293.

Gray L.E. i in. (1988) The development of a protocol to assess reproductive effects of toxicants in the rat. *Reprod. Toxicol.* 23-4, 281-287.

Gray L.E. i in. (1990) Carbendazim-induced alterations of reproductive development and function in the rat and hamster. *Fundam. Appl. Toxicol.* 15(2), 281-297.

Janardham A., Sattur P.B., Sisodia P. (1984) Teratology of methyl benzimidazole carbamate in rats and rabbits. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 33(3), 257-263.

Krechniak J., Kłosowska B. (1986) The fate of ¹⁴C carbendazim in rat. *Xenobiotica*, 16(9), 809-815.

Matsuo F., Nakai M., Nasu T. (1999) The fungicide carbendazim induces meiotic micronuclei in the spermatids of the rat testis. *J. Vet. Med. Sci.*, Vol. 61, 5, 573-576.

Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21 sierpnia 1997 r. DzU, załącznik do nr. 105, poz. 671 z dnia 10 września 1997.

RTECS (1999), (Komputerowa Baza Danych).

Sarrif A.M. i in. (1994a) Evaluation of carbendazim for gene mutations in the Salmonella/Ames plate incorporation assay: the role of aminophenazine impurities. *Mutat. Res.* Vol. 321, 1-2, 43-56.

Sarrif A.M. i in. (1994b) Evaluation of benomyl and carbendazim in the in vivo aneuploidy/micronucleus assay in BDF1 mouse bone marrow. *Mutat. Res.* Vol. 310, 1, 143-149.

WHO (1993) Carbendazim. Environmental Health Criteria 149. World Health Organization, Geneva.

Van-Hummelen P., Elhajouji A., Kirsch-Volders M. (1995) Clastogenic and aneugenic effects of three benzimidazole derivatives in the in vitro micronucleus test using human lymphocytes. *Mutagenesis*, Vol. 10, 1, 23-29.

Vigreux C. i in. (1998) DNA damaging effects of pesticides measured single cell gel electrophoresis assay (comet assay) and the chromosomal aberration test, in CHOK1 cells. *Mutat. Res.* Vol. 419, 1-3, 79-90.

KRYSTYNA SITAREK

Carbendazim

A b s t r a c t

Carbendazim is the most widely used representative of the benzimidazole family of fungicides. It is also the main metabolite of benomyl in mammals the degradation product of benomyl in the environment. This chemical is well absorbed after oral exposure. The absorption by male rats administered a single oral dose of 12 mg/kg ¹⁴C-carbendazim was determined to be 85%. The main metabolite of this compounds in urine is methyl 5-hydroxy-2-imidazolecarbamate. It is not a carcinogenic agent.

The Expert Group for Chemical Agents has established an 8-hour TWA value of 10 mg/m³ and suggested additional notation: Ft (fetotoxic substance).