

dr PAWEŁ STRUCIŃSKI
Państwowy Zakład Higieny –
Instytut Naukowo-Badawczy
00-791 Warszawa
ul. Chocimska 24

Tiuram – pyły

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,5 mg/m³

NDSch: –

DSB: –

A – substancja o działaniu uczulającym

Ft – substancja działająca toksycznie na płód

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 5.06.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 10.03.2004

Słowa kluczowe: tiuram, disulfid tetrametylotiuramu, narażenie zawodowe, alergia skóry, inhibicja dehydrogenazy aldehydowej, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS).

Key words: thiram, tetramethylthiuram disulfide, occupational exposure, allergic contact dermatitis, aldehyde dehydrogenase inhibition, maximum allowable concentration (occupational exposure limit).

Tiuram (disulfid tetrametylotiuramu) jest związkiem chemicznym należącym do grupy ditiokarbaminianów występującym w postaci bezbarwnego lub żółtawego proszku. Jest stosowany przede wszystkim w przemyśle chemicznym jako tzw. przyspieszacz wulkanizacji przy produkcji gumy oraz w rolnictwie jako składnik preparatów grzybobójczych (fungicydów). Ma on również wiele innych zastosowań, m.in. jako: składnik antyseptycznych mydeł i aerozoli, środek przeciwświerzbowy, dodatek do farb i lakierów oraz aktywator w produkcji tworzyw sztucznych czy chemosterylant w opatrunkach i plastikowych urządzeniach medycznych. Z dostępnych danych wynika, że tiuram nie jest produkowany w Polsce, niemniej jednak jest on wykorzystywany w krajowym przemyśle chemicznym (głównie gumowym) oraz jako składnik formułowanych w kraju chemicznych środków ochrony roślin.

W dostępnym piśmiennictwie doniesienia na temat toksycznego działania tiuramu u ludzi są bardzo nieliczne, nie ma też danych umożliwiających ustalenie zależności dawka-efekt u osób narażonych zawodowo. Obserwowane skutki narażenia ostrego obejmują: bóle głowy, nudności i wymioty, zaburzenia rytmu serca, podrażnienie górnych dróg oddechowych i oczu, a podczas narażenia przewlekłego dochodzą też objawy neurologiczne. Często w następstwie zatrucia pojawiają się objawy zapalenia skóry, pokrzywka i wypryski skórne. W badaniach dodatkowych stwierdza się uszkodzenie wątroby. Tiuram jako metylowy analog disulfiramu blokuje metabolizm

* Wartość normatywna tiuramu jest zgodna z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

Metoda oznaczania stężenia tiuramu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-86/Z-04153/02.

alkoholu etylowego, prowadząc do powstania objawów, tzw. „szoku disulfiramowego”. W ostatnich latach coraz więcej uwagi przywiązuje się do wywoływania przez tiuram alergii skóry oraz oczu na skutek narażenia inhalacyjnego, a także kontaktu z przedmiotami wykonanymi z tworzyw zawierających tiuram (np. rękawiczki lateksowe).

Tiuram jest związkiem wykazującym stosunkowo niewielką toksyczność ostrą, niezależnie od drogi podania. Wartości LD_{50} przy podaniu *per os* dla szczurów i myszy sięgają nawet 4000 mg/kg m.c. Koty i owce są znacznie bardziej wrażliwe na toksyczne działanie pojedynczych dawek tiuramu niż gryzonie; wartość medialnej dawki śmiertelnej wynosi około 200 mg/kg m.c. W przypadku narażenia dermalnego, wartości LD_{50} na ogół przekraczają 2000 mg/kg m.c. Ogromna większość dostępnych danych z badań toksyczności przewlekłej tiuramu pochodzi z eksperymentów paszowych. Wśród obserwowanych skutków dominowały objawy neurologiczne, zmniejszenie tempa przyrostu masy ciała, zmiany parametrów hematologicznych, uszkodzenie oraz zmiany morfologiczne nerek, wątroby i innych narządów. Wartości NOAEL wyznaczone w długoterminowych badaniach na różnych gatunkach zwierząt wynoszą $0,4 \div 5$ mg/kg m.c.

W badaniach *in vitro* tiuram wykazuje umiarkowane działanie mutagenne zarówno bez udziału aktywacji metabolicznej, jak i z jej udziałem. Wyniki genotoksyczności w modelach doświadczalnych *in vivo* przyniosły wyniki ujemne. Tiuram w badaniach na zwierzętach nie wykazuje działania rakotwórczego. Zwiększenie się częstości występowania nowotworów jamy nosowej u szczurów stwierdzono jedynie przy łącznym narażeniu na tiuram i azotan (III) sodu, co było związane z powstaniem w organizmie zwierząt rakotwórczej *N*-nitrozodimetyloaminy. Tiuram został zaklasyfikowany przez ekspertów IARC do grupy 3. Udowodnione działanie embriotoksyczne i teratogenne ujawniało się po podaniu dużych, toksycznych dla matek dawek. Wykazano też, że tiuram niekorzystnie wpływa na rozrodczość zwierząt doświadczalnych, oddziałując na proces spermatogenezy u samców, a także zaburzając cykl rujowy u samic.

Tiuram łatwo wchłania się do organizmu przez układ oddechowy i pokarmowy. Ulega on szybkiemu metabolizmowi i jest wydalany głównie z wydychanym powietrzem i z moczem. Wśród jego metabolitów są m.in. disiarczki węgla i kwas dimetylotiokarbaminianowy (lub jego aniony), które są współodpowiedzialne za obserwowane skutki toksycznego działania tiuramu. Mechanizm toksycznego działania tiuramu jest wielokierunkowy. Wynika on m.in. z jego zdolności do chelatowania metali i związanych z tym zdolności do hamowania aktywności enzymów (m.in. β -hydroksylazy dopaminy). Jest on również odpowiedzialny za zaburzenie metabolizmu węglowodanów i alkoholi (inhibicja dehydrogenazy aldehydowej) oraz gospodarki wapniowej organizmu. Działa również hepatotoksycznie, niszcząc struktury błon komórkowych hepatocytów oraz wpływa na aktywność różnych form molekularnych cytochromu P-450.

Proponowaną wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) tiuramu równą $0,5 \text{ mg/m}^3$ wyliczono na podstawie wyników dwóch eksperymentów paszowych przeprowadzonych na psach rasy beagle. Uzyskane w tych doświadczeniach wartości NOAEL uśredniono, a następnie przeliczono na równoważne dla człowieka stężenie tego związku w powietrzu i podzielono przez sumaryczny współczynnik niepewności. Wartość ta jest równa dotychczas obowiązującemu w Polsce normatywowi higienicznemu. Ze względu na brak działania drażniącego tiuramu, proponowanie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) nie znajduje uzasadnienia.

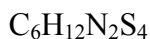
Biorąc pod uwagę właściwości tiuramu, proponuje się utrzymanie dotychczasowego oznakowania substancji w wykazie NDS literami: „A” – substancja o działaniu uczulającym, „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód oraz „I” – substancja o działaniu drażniącym.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

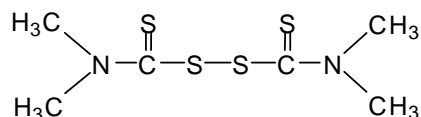
Ogólna charakterystyka

Ogólne informacje charakteryzujące tiuram (WHO/FAO 1985; IARC 1991; EXTTOXNET 1993; FAO/WHO 1996; OSHA 1999; IUCLID 2000; The e-Pesticide... 2000; HSDB 2001; RTECS 2002; NTP 2003):

– wzór sumaryczny



– wzór strukturalny



– nazwa chemiczna IUPAC

disulfid tetrametylotiuramu

– numer CAS

137-26-8

– numer indeksowy

006-005-00-4

– numer WE

205-286-2

– numer RTECS

JO1400000

– numer CIPAC

24

– synonimy:

diamid kwasu tetrametylotioperoksydikarbaminowego (CAS), disiarczek bis(dimetylotiokarbamoilu), disiarczek tetrametylotiuramu, TMTD, metylotiuram, 1,1'-ditiobis(*N,N*-dimetylotio)-formamid, thiram, thiuram, thirame i tiuram

– wybrane nazwy handlowe:

Aatiram, Accelerator thiuram, Arasan, Ceku TMTD, Faltitram, Hermal, Kregasan, Nobecutan, Pomarsol, Rhodiason, Sadoplon, Tersan, Thiratox, Thiram Granuflo, Tiramp, Tiurante, Vancide TM, Vulcafor, Vulkacit thiuram/C i zaprawa nasienna T.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne tiuramu (NIOSH 1978; WHO/FAO 1985; *Hayes, Laws* 1991; IARC 1991; FAO/WHO 1996; EXTOWNET 1999; OSHA 1999; IUCLID 2000; The e-Pesticide ... 2000; HSDB 2001; NTP 2003):

– postać

bezbardwy lub żółtawy proszek (jednoskośne kryształy) o charakterystycznym zapachu

– masa cząsteczkowa

240,42 ÷ 240,44

– temperatura topnienia

155 ÷ 156 °C

– prężność pary

0 ÷ 2,3 mPa (w temp. 25 °C)

– gęstość (woda = 1)

$\rho = 1,29 \div 1,36$

– współczynnik podziału

oktanol/woda

$\log K_{O/W} = 1,73$ (w temp. 20 °C)

– temperatura zapłonu

89 °C (metoda tygła zamkniętego)

138 °C

– stabilność

substancja ulega rozkładowi w środowisku kwaśnym i alkalicznym

– rozpuszczalność (w temp 25 °C):

woda – 18 ÷ 30,0 mg/l; alkohol etylowy – < 10 g/l; aceton – 69,7 ÷ 80,0 g/l; chloroform – 230 g/l; dichloroetan – 170 g/l; heksan – 0,04 g/l; praktycznie nierozpuszczalny w benzynie i węglowodorach alifatycznych.

Klasyfikacja substancji jest zgodna z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 16740: numer indeksowy – 006-005-00-4; Xn; R20/22-48/22; Xi; R36/38; R43; N; R50-53, co oznacza: R48/22 – działa szkodliwie po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia; R20/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe i po połknięciu; R36/38 – działa drażniąco na oczy i skórę; R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą; R50 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; R53 – może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym; Xn – produkt szkodliwy; Xi – produkt drażniący; N – produkt niebezpieczny dla środowiska.

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe (*Shelley* 1964; IARC 1976; NIOSH 1978; Patty`s... 1981; WHO/FAO 1985; IARC 1991; EXTTOXNET 1996; OSHA 1999; The e-Pesticide ... 2000; CEC 2001; HSDB 2001; RPAP 2001; NTP 2003)

Tiuram jest związkiem chemicznym należącym do grupy ditiokarbaminianów; szczegółowo klasyfikuje się go w podgrupie alkiloditiokarbaminianów. Znalazł on zastosowanie przede wszystkim w rolnictwie jako substancja aktywna chemicznych środków ochrony roślin (przede wszystkim fungicydów) oraz w przemyśle chemicznym.

W rolnictwie stosuje się go m.in. zapobiegawczo do ochrony upraw sadowniczych, warzywnych, ozdobnych i szkółek leśnych przed chorobami grzybowymi, a także do zwalczania grzybów przenoszonych przez materiał siewny oraz zasiedlających glebę. Poza ochroną upraw jest też wykorzystywany w czasie transportu i przechowywania płodów rolnych. Ponadto tiuram jest stosowany na plantacjach i w szkółkach leśnych jako repelent działający odstraszająco na gryzonie polne, jelenie, wiewiórki oraz ptaki, a także mole.

W przemyśle chemicznym tiuram jest stosowany przede wszystkim jako, tzw. przyspieszacz (promotor) procesów wulkanizacji w produkcji gumy naturalnej i syntetycznej biorący udział w tworzeniu mostków sulfidowych między łańcuchami polimeru.

Z danych piśmiennictwa wynika, że tiuram jest stosowany również jako aktywator w produkcji tworzyw sztucznych (m.in. izolacji kabli elektrycznych), składnik olejów smarowych, jako tzw. chemosterylant do folii podłożowej suchych opatrunków medycznych oraz plastikowych urządzeń medycznych, a także jako składnik mydeł i aerozoli o działaniu antyseptycznym, jako środek przeciwswierzbowy u ludzi, składnik farb oraz w przemyśle papierniczym. Był również stosowany jako środek larwobójczy przeciw chrząszczowi popilii japońskiej (*Popillia japonica*).

Produkcję tiuramu na skalę przemysłową rozpoczęto w 1925 r. w Stanach Zjednoczonych. Początkowo stosowano go przede wszystkim w przemyśle gumowym, a następnie od 30 lat. XX w. jako pestycyd. Przemysłowa synteza tiuramu jest procesem dwuetapowym – w pierwszym etapie, na drodze reakcji disiarczku węgla, wodorotlenku sodu i dimetyloaminy powstaje dimetylokarbaminian metylu; w drugim etapie, pod wpływem utleniającego działania, np. mieszaniny nadtlenu wodoru i kwasu siarkowego, z dwóch cząsteczek dimetylokarbaminianu metylu powstaje cząsteczka tiuramu.

Z dostępnych danych wynika, że tiuram nie jest obecnie produkowany w Polsce. Jest on jednak wykorzystywany w krajowym przemyśle chemicznym (głównie gumowym) oraz jako składnik formułowanych w kraju chemicznych środków ochrony roślin. Wykaz środków ochrony roślin zawierających tiuram, które zostały dopuszczone do obrotu i stosowania w Polsce przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Wykaz środków ochrony roślin zawierających tiuram, które zostały dopuszczone do obrotu i stosowania w Polsce (Obwieszczenie... 2002)

Środki ochrony roślin	Producent	Zawartość i nazwa substancji biologicznie czynnej
Emol 05 AL	Fabryka Farb i Lakierów „Polifarb-Pilawa” S.A., Pilawa, Polska	5% tiuramu
Emol 10 LA	Fabryka Farb i Lakierów „Polifarb-Pilawa” S.A., Pilawa, Polska	10% tiuramu
Oftanol T 50 DS	Bayer AG, Niemcy	40% izofenfosu 10% tiuramu
Pellacol 10 PA	Nufarm GmbH and Co KG, Austria	10% tiuramu
Pomarsol forte 80 WG	U.C.B. Chemicals, Belgia	80% tiuramu
Raxil Extra 515 FS	Bayer AG, Niemcy	500 g tiuramu 15 g tebukonazolu w 1 litrze środka
Raxil Gel 206	Bayer AG, Niemcy	6 g tebukonazolu 200 g tiuramu w 1 litrze środka
Sadoplon 75 WP	Zakłady Chemiczne „Organika-Azot” S.A., Jaworzno, Polska	75% tiuramu
Sarfun T 450 FS	Zakłady Chemiczne „Organika-Sarzyna” S.A., Nowa Sarzyna, Polska	138,5 g karbendazymu 311,5 g tiuramu w 1 litrze środka
Sarfun T 65 DS	Zakłady Chemiczne „Organika-Sarzyna” S.A., Nowa Sarzyna, Polska	20% karbendazymu 45% tiuramu
Sarox T 500 FS	Zakłady Chemiczne „Organika-Sarzyna” S.A., Nowa Sarzyna, Polska	250 g karboksyny 250 g tiuramu w 1 litrze środka
Sumiradix Alfa DS	PHPU „Sumin” S.C., Suchy Las k. Poznania	0,05% kwasu naftylooctowego 0,15% amidu kwasu naftylooctowego 2% tiuramu 0,5% benomyłu 0,3% kaptanu
Sumiradix Beta DS	PHPU „Sumin” S.C., Suchy Las k. Poznania	0,1% kwasu naftylooctowego 0,1% amidu kwasu naftylooctowego 0,05% kwasu 3-indolilomasłowego 2% tiuramu 0,5% benomyłu 0,4% kaptanu
Sumiradix Gama DS	PHPU „Sumin” S.C., Suchy Las k. Poznania	0,2% kwasu naftylooctowego 0,2% amidu kwasu naftylooctowego 0,3% kwasu 3-indolilomasłowego 2% tiuramu 0,5% benomyłu 1% kaptanu

cd. tab. 1.

Środki ochrony roślin	Producent	Zawartość i nazwa substancji biologicznie czynnej
Super Homai 70 DS	Nippon Soda Company Ltd., Japonia	35% tiofanatu metylowego 20% tiuramu 15% diazynonu
Thiram Granuflo 80 WG	U.C.B. Chemicals, Belgia	80% tiuramu
Tirep 18 PA	„Varichem” T. Ostrowski, Huta Żabiowska, Polska	18% tiuramu
Vitavax 200 FS	Uniroyal Chemical Company, USA	20% karboksyny 20% tiuramu
Vitavax 200 WS	Uniroyal Chemical Company, USA	37,5% karboksyny 37,5% tiuramu
Vitavax 2000 FS	Uniroyal Chemical Company, USA	200 g karboksyny 200 g tiuramu w 1 litrze środka
Zaprawa Funaben T	Zakłady Chemiczne „Organika-Azot” S.A., Jaworzno, Polska	20% karbendazymu 45% tiuramu
Zaprawa Funaben T	Zakłady Chemiczne „Organika-Sarzyna” S.A., Nowa Sarzyna, Polska	20% karbendazymu 45% tiuramu
Zaprawa nasienna T zawieszinowa	Zakłady Chemiczne „Organika-Azot” S.A., Jaworzno, Polska	75% tiuramu
Zaprawa Oxafun T 75 DS/WS	Zakłady Chemiczne „Organika-Azot” S.A., Jaworzno, Polska	37,5% karboksyny 37,5% tiuramu

Narażenie zawodowe na tiuram dotyczy przede wszystkim osób zatrudnionych przy formułacji, konfekcjonowaniu, obrocie oraz stosowaniu tego związku podczas zabiegów agrochemicznych, a także osób zatrudnionych w przemyśle gumowym i kablowym. Z danych Instytutu Medycyny Pracy (2003) wynika, że w 2000 r. w Polsce nie zarejestrowano osób narażonych na tiuram powyżej wartości NDS, natomiast w 1997 r. 9 osób zatrudnionych przy produkcji wyrobów gumowych i z tworzyw sztucznych w województwie krośnieńskim było narażonych na tiuram powyżej wartości normatywu higienicznego. Trudno jest oszacować liczbę osób narażonych na tiuram zatrudnionych przy formułowaniu chemicznych środków ochrony roślin i ich obrocie oraz przy zabiegach agrochemicznych.

Należy również pamiętać, że narażenie ludzi na tiuram, podobnie jak i na inne pestycydy, może również wynikać ze spożywania środków spożywczych, w których obecne są pozostałości tego fungicydu. Ponadto tiuram jest również produktem środowiskowej degradacji dwóch innych fungicydów z grupy ditiokarbaminianów – ferbamu i ziramu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Pomimo prawie 80-letniej historii produkcji i stosowania tiuramu, dane na temat jego toksycznego działania na ludzi są nieliczne. Ogólnie przyjmuje się, że wystąpienie ostrych zatruc tiuramem u ludzi jest mało prawdopodobne ze względu na jego małą toksyczność.

W dostępnym piśmiennictwie nie spotkano się również z przypadkiem ostrego zatrucia tiuramem będącego skutkiem próby samobójczej.

W monografii WHO/FAO (1985) podano, że dawka śmiertelna tiuramu dla człowieka mieści się w zakresie $50 \div 500$ mg/kg m.c., przy czym zmniejsza się ona znacząco po jednoczesnym spożyciu alkoholu etylowego.

Głównymi objawami zatrucia tiuramem są: bóle głowy, nudności i wymioty, zaburzenia rytmu serca oraz trudności w oddychaniu. Często w następstwie zatrucia ostrego rozwija się zapalenie spojówek, zapalenie oskrzeli, pokrzywka i wypryski skórne. W badaniach dodatkowych pojawiają się objawy uszkodzenia wątroby (WHO/FAO 1985; *Seńczuk* 1990; *Hayes, Laws* 1991; EXTOXNET 1993; OSHA 1999). Podkreśla się, że narażenie ostre na tiuram drogą inhalacyjną wywołuje znacznie większe skutki toksyczne niż przy podaniu równoważnej dawki *per os* (EXTOXNET 1993).

W piśmiennictwie powszechnie cytowany jest przypadek zejścia śmiertelnego po „znaczącym” narażeniu na tiuram. Mężczyzna 40-letni przez około 10 h posypywał, bez odpowiednich środków ochrony osobistej, a następnie „szufłował” ziarno z preparatem (w postaci proszku) „Zaprawa nasienna T” zawierającym 50% tiuramu. Już w trakcie pracy odczuwał on silne duszności, drapanie w gardle, pieczenie i silne łzawienie z oczu. Po powrocie do domu miał nudności, wymioty, trudności w mówieniu i uczucie „duszności w piersiach”; chory zmarł czwartego dnia po zatruciu. Badanie histopatologiczne wskazało, że przyczyną zgonu było odoskrzelowe zapalenie płuc. Nie jest do końca jasne czy śmierć chorego była wywołana działaniem samego tiuramu, czy łącznym działaniem tego związku i alkoholu. Inny mężczyzna pracujący razem ze zmarłym uskarżał się na „krwotoki” (*Marcinkowski, Manikowski* 1973).

U wielu pracowników zatrudnionych przy sadzeniu drzewek w miejscu, gdzie wcześniej stosowano tiuram, wystąpiły objawy podrażnienia nosa, gardła i krtani oraz oczu i skóry (Patty`s... 1981).

Narażenie ludzi na pył tiuramu o stężeniu 100 mg/m^3 wywołało u nich bóle i zawroty głowy, zmniejszenie sprawności intelektualnej, skurcze mięśniowe i parestezję (EHC 1988). Stężenie to zostało uznane przez NIOSH (1996) za niebezpieczne dla życia lub zdrowia (IDLH).

Tiuram podawany doustnie ochotnikom przez wiele tygodni w dawce 500 mg/dzień nie spowodował u tych osób wystąpienia żadnych ujemnych skutków zdrowotnych, pod warunkiem unikania spożywania alkoholu (IARC 1976).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Przewlekłe narażenie na tiuram wywołuje wiele różnorodnych objawów, m.in. uczucie senności, dezorientację, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia koordynacji ruchowej, zamazaną mowę, chwiejność emocjonalną, osłabienie oraz zaburzenia neurologiczne. Ponadto narażeniu przewlekłemu towarzyszą również takie mniej nasilone objawy charakterystyczne dla narażenia ostrego, jak m.in. bóle głowy, łzawienie, podrażnienie oczu i gardła czy swędzenie i zaczerwienienie skóry. Ponadto na skutek powtarzanego czy przewlekłego narażenia na tiuram może dojść do rozwinięcia się reakcji alergicznych obejmujących zapalenie skóry lub zapalenie spojówek (WHO/FAO 1985; EXTOXNET 1993; ACGIH 2002).

Odrębnym zagadnieniem jest stosunkowo częste wywoływanie przez tiuram różnych reakcji alergicznych, przede wszystkim kontaktowego zapalenia skóry. Dotyczy to osób mających kontakt z tym związkiem w postaci pyłów w środowisku pracy, a także zawodowego bądź przypadkowego narażenia na tiuram będący składnikiem chemicznych środków ochrony roślin (odpowiednio np. osoby zatrudnione w kwaciarniach czy osoby przebywające na terenach po zabiegu agrochemicznym). Problem ten dotyczy w jeszcze szerszym stopniu osób,

dla którym źródłem kontaktu z tiuramem są przedmioty wykonane m.in. z gumy i innych tworzyw (przede wszystkim rękawiczki). Ten typ narażenia również obejmuje zarówno niektóre grupy zawodowe (np. pracownicy służby zdrowia, fryzjerzy, murarze, osoby zatrudnione w przemyśle metalurgicznym), jak i populację generalną. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się badaniom występowania alergii kontaktowej u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie skóry związane z narażeniem zawodowym na gumę. Zarówno w kraju, jak i za granicą stwierdza się narastanie tego zjawiska (*Van Kettel* 1976; *Rudzki, Napiórkowska* 1980; *Themido, Brandão* 1984; *Lisi* i in. 1987; *Hayes, Laws* 1991; *Knudsen* i in. 1993, *Kieć-Świerczyńska* 1995; *Reduta* i in. 2000; DFG 2001; *Rapiejko* i in. 2001; *Dickel* i in. 2002).

Z danych krajowych z lat 80. XX w. wynika, że w Polsce guma była (i prawdopodobnie nadal jest) główną przyczyną uczulenia na tiuram i jego analogi strukturalne (*Rudzki, Napiórkowska* 1980). Zdaniem cytowanych autorów tiuram był najczęściej zawarty w następujących wyrobach krajowych: uszczelki, zaworki, termofory, zabawki dla dzieci, gumki do ścierania, buty gumowe i ze sztucznej skóry, siodełka i dętki rowerowe oraz fartuchy. W obecnej sytuacji ekonomicznej kraju można przypuszczać, że lista dostępnych w handlu wyrobów zawierających tiuram byłaby znacznie większa. Już bowiem w latach 60. XX w. *Shelley* (1964) ostrzegał, że osoby wrażliwe na tiuram powinny unikać tak różnorodnych wyrobów, jak np.: materacy, okularów ochronnych, stetoskopów, prezerwatyw, dopochwowych kapturek antykoncepcyjnych, rękawiczek gumowych, protez zębowych, zatyczek do uszu, ochronnych fartuszków gumowych stosowanych w stomatologii i chirurgii, korków do wanny, butów, niektórych rodzajów bielizny osobistej, w tym podwiązek oraz izolacji kabli czy odzieży elastycznej. Ten sam autor szczegółowo opisuje przypadek osoby cierpiącej na alergiczne zapalenie skóry nasilające się w okresie sezonu golfowego. Dopiero po kilku latach leczenia, w teście skórnym płatkowym wykazano, że czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie reakcji alergicznej był tiuram, stosowany jako pestycyd na polu golfowym. Objawy skórne ustąpiły pół roku po zidentyfikowaniu alergenu i zaprzestaniu gry w golfa.

Rudzki i Napiórkowska (1980) opisują przypadek kobiety zatrudnionej w kwaciarni, która wykazywała skórną reakcję alergiczną na tiuram obecny na roślinach pochodzących od stałego dostawcy, rutynowo stosującego fungicyd zawierający tę substancję.

W krajowym piśmiennictwie opisany jest nawet przypadek wystąpienia u chorej wstrząsu anafilaktycznego podczas badania ginekologicznego, w rok po zauważeniu przez pacjentkę (lekarza stomatologa) objawów alergii skórnej związanej z używaniem rękawic lateksowych. Wykonane kilka lat później próby płatkowe wykazały dodatnią reakcję z tiuramem (*Reduta* i in. 2000).

Należy dodać, że zgodnie z krajowym ustawodawstwem, disulfidy tetrametylotiuramu znalazły się na liście substancji, których stosowanie w kosmetykach jest niedozwolone (Rozporządzenie... 2002).

Badania epidemiologiczne

Liczba badań epidemiologicznych poświęconych działaniu tiuramu na stan zdrowia ludzi jest niezwykle, jak na zakres i historię stosowania tego związku, mała. Ogólnikowy charakter opisanych badań skłania także do ostrożnej analizy przedstawionych wyników i obserwacji.

W powszechnie cytowanych badaniach autorów radzieckich (*Cherpak* i in. 1971; *Kaskevich i Bezugly* 1973) opublikowanych na początku lat 70. opisano grupę 223 pracowników (42 mężczyzn i 181 kobiet) w wieku 20 ÷ 50 lat, zatrudnionych przez ponad 3 lata przy produkcji tiuramu. W grupie tej, obserwowanej także przez wiele lat po ustąpieniu narażenia, zanotowano istnienie różnorodnych objawów klinicznych i patologicznych. Obejmowały one

m.in.: podrażnienie oczu, łzawienie, światłowstręt, przewlekłe zapalenie spojówek, powiększenie naczyń krwionośnych siatkówki, opóźnioną reakcją akomodacji, obniżenie wrażliwości rogówki, kaszel i bóle w obrębie klatki piersiowej, tachykardię, krwawienie z nosa, zmiany skórne, zwyrodnienie mięśnia sercowego, kliniczne i subkliniczne objawy zapalenia wątroby oraz osłabienie. Częstość występowania niektórych z nich była zwiększona, w porównaniu z liczącą 193 osoby grupą kontrolną. Również zmiany w obrębie gruczołu tarczowego (m.in. wole) były częstsze w grupie narażonych niż w grupie odniesienia (7,6% vs. 1,04%). W grupie pracowników narażonych na tiuram liczącej 105 osób, zanotowano 1 przypadek nowotworu złośliwego tarczycy oraz 7 przypadków powiększenia tego gruczołu.

U ciężarnych kobiet, które były narażone na tiuram przez 30 ÷ 90% czasu pracy, stwierdzono zwiększoną częstość występowania zatrucia ciążowego (gestozy), obniżony poziom estradiolu w moczu (w tygodniach 33 ÷ 37) oraz zwiększoną liczbę poronień, a także przedwczesnych urodzeń. Częstość występowania wymienionych zmian oraz ich nasilenie były związane z czasem narażenia. Ponadto u 30% płodów rejestrowano nieprawidłowe zapisy EKG. Ocenę wyników utrudnia zwięzłość pracy (streszczenie doniesienia) oraz przede wszystkim fakt, że nie sprecyzowano wielkości narażenia (*Andreyev, Kwartovkina 1993*).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Badania toksyczności ostrej tiuramu przeprowadzono wielokrotnie na różnych gatunkach zwierząt, dominują jednak dane pochodzące z doświadczeń na szczurach narażanych drogą *per os*. W tabeli 2. przedstawiono dane dotyczące wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych tiuramu.

Tabela 2.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych tiuramu (LD₅₀/LC₅₀) dla kilku gatunków zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Wartości LD ₅₀ /LC ₅₀	Piśmiennictwo
Droga narażenia – dożołądkowo		
Szczur	560 mg/kg m.c. 578 mg/kg m.c. 617,5 mg/kg m.c. (samice) ^a 620 mg/kg m.c. (samice) 640 mg/kg m.c. (samce) 677,5 mg/kg m.c. (samce) ^a 780 mg/kg m.c. 865 ÷ 1300 mg/kg m.c. 1080 ÷ 2600 mg/kg m.c. 1900 mg/kg m.c. 2600 mg/kg m.c. 4000 mg/kg m.c.	WHO/FAO 1985; RTECS 2002; NTP 2003 <i>Osicka-Koprowska, Rakoto 1997</i> <i>Piechocka 1980</i> <i>Gaines 1969</i> <i>Gaines 1969</i> <i>Piechocka 1980</i> <i>Patty's... 1981</i> <i>IUCLID 2000</i> <i>EHC 1988</i> <i>Lee i in. 1978</i> <i>The e-pesticide... 2000</i> <i>Lee i in. 1978</i>

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Wartości LD ₅₀ /LC ₅₀	Piśmiennictwo
Mysz	1250 mg/kg m.c. 1350 mg/kg m.c. 1500 ÷ 2000 mg/kg m.c. 2500 mg/kg m.c. 3800 mg/kg m.c. (samice) 4000 mg/kg m.c. (samce) 4000 mg/kg m.c.	RTECS 2002 WHO/FAO 1985; EXTOXNET 1993; NTP 2003 The e-pesticide... 2000 Patty's... 1981 Lee i in. 1978 Lee i in. 1978 JMPR 1993
Kólik	2100 mg/kg m.c. 376 mg/kg m.c. 230 mg/kg m.c. 225 mg/kg m.c.	WHO/FAO 1985; EXTOXNET 1993; NTP 2003 The e-pesticide... 2000 EXTOXNET 1993; NTP 2003; EHC 1988 WHO/FAO 1985
Droga narażenia – dermalnie		
Szczur	> 2000 mg/kg m.c. > 5000 mg/kg m.c.	Gaines 1969; EHC 1988 IUCLID 2000
Królik	> 1000 mg/kg m.c. > 2000 mg/kg m.c. > 7940 mg/kg m.c.	WHO/FAO 1985 IUCLID 2000 IUCLID 2000
Droga narażenia – inhalacyjnie (4 h)		
Szczur	500 mg/m ³ > 500 mg/m ³ > 2630 mg/m ³ 4420 mg/m ³ > 6225 mg/m ³	RTECS 2002; NTP 2003 NIOSH 1996 IUCLID 2000 The e-pesticide... 2000; IUCLID 2000 IUCLID 2000
Droga narażenia – dootrzewnowo		
Szczur	138 mg/kg m.c.	IUCLID 2000; RTECS 2002
Mysz	70 mg/kg m.c.	IUCLID 2000; RTECS 2002
Droga narażenia – podskórnice		
Szczur	646 mg/kg m.c.	IUCLID 2000; RTECS 2002
Mysz	1109 mg/kg m.c.	RTECS 2002

^a Wartość uzyskana dla preparatu technicznego o zawartości 81% tiuramu.

Tiuram jest związkiem wykazującym stosunkowo niewielką toksyczość ostrą, niezależnie od drogi podania. Wartości LD₅₀ po podaniu *per os* dla szczurów i myszy sięgają nawet 4000 mg/kg m.c., przy czym zwracają uwagę znaczne różnice między wynikami uzyskiwanymi na tych samych gatunkach zwierząt przez różnych autorów. Króliki, koty i owce są znacznie bardziej wrażliwe na toksyczne działanie pojedynczych dawek tiuramu niż gryzonie; wartość medialnej dawki śmiertelnej wynosi około 200 mg/kg m.c.

Zatrucie ostre szczurów tiuramem rozwija się powoli. Objawy kliniczne pojawiają się z opóźnieniem – po 1 dniu lub po 2 dniach. Zwierzęta są apatyczne, obserwuje się u nich: upośledzenie ruchowe, ataksję, drżenie mięśniowe i zaburzenia oddechowe. Skurcze kloniczne są obserwowane bezpośrednio przed śmiercią. Zwierzęta padają w ciągu 3 ÷ 7 dni od zatrucia. W obrazie zatrucia ostrego obserwowano zmiany morfologiczne składu krwi, uszko-

dzenie wątroby i zmniejszenie poziomu grup sulfhydrylowych we krwi. Na podstawie wyników badań sekcyjnych wykazano przerost tkanki wątrobowej i nerek, a także ogniskowe pojawienie się zmian martwiczych, zwyrodnienie białkowo-tłuszczowe narządów, a także przekrwienie i owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego i martwicę błony śluzowej żołądka (Lee i in. 1978; WHO/FAO 1985; Seńczuk 1990; Hayes, Laws 1991; ACGIH 2002).

W badaniach toksyczności ostrej wykazano, że tiuram słabo wchłania się przez skórę o czym świadczą znaczne wartości LD₅₀. Fakt ten najlepiej ilustrują wyniki badań na królikach, u których wyznaczone wartości LD₅₀ po narażeniu dermalnym są wielokrotnie większe niż przy dożołądkowym podaniu tiuramu.

Po naskórnym podaniu tiuramu świnkom morskim, związek ten wywołał działanie uczulające, mimo że w przypadku królików, naskórna aplikacja tego związku w dawce nawet 1000 mg/kg m.c. nie wywołała podrażnienia skóry ani innego skutku toksycznego (WHO/FAO 1985; IUCLID 2000). Tiuram wykazuje umiarkowane działanie drażniące na oko królika (IUCLID 2000; ACGH 2002).

Informacje na temat ostrego narażenia zwierząt doświadczalnych na tiuram drogą oddechową są nieliczne. Narażenie 4-godzinne szczurów na pyły tiuramu w stężeniach do 6225 mg/m³ nie spowodowało padnięć zwierząt (IUCLID 2000; ACGIH 2002).

W 1994 r. w Hiszpanii doszło do przypadkowego zatrucia około miliona sztuk drobiu paszą skażoną tiuramem w stężeniu około 32 mg/kg. Zaobserwowane objawy działania toksycznego uwzględniały znaczne zmniejszenie grubości skorupki jaj oraz objawy neurologiczne polegające na zaburzeniach chodu aż do niemożności utrzymania postawy stojącej (Guitart i in. 1996).

Toksyczność przewlekła

W 29-dniowym doświadczeniu paszowym, którego celem było matematyczne wyznaczenie stężenia tiuramu niewywołującego żadnych skutków narażenia, związek ten podawano samcom szczurów rasy Wistar GIF w stężeniach odpowiadających dziennym dawkom około: 27; 36; 54; 72; 108 i 143 mg/kg m.c. Po dziennym dawkowaniu 36 mg/kg m.c. i większym obserwowano znaczące zmniejszenie spożycia paszy oraz związane z tym zmniejszenie tempa przyrostu masy ciała. W 30. dniu zwierzęta poddawano badaniom sekcyjnym, ważono organy wewnętrzne i oznaczano wybrane parametry biochemiczne. W grupach szczurów otrzymujących 54 i więcej miligramów tiuramu na kilogram masy ciała obserwowano znaczące zmniejszenie masy pęcherzyków nasiennych oraz zmniejszenie się stosunku mleczanów do pirogronianów w wątrobie w porównaniu ze zwierzętami w grupie kontrolnej. Obserwowano, że począwszy od dawki 108 mg/kg m.c. zmniejszała się względna masa nerek i jąder. Spośród badanych parametrów, najbardziej czułym na narażenie na tiuram było zmniejszenie masy najądrzowej i okołonerkowej podkładki (poduszczeni) tłuszczowej, wyraźne już przy najmniejszym poziomie narażenia. Oszacowana metodą logarytmiczno-probi-tową wartość najmniejszego stężenia tiuramu w paszy, która wywołałaby już takie mierzalne zmiany, mieściła się w zakresie 130 ÷ 184 mg/kg paszy (tj. około 15 ÷ 22 mg/kg m.c.). Tą samą metodą obliczono teoretyczną (najmniejszą) równą 22 mg/kg m.c. dawkę wpływającą jeszcze na względne powiększenie wątroby. Teoretyczną, przewidywaną wartość NOEL tiuramu oszacowano na poziomie około 4,5 mg/kg m.c. (Lowy i in. 1979; 1980).

W 13-tygodniowych badaniach szczury samce rasy CD otrzymywały w paszy tiuram o stężeniach odpowiadających dawkom: 0; 30; 58 i 132 mg/kg m.c. · dzień⁻¹. We wszystkich badanych grupach zwierząt zanotowano zależne od dawki zmniejszenie spożycia paszy oraz tempa przyrostu masy ciała. W grupach o średnim i największym narażeniu zaobserwowano wzrost poziomu azotu mocznikowego w osoczu krwi oraz zaburzenia pracy wątroby, które

objawiało się wzrostem aktywności wybranych aminotransferaz, a także wypadaniem sierści i suchym kaszlem. W grupie o największym narażeniu stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe w kanalikach jąder oraz zaburzenia spermatogenezy (Short i in. 1976; Lee i in. 1978).

W trwającym 80 tygodni eksperymencie szczury rasy Charles River CD otrzymywały w paszy tiuram w stężeniach odpowiadających dziennym dawkom: 0; 5,2; 20,4 i 52,0 mg/kg m.c. (samce) oraz: 0; 6,1; 25,5 i 66,9 mg/kg m.c. (samice). Samice otrzymujące największą dawkę przestały przybierać na wadze między 4. a 8. miesiącem doświadczenia, podczas gdy u samców zanotowano jedynie zmniejszenie tempa przyrostu masy ciała. U 8 z 24 samic otrzymujących największą dawkę tiuramu od 5. miesiąca doświadczenia zaczęły rozwijać się objawy neurotoksyczne polegające na ataksji i porażeniu tylnych łap. Objawy te pogłębiały się w trakcie doświadczenia. W badaniach histopatologicznych stwierdzono demielinizację i zwyrodnienie włókien osiowych aksonów i obecność makrofażów w pęczku nerwu kulszowego, a ponadto były widoczne objawy atrofii i zwyrodnienia mięśni będące prawdopodobnie skutkiem działania toksycznego na obwodowy układ nerwowy. Autorzy wyjaśniali działanie toksyczne tiuramu jego metabolizmem, m.in. do disiarczku węgla, który wykazuje działanie neurotoksyczne. Tłumaczyli oni również, że wystąpienie działania neurotoksycznego jedynie u samic nie jest związane z ich szczególną wrażliwością, a z większym narażeniem na tiuram w porównaniu z samcami, co było związane z różnicami masy ciała i dziennym spożyciem paszy (Lee, Peters 1976).

W doświadczeniu Maita i in. (1991) 64 szczury szczepu Wistar obu płci otrzymywały przez 104 tygodnie tiuram w paszy w stężeniach odpowiadających dziennym dawkom: 0; 0,1; 1,2 i 11,6 mg/kg m.c. (samce) oraz 0; 0,1; 1,4 i 13,8 mg/kg m.c. (samice). W żadnej z grup narażenia nie zaobserwowano klinicznych objawów toksycznego działania tiuramu. U szczurów obu płci otrzymujących największą dawkę stwierdzono zmniejszenie tempa przyrostu masy ciała. Nie zanotowano zmian w składzie moczu zwierząt. U samic otrzymujących największą dawkę stwierdzono niewielkie pogorszenie się parametrów hematologicznych, natomiast w żadnej z grup zwierząt parametry biochemiczne krwi nie różniły się od parametrów zwierząt z grupy kontrolnej. Również masy badanych narządów i organów wewnętrznych (tarczycy, wątroby, nerek, jąder i jajników) nie różniły się w sposób zasadniczy u zwierząt z grup badanych i grupy kontrolnej. Jedyna, ale bardzo wyraźna różnica dotyczyła zaniku mięśnia trójgłowego łydki (*M. triceps surae*) u samic otrzymujących największą dawkę tiuramu. W tej grupie zwierząt stwierdzono również zanik nerwu kulszowego. Wyniki doświadczenia pozwoliły ekspertom FAO/WHO (JMPR 1993) przyjąć wartość NOAEL na poziomie $1,2 \div 1,4$ mg/kg m.c., przyjmując śmiertelność, niedokrwistość, degenerację nerwu kulszowego i atrofię mięśnia brzuchatego łydki za efekty krytyczne.

W 24-miesięcznym doświadczeniu paszowym szczury szczepu Wistar/Bog otrzymywały w paszy tiuram w stężeniach odpowiadających dawkom: 0; 0,05; 0,5; 5 i 50 mg/kg m.c. · dzień⁻¹. Jedynie u zwierząt otrzymujących największą dawkę obserwowano zmniejszenie tempa przyrostu masy ciała przy jedynie okresowo zmniejszonym spożyciu paszy oraz zmiany niektórych parametrów hematologicznych i biochemicznych: zmniejszenie poziomu hemoglobiny i cholesterolu, wzrost stężenia mocznika i karboksyoesterazy. Obserwowano również wzrost masy serca, wątroby, śledziony i nadnerczy oraz zmniejszenie masy mózgu. Za dawkę nieefektywną (wartość NOEL) przyjęto stężenie 5 mg/kg m.c. (Knappek i in. 1985).

Samce i samice szczurów szczepu CD (po 24 zwierzęta) otrzymywały przez 80 tygodni w paszy odpowiednio: 0; 5; 20 i 52 oraz 0; 6; 25 i 67 mg tiuramu/kg m.c./dzień. Między 20. i 69. tygodniem eksperymentu u jednej z samic otrzymujących największą dawkę pojawiły się objawy ataksji ruchowej, u innej poważne skrzywienie piersiowej części kręgosłupa oraz atrofia tylnych łap. Na podstawie wyników badań histopatologicznych nie wykazano żadnych uchwytanych zmian. Objawy ataksji pojawiły się u 6 innych samic między 39. a 80.

tygodniem doświadczenia. Stan zwierząt pogarszał się, prowadząc do paraliżu, atrofii tylnych łap oraz stanu ogólnego wyniszczenia. U zwierząt otrzymujących średnią i największą dawkę wyraźnie widoczne było zmniejszenie tempa przyrostu masy ciała. Obserwowano u nich wyspekowate wypadanie sierści. Badane parametry biochemiczne krwi zwierząt nie różniły się w grupach zwierząt narażanych i w grupie kontrolnej. Względne masy niektórych narządów po zakończeniu narażenia w grupie otrzymującej największą dawkę były większe niż w grupie kontrolnej – u samic dotyczyło to wątroby i śledziony (również w grupie o średnim narażeniu), a także nerek, tarczycy, jajników i mózgu, natomiast u samców – tarczycy i jąder. Wyniki badań histopatologicznych wykazały u samców zwiększoną częstość występowania nacieków tłuszczowych na trzustce. W kolejnych grupach narażenia stwierdzano następującą liczbę przypadków i ich nasilenie w stosunku do liczby zwierząt w grupie: 3/13 (łagodne), 11/15 (łagodne średnie), 14/16 (średnie znaczne) w porównaniu do ich braku w grupie kontrolnej (17 zwierząt). W badaniach tych za wartość NOAEL można przyjąć najmniejszy poziom narażenia, tj. 5 mg/kg m.c. (Lee i in. 1978).

W 12-miesięcznym doświadczeniu, któremu poddano 80 samców i samic szczurów rasy Wistar, zwierzętom podawano w paszy tiuram w stężeniach: 0; 3; 30 i 300 mg/kg (co odpowiada dziennemu dawkowaniu około: 0; 0,2; 2 i 20 mg/kg m.c. u samic oraz: 0; 0,3; 3 i 30,0 mg/kg m.c. u samców). U zwierząt narażonych na największe dawki tiuramu stwierdzono od 6. miesiąca przejściową wzmożoną pobudliwość ruchową połączoną z silną reakcją na bodźce słuchowe, przy czym po 2 miesiącach zwierzęta stały się osowiałe. Obserwowano u nich zaburzenia pracy zwieracza (częste wydalanie niewielkich ilości moczu), wzmożone wydzielanie śliny oraz u samców powiększenie wątroby i ślinianek, a także nerek u samców i samic. Stwierdzono zaburzenia czynności wątroby objawiające się wzrostem poziomu transaminaz (AspAT i AlAT). Wyniki uzyskane w grupie zwierząt narażonych na najmniejsze i średnie poziomy tiuramu nie różniły się od wyników otrzymanych od zwierząt z grupy kontrolnej. Na podstawie omawianego doświadczenia można przyjąć wartość NOAEL na poziomie między $2 \div 3$ mg/kg m.c. (Piechocka 1980).

Po sześć 4- lub 5-miesięcznych psów rasy beagle/pleć/grupę przez 52 tygodnie otrzymywało w paszy tiuram w stężeniach odpowiadających dziennym dawkom: 0; 0,84; 2,6 i 7,4 mg/kg m.c. (samce) oraz 0; 0,9; 2,5 i 7,2 mg/kg m.c. (samice). Zmniejszenie poziomu erytrocytów zanotowano w grupie samców otrzymujących największą dawkę tiuramu, natomiast zmniejszenie poziomu białek i podwyższenie poziomu cholesterolu, jak i wzrost bezwzględnej masy wątroby stwierdzono u samców otrzymujących największą i środkową dawkę. U zwierząt obu płci otrzymujących największą dawkę wyraźne było zmniejszenie poziomu albuminy w osoczu. Autor, biorąc pod uwagę wzrost masy wątroby u samców i zmiany parametrów biochemicznych (samce, samice), przyjął wartość NOAEL na poziomie 0,84 mg/kg m.c. dla samców oraz 2,5 mg/kg m.c. dla samic (Kehoe 1991a). Wyniki tego doświadczenia zostały uwzględnione przez ekspertów FAO/WHO przy obliczaniu wartości ADI (JMPR 1993).

Grupom samców i samic psów rasy beagle, po 4 zwierzęta w grupie, podawano przez 104 tygodnie codziennie tiuram w kapsułkach w dawkach: 0; 0,4, 4 i 40 mg/kg m.c. Zwierzęta z grupy otrzymującej największą dawkę wykazywały różnorodne ostre objawy zatrucia, m.in.: nudności, wymioty, nadmierne ślinienie się i skurcze kloniczne. U zwierząt zaobserwowano również zmiany oczne, m.in. krwawienie w obrębie dna oka, zwężenie źrenicy i złuszczenie się siatkówki. Zwierzęta z tej grupy zostały poddane nieplanowanej nekropsji przed 29. tygodniem doświadczenia. Objawy neurologiczne (drgawki począwszy od 37. tygodnia) oraz w mniejszym nasileniu ze strony układu pokarmowego obserwowano też w grupie zwierząt otrzymujących 4 mg tiuramu/kg m.c. Zwierzęta otrzymujące 4 i 40 mg tiuramu/kg m.c. miały objawy niedokrwistości (zmniejszenie hematokrytu, hemoglobiny oraz liczby ery-

trocytów). Badania biochemiczne krwi wykazały u zwierząt w obu grupach objawy zmian chorobowych wątroby, a w grupie o największym dawkowaniu tiuramu stwierdzono liczne zmiany degeneracyjne tego narządu. U samców otrzymujących środkową dawkę po 104 tygodniach zanotowano wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby. Stwierdzono także przypadki uszkodzenia nerek u samic otrzymujących środkową i największą dawkę tiuramu. Badania histopatologiczne ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego nie wykazały zmian związanych z obserwowanymi zaburzeniami neurologicznymi. Autorzy przyjęli za wartość NOAEL dawkę 0,4 mg/kg m.c., biorąc pod uwagę takie skutki krytyczne, jak: zaburzenia neurologiczne, niedokrwistość i działanie toksyczne na wątrobę i nerki (Maita i in. 1991).

Zgodnie z niepublikowanymi danymi firmy duPont, które stały się dla US EPA (IRIS 2003) podstawą do wyznaczenia dawki referencyjnej (RfD), wartość NOAEL równą 5 mg/kg m.c. wyznaczono na podstawie wyników 2-letnich badań, w których szczurom podawano w paszy tiuram w dawkach około: 0; 5; 15; 50 i 125 mg/kg m.c./dzień. U szczurów otrzymujących wszystkie dawki tiuramu, z wyjątkiem najmniejszej dawki, obserwowano ataksję ruchową, paraliż tylnych łap oraz powstawanie złogów wapniowych w rdzeniu, podwzgórzu i rdzeniu przedłużonym.

W badaniach inhalacyjnych przeprowadzonych na królikach zwierzęta narażano na tiuram w stężeniu 1,27 mg/m³ 24 h dziennie przez 30 i 33 kolejne dni oraz w stężeniu 1,9 mg/m³, 7 h dziennie 5 razy w tygodniu przez 5 tygodni. Stwierdzono podrażnienie układu oddechowego oraz mięszowy zanik wątroby i nerek. Zmiany te były mniej wyraźne w eksperymencie z przerywanym narażeniem (Brieger, Hodes 1949).

Narażenie inhalacyjne samic szczura na tiuram w stężeniu 3,8 mg/m³ przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 4,5 miesiąca ograniczyło ich funkcje reprodukcyjne oraz wydłużyło cykl estralny. Po narażeniu na tiuram w stężeniu 0,45 mg/m³ nie zanotowano żadnych skutków narażenia (Davydowa 1973).

Witkowska i Sędrowicz (1995) wykazali, że tiuram może zaburzać gospodarkę wapniową u szczurów. Szczurom rasy Wistar tiuram podawano dożołądkowo w dawce 26 mg/kg m.c. Po 14 i 42 dniach stwierdzono u zwierząt wzrost wydalania wapnia w moczu. Po 42 tygodniach wyraźny był spadek poziomu jonów wapnia w osoczu krwi, a także został uruchomiony mechanizm resorpcji wapnia z kości, o czym świadczył spadek poziomu pierwiastka w kości udowej. Zaobserwowano też zmiany metabolizmu witaminy D₃.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że tiuram w testach in vitro wykazuje względnie słabe działanie mutagenne. Jest ono jednak najsilniejsze spośród grupy związków ditiokarbaminianowych należących do podgrupy alkiloditiokarbaminianów. W większości testów, w których tiuram wykazał odpowiedź pozytywną, zastosowanie aktywacji metabolicznej nie było konieczne.

Tiuram nie wykazywał aktywności mutagennej w badaniach Shirasu i in. (1976), w których wykorzystywano 2 szczepy *Bacillus subtilis* H17Rec⁺ i M45Rec⁻, 2 szczepy *E. coli* WP2 oraz 4 szczepy *S. typhimurium* TA1536, TA1536, TA1537 i TA1538.

Tiuram indukował powstawanie mutacji punktowych u histydynozależnych szczepów *S. typhimurium* TA1535 i TA100 bez aktywacji frakcją metaboliczną S9 już od 5 µg/płytkę (Hedenstedt i in. 1979; Zdzienicka i in. 1979). Natomiast w przypadku innych szczepów – TA1538 i TA98, aktywacja metaboliczna była niezbędna do ujawnienia przez tiuram aktywności mutagennej. Obecność związków zawierających w cząsteczce grupy sulfhydrylowe –

cysteiny i glutationu – powodowała gwałtowne zahamowanie indukcji przez tiuram mutacji punktowych u wszystkich wymienionych wcześniej szczepów *S. typhimurium* (Zdzienicka i in. 1979).

W badaniach Crebelli i in. (1992) wykazano zdolność do indukowania mutacji punktowych z aktywacją i bez aktywacji frakcją S9 u niektórych szczepów *S. typhimurium*: TA1535, TA100 oraz *E. coli* WP2 uvrA, a także brak takiej aktywności u szczepów *S. typhimurium* TA1537, TA98, TA102 i *E. coli* WP2.

Badając przyczyny indukcji aberracji chromosomowych przez tiuram, Rahden-Staroń i in. (1997) sprawdzali jego zdolność do wywoływania uszkodzeń bakteryjnego DNA. Aktywność mutagenną tiuramu określono, stosując: szczep *S. typhimurium* TA102, szczep *E. coli* PQ37 pozwalający na wykrycie indukcji systemu naprawy SOS, test z mutantami *E. coli* BH20 fpg i BH190 fpguvra pozwalający na wykrycie modyfikacji puryn oraz test ze szczepami *E. coli* AB1157 i AB1157 ada3 wykrywającymi alkilację DNA w pozycji O⁶ guaniny. Stwierdzono, że anomalie chromosomalne indukowane w komórce przez tiuram nie są spowodowane wprowadzeniem wiązań krzyżowych w DNA, uszkodzeniami oksydacyjnymi oraz indukcją systemu naprawy SOS. Tiuram nie powodował również otwarcia pierścienia imidazolowego puryn ani metylacji DNA w pozycji O⁶ guaniny oraz odpowiedzi adaptacyjnej.

W hodowli ludzkich limfocytów tiuram powodował indukcję (2 razy) wymiany chromatyd siostrzanych oraz nieplanowanej syntezy DNA zarówno w obecności, jak i bez czynnika aktywacji metabolicznej S9. Działanie to było jednak znacznie słabsze od standardowych induktorów – cyklofosfamidu (10 razy) i metanosulfonianu etylu (4 razy), (Perocco i in. 1989; Pienkowska, Zielenska 1990). Podobne wyniki, a także dodatkowo uszkodzenia DNA (typu ssb) uzyskane w teście kometkowym opisali Villani i in. (1998). Z kolei w badaniach aktywności genotoksycznej tiuramu na hodowli komórkowej V79 chomika chińskiego uzyskano wyniki zarówno dodatnie, jak i ujemne (ACGIH 2002).

Tiuram podany dootrzewnowo myszom w dawkach 500 i 1000 mg/kg m.c. powodował po 30 i 60 h od iniekcji zwiększenie częstości występowania mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych szpiku. Dawka 250 mg/kg m.c. w tym doświadczeniu była nieefektywna (Hemavathi, Rahiman 1996). Z kolei Agrawal i in. (1997) uzyskali pozytywne wyniki przy niższych poziomach narażenia na tiuram (o czystości 70%). Związek ten indukował powstawanie mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy szczepu Swiss po dawkach 25 ÷ 100 mg/kg m.c. Podobne dawki tiuramu (tj. 25 i 50 mg/kg m.c.) podane dootrzewnowo samcom myszy szczepu B6CF1 wywołały u samców zwiększenie częstości powstawania mikrojąder w komórkach szpiku, natomiast u samic nie zaobserwowano żadnego skutku (Crebelli i in. 1992).

Dodatni wynik w teście dominujących mutacji letalnych uzyskano u samców myszy Swiss, którym badany związek podawano przez 8 tygodni w paszy w stężeniu 1500 mg/kg, co odpowiada dawce dziennej około 300 mg/kg m.c. (Hemavathi, Rahiman 1996).

W badaniach Villani i in. (1998) wykazano, że tiuram podawany dożołądkowo myszom szczepu B6C3F1 w maksymalnych tolerowanych dawkach (100; 300 i 900 mg/kg m.c. przez 4 dni oraz 300 mg/kg m.c. przez 8 i 12 dni) spowodował wzrost częstości występowania mikrojąder oraz uszkodzeń DNA (ssb) w limfocytach śledziony.

W badaniach in vivo tiuram podany dootrzewnowo samcom myszy szczepu Swiss w dawkach jednorazowych 500 i 1000 mg/kg m.c. oraz w dawce 250 mg/kg m.c. podawanej przez 5 kolejnych dni spowodował liczne nieprawidłowości w zakresie budowy plemników (Hemavathi, Rahiman 1993). Trudno jednak jednoznacznie zinterpretować te wyniki wobec faktu, że podawana w bazach danych wartość LD₅₀ dla myszy po dootrzewnowym podaniu tiuramu wynosi zaledwie 70 mg/kg m.c. (RTECS 2002; NTP 2003).

Eksperti FAO/WHO (JMPR 1993), uwzględniając fakt, że tiuram wykazywał działanie mutagenne w testach *in vitro*, lecz nie w badaniach *in vivo* na ssakach po zastosowaniu dawek mniejszych od maksymalnie tolerowanych, uznali, że związek ten nie wykazuje genotoksycznego działania u ludzi.

Działanie rakotwórcze na ludzi

Jedynie dostępne w piśmiennictwie i powszechnie cytowane w poważnych opracowaniach monograficznych dane pochodzą z ZSRR z początku lat 70. XX w. (*Cherpak* i in. 1971; *Kaskevich, Bezugly* 1973). Stwierdzono w nich 1 przypadek wystąpienia gruczolakoraka tarczycy w grupie 105 osób narażonych zawodowo przez ponad 3 lata na tiuram (nie jest znana wielkość narażenia). W grupie narażonych stwierdzono też zwiększoną liczbę przypadków powiększenia gruczołu tarczowego. Zgodnie z konkluzją ekspertów IARC (1976; 1991), istniejące dane są zbyt nieliczne, aby na ich podstawie można było ocenić rakotwórcze działanie tiuramu na ludzi. Podobną filozofię przyjęli autorzy normatywu ACGIH (2002).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Tiuram podawany dożołądkowo 2 szczepom myszy (C57BL/6 x C3H/Anf i C57BL/6 x AKR; po 18 zwierząt każdej płci z obu szczepów) w dawce 10 mg/kg m.c. (od 7. do 28. dnia życia zwierząt), a następnie w paszy w stężeniu 26 mg/kg (co odpowiada dawce około 4,5 mg/kg m.c./dzień) przez 17 miesięcy nie spowodował istotnego statystycznie zwiększenia liczby nowotworów w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (*Innes* i in. 1969).

W 80-tygodniowym doświadczeniu na szczurach szczepu CD nie stwierdzono wzrostu częstości występowania nowotworów u obu płci po żadnej z dawek (5 ÷ 67 mg/kg m.c./dzień). Zarówno w grupach narażonych, jak i w grupie kontrolnej obserwowano jedynie przypadki spontanicznie rozwijających się nowotworów, wśród których dominowały złośliwe i łagodne zmiany w obrębie tarczycy i przysadki (*Lee* i in. 1978).

Przez 12 miesięcy 80 szczurów szczepu Wistar otrzymywało tiuram w paszy w stężeniach odpowiadających dziennym dawkom u samców i samic odpowiednio około: 0; 0,2; 2 i 20 oraz: 0; 0,3; 3 i 30 mg/kg m.c. Po roku stwierdzono 2 przypadki guzów nowotworowych sutka (gruczolak i włókniakogruczolak około- i wewnątrzkanalikowy) u samic z grupy o największym narażeniu (*Piechocka* 1980). Na podstawie tego wyniku, a także wobec braku informacji o przypadkach spontanicznych nowotworów w grupie kontrolnej, małej liczebności zwierząt oraz celu doświadczenia innego niż badanie rakotwórczości, nie można wnioskować o kancerogennym działaniu tiuramu.

W 2-letnim teście kancerogenności szczury szczepu Wistar/Bog otrzymywały w paszy tiuram w stężeniu: 0; 1; 10; 100 i 1000 mg/kg (tj. w dawkach około: 0; 0,05; 0,5; 5 i 50 mg/kg m.c./dzień). Nie wykazano statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania określonych nowotworów w żadnej z badanych grup. Obserwowano jedynie, niezależnie od dawkowania, występowanie nowotworów o charakterze spontanicznym, przy czym niezależnie od płci dominowały zmiany w obrębie przysadki i tarczycy (*Kita* i in. 1985).

Podobny wynik, tj. brak wzrostu częstości występowania nowotworów w każdej badanej grupie szczurów rasy Wistar otrzymujących tiuram w paszy w stężeniach odpowiadających dziennym dawkom 0,1 ÷ 12 mg/kg m.c. (samce) i 0,1 ÷ 14 mg/kg m.c. (samice) – uzyskali w 2-letnim eksperymencie *Maita* i in. (1991). Autorzy ci również zanotowali we wszystkich grupach zwierząt przypadki nowotworów spontanicznych, głównie gruczolaki przedniego płata przysadki. U samic natomiast zaobserwowano odwrotny związek między

częstością występowania włókniakogruczolaków sutka a poziomem dawkowania tiuramu – w grupie kontrolnej 16 przypadków na 64 zwierzęta, a w kolejnych grupach narażenia: 0,1; 1,4 i 14 mg/kg m.c., odpowiednio: 13/64; 9/64 i 3/64.

W 2-letnich badaniach paszowych nie stwierdzono istotnego wzrostu częstości występowania nowotworów między szczurami F344 z grupy kontrolnej i z grup narażanych (dawki dzienne około 40 i 80 mg tiuramu/kg m.c.), (*Takashi* i in. 1983; *Hasegawa* i in. 1988). Zano-towano natomiast spadek częstości występowania niektórych spontanicznych zmian neoplas-tycznych w grupach narażanych. Dotyczyło to u obu płci przypadków białaczek, a u samic zmniejszenia liczby przypadków nowotworów przysadki oraz gruczolaków komórek C tar-czycy. Działanie to można wytłumaczyć zahamowaniem przez tiuram i jego metabolity bez-pośredniego (działanie antyoksydacyjne) lub pośredniego (inhibicja niektórych enzymów kompleksu cytochromu P-450) hamowania reakcji utleniania chemicznych kancerogenów.

Zarówno w 1976 r., jak i w 1991 r. eksperci IARC na podstawie istniejących wówczas danych toksykologicznych zaliczyli tiuram do grupy 3., argumentując to brakiem wystarczają-cych dowodów rakotwórczego działania tego związku u ludzi i zwierząt laboratoryjnych. Również eksperci ACGIH (2002) zaliczyli tiuram do grupy A4, a więc związków nieklasyfi-kowanych jako substancje kancerogenne.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Wpływ tiuramu na zdolności reprodukcyjne samców szczurów szczepu Charles River CD badano, podając im ten związek w paszy w stężeniach odpowiadających dziennym dawkom: 30; 58 i 132 mg/kg m.c. przez 13 tygodni. Zwierzęta z grupy o największym narażeniu utraci-ły zdolność do zapładniania samic. U połowy bezpłodnych samców stwierdzono niedorozwój jąder, zwyrodnienia w obrębie kanalików nasiennych i obecność nietypowych spermatocytów w najądrzach. Mniejsze dawki nie wpływały na płodność samców ocenianą liczbą zapłodnio-nych przez nie samic i średnią liczebnością miotów (*Short* i in. 1976).

Tiuram podany dootrzewnowo samcom myszy szczepu Swiss w dawkach jednorazo-wych zbliżonych do wartości LD₅₀ (500 i 1000 mg/kg m.c.) oraz w dawce 250 mg/kg m.c. podawanej przez 5 kolejnych dni powodował zaburzenia spermatogenezy (*Hemavathi, Rahiman* 1993).

Samice szczurów szczepu Charles River CD po 14 dniach podawania tiuramu w paszy (dawki 30 i 96 mg/kg m.c.) kojarzono z samcami z grupy kontrolnej. Niższy poziom dawko-wania spowodował istotne zmniejszenie liczby implantacji i płodów. Wśród samic z grupy otrzymującej 96 mg tiuramu/kg m.c. padło 5 z 20 zwierząt, a tylko jedna samica została za-płodniona (11 implantacji i 10 zarodków w 13. dniu ciąży). Stwierdzono, że niekorzystne działanie tiuramu polegające na zaburzeniach cyklu rujowego (wydłużenie fazy diestralnej) było odwracalne. Stwierdzono ciążę u wszystkich 9 samic, które przeżyły 4,5 tygodnia po otrzymaniu dziennie 96 mg tiuramu/kg m.c. i które zostały pokryte po 9 dniach na diecie otrzymywanej przez zwierzęta z grupy kontrolnej. Liczba implantacji i liczba płodów były nieco mniejsze, ale nie wykazano wpływu na indeksy płodności i brzemiennosc oraz stosunek liczby zarodków zdolnych do życia do liczby implantacji (*Short* i in. 1976).

Roll (1971) w trzypokoleniowym eksperymencie badał wpływ tiuramu na rozrodczość dwóch szczepów myszy NMRI i SW. U samic, które w pokoleniach F₀, F₁ i F₂ otrzymywały *per os* tiuram w dawce 357 mg/kg m.c. między 6. a 17. dniem ciąży (NMRI) lub 500 mg/kg m.c. (SW), nie stwierdzono, w porównaniu z grupą kontrolną, różnic w zakresie: liczby pło-dów, umieralności, masy ciała płodów w dniu urodzenia, a także liczby zniekształceń.

W badaniach embriotoksycznego i teratogennego działania tiuramu opisanych przez *Robens* (1969) wykorzystano samice chomików syryjskich, którym podawano *per os* związek

rozpuszczony w DMSO lub metylokarboksycelulozie (CMC) w 7. lub 8. dniu ciąży. Ocena działania tiuramu rozpuszczonego w DMSO była niemożliwa, ponieważ sam nośnik wywoływał działanie embriotoksyczne i teratogenne. Dawki tiuramu w CMC wynosiły: 125; 250; 300 i 500 mg/kg m.c. Zmniejszenie liczebności miotów, wzrost resorpcji i śmiertelności płodów oraz wzrost częstości występowania wad rozwojowych u płodów obserwowano po dawce 250 mg/kg m.c. Uzyskane skutki były zależne od wielkości narażenia. Zanotowano istotne różnice między deformacjami płodów pochodzących od samic, którym tiuram podawano w 7. i 8. dniu ciąży. I tak, defekty czaszki, w tym wszystkie stopnie przepukliny mózgowej oraz rozszczepy kręgosłupa, jak i zrosty żeber, a także skrócenie szczęki górnej lub zuchwy były charakterystyczne dla 7. dnia podania, natomiast o dzień późniejsze podanie tiuramu powodowało u płodów: skrócenie bądź wykrzywienie ogonów, poważne zniekształcenia kończyn oraz zrosty żeber. Ponadto u niektórych płodów obserwowano nieregularne bądź połączone kręgi lędźwiowe i krzyżowe oraz zmiany w trzewiach, m.in. w sercu, włącznie z połączeniem aorty z tętnicą płucną czy brak jednej lub obu nerek.

Roll (1971) podawał *per os* tiuram zawieszony w oleju arachidowym samicom szczepów myszy NMRI i SW między 6. a 17. dniem ciąży jednorazowo w ilości: 5; 10; 20 i 30 mg/zwierzę (co odpowiadało dawkom dla obu szczepów, odpowiednio: 179; 357; 714 i 1071 mg/kg m.c. oraz: 250; 500; 1000 i 1500 mg/kg m.c.). Stwierdzono, zależny od dawki, wzrost liczby martwych urodzeń i śmiertelności osesków do 21. dnia życia oraz zmniejszenie masy ciała osesków w 1. i 21. dniu życia, począwszy od dawkowania 357/500 mg/kg m.c. Częstość wymienionych objawów była zależna od wielkości dawki. Przyczyną dużej śmiertelności młodych (do 61%) był głównie rozszczep podniebienia. W tych grupach narażenia w 18. dniu po zapłodnieniu stwierdzono istotne zmniejszenie liczby załazków, wzrost resorpcji i objawy wielokierunkowego, typowego dla tiuramu nieprawidłowego rozwoju szkieletu obejmującego m.in.: rozszczep podniebienia, zmniejszenie zuchwy, falistość żeber, wygięcie kręgosłupa oraz skrzywienia i deformacje kończyn od ciężkich do bardzo ciężkich. Stwierdzono, że u obu szczepów 12. i 13. dzień ciąży, a więc przełom fazy embrionalnej i płodowej, okazały się dniami krytycznymi. Występujące wady rozwojowe po podawaniu tiuramu w 12. i 13. dniu miały ten sam charakter i stopień nasilenia jak po podawaniu go między 6. a 17. dniem ciąży. Dawkowanie tiuramu w 12. lub w 13. dniu powodowało znacznie mniej zniekształceń. Wynika stąd, że do powstania tego typu zniekształceń szkieletu są wymagane przynajmniej dwie aplikacje w dziennych odstępach w ekstremalnie wrażliwej fazie. Autor uznał najmniejszą z zastosowanych u szczepu SW dawek, tj. dawkę 250 mg/kg m.c. za niewywołującą efektów teratogennych. Obserwując rozwój osesków szczurów w okresie laktacji, stwierdzono, że tiuram przenika do mleka matek karmionych paszą zawierającą ten związek, wywołując silne, bezpośrednie działanie toksyczne na młode organizmy.

Short i in. (1976) badali działanie embriotoksyczne i teratogenne tiuramu na szczurach szczepu CD, obserwując następnie poporodowy rozwój płodów, a także na myszach szczepu Swiss-Webster. Samice szczurów otrzymywały tiuram *per os* w dawkach: 40; 90; 136 i 164 mg/kg m.c. między 6. a 15. dniem ciąży oraz 200 mg/kg m.c. w 6. dniu bądź między 7. a 12. dniem ciąży. Tylko $\frac{1}{3}$ samic otrzymujących największą dawkę przeżyła okres podawania tiuramu. Badany związek w dawce 136 mg/kg m.c. znacząco zmniejszał liczbę implantacji i płodów w miocie. Liczba resorpcji, znacząco mniejsza po dawce 136 mg/kg m.c., w grupach o największym narażeniu osiągnęła 100%. Masa ciała płodów była mniejsza we wszystkich badanych grupach. Wśród deformacji ujawnionych u płodów matek otrzymujących dawkę 136 mg tiuramu/kg m.c. (po większych dawkach nie uzyskano potomstwa) stwierdzono nieprawidłowości sklepienia czaszki (19/21), nieznaczne (6/10) lub wyraźne (4/19) wodogłowie, brak kostnienia mostka (11/11) i niekompletne kostnienie potylicy (7/11) w porównaniu z brakiem tych wad u około 150 zwierząt z grupy kontrolnej. Podanie ciężarnym myszom *per*

os dawek 100 i 300 mg tiuramu/kg m.c. między 6. a 14. dniem po zapłodnieniu nie wpłynęło istotnie na liczebność potomstwa, liczbę resorpcji i masę ciała płodów. Należy podkreślić, że okres dawkowania przeżyło 78% samic z grupy większego dawkowania. Wśród wad rozwojowych potomstwa matek z tej grupy oraz w grupie odniesienia stwierdzono, odpowiednio: wodonercze (12/67 vs. 8/69), wodogłowie (8/67 vs. 6/76), lekkie (22/71 vs. 6/76) lub wyraźne (6/71 vs. 4/76) zniekształcenie czaszki, grubą ścianę przedsionka (2/67 vs. 0/69), wady mostka (10/71 vs. 4/76) oraz obecność włóknistej materii łączącej soczewkę z siatkówką (5/67 vs. 0/69).

Można ogólnie stwierdzić, że w przypadku wszystkich badanych gatunków zwierząt, tj. szczurów, myszy i chomików – embriotoksyczne i teratogenne działanie tiuramu ujawniło się jedynie po dużych, toksycznych dla matek dawkach.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Tiuram szybko wchłania się do organizmu przez układ oddechowy (w postaci aerozoli i pyłów), błony śluzowe oraz z przewodu pokarmowego, osiagając różne organy i narządy (WHO/FAO 1985; EHC 1988; ACGIH 2002).

Nomeir i *Markham* (1990) ocenili, podając *per os* szczurom tiuram znakowany izotopem węgla ^{14}C , że absorpcji uległo ponad 83% podanej dawki. Podobne rezultaty (biodostępność tiuramu na poziomie 85%) uzyskał *Hiles* (1989).

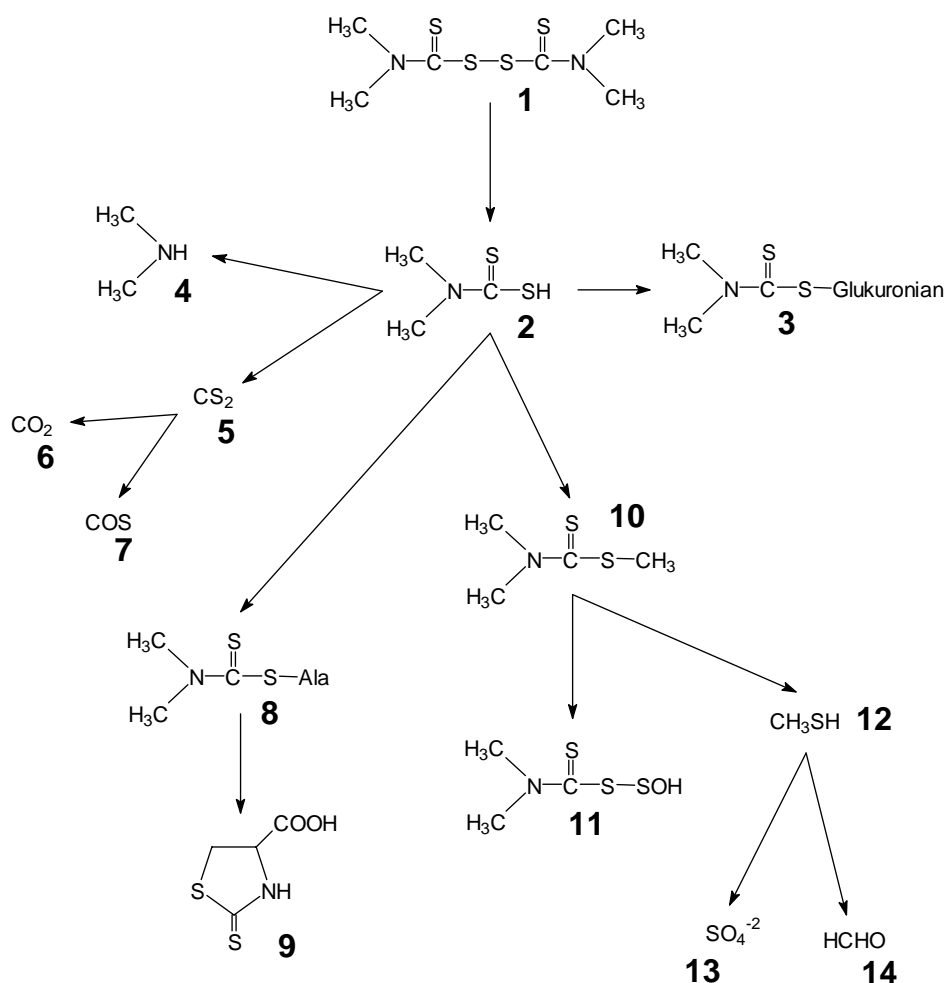
Na podstawie pomiarów radioaktywności u zwierząt, którym dożołądkowo podawano znakowany tiuram, oszacowano, że głównymi miejscami rozmieszczenia tego związku (i/lub jego metabolitów) były: wątroba, krew (erytrocyty), nerki oraz kości, natomiast najmniejszą radioaktywność stwierdzano w: mózgu, osoczu krwi i mięśniach szkieletowych (*Gay* 1997; *Nomeir*, *Markham* 1990).

Po 3 dniach od podania *per os* znakowanego ^{14}C -tiuramu, w tkankach szczurów stwierdzano jeszcze 6% (*Hiles* 1989), a po 4 dniach $2 \div 3\%$ radioaktywności.

Metabolizm i wydalanie

Wydaje się, że podstawowym, pierwszym etapem szybko przebiegającego procesu biotransformacji tiuramu jest rozerwanie mostka disulfidowego i powstanie kwasu dimetyloditiokarbaminowego (DDCA). Jest on wykrywany jako wolny związek bądź *S*-glukuronid w moczu i tkankach zwierząt laboratoryjnych (EHC 1988). Dalsze przemiany tiuramu, przedstawione schematycznie na rysunku 1., są katalizowane, m.in. przez enzymy mikrosomalne wątroby oraz odpowiednie transaminazy i transmetylazy (WHO/FAO 1985; EHC 1988; *Hayes*, *Laws* 1991).

O szybkości metabolizmu tiuramu świadczy fakt, że już po około $1,5 \div 2$ h po dootrzewnowym podaniu tiuramu szczurom, stwierdzono w wydychanym powietrzu obecność disiarczku węgla (*Dalvi*, *Deoras* 1986).



Rys 1. Schemat przemian metabolicznych tiuramu w organizmie szczura (wg EHC 1988; *Hayes, Laws* 1991; *JMPR* 1993; 1997; *EPA* 2001). Objaśnienia: 1) tiuram, 2) kwas dimetyloditiokarbaminowy (DDCA), 3) glukuronian dimetyloditiokarbamoilu, 4) dimetyloamina, 5) disiarczek węgla, 6) ditlenek węgla, 7) siarczek karbonylu, 8) dimetyloditiokarbamoiloalanina, 9) kwas 2-tiookso-4-tiazolidyno-karboksylovyy, 10) dimetyloditiokarbaminian metyly, 11) kwas dimetyloditiokarbamoilosulfenowy, 12) metanotiol, 13) siarczan, 14) formaldehyd

W 24 h po podaniu szczurom znakowanego ^{14}C -tiuramu (15,5 mCi/mmol), poprzedzonym 9-tygodniowym spożywaniem przez zwierzęta nieznakowanego związku w paszy (około 4 ÷ 5 mg/kg m.c.) nie stwierdzono w moczu obecności niezmetabolizowanego tiuramu. Technika HPLC-MS zidentyfikowano natomiast 5 głównych metabolitów: kwas dimetyloditiokarbamoilosulfenowy, glukuronid DDCA, ester metylovyy DDCA i koniugat DDCA z alaniną, a także produkt reakcji disiarczku węgla z alaniną – kwas 2-tiookso-4-tiazolidynokarboksylovyy. Łącznie w moczu oznaczono około 30% podanej radioaktywności (*McManus* 1991).

Największe zainteresowanie biotransformacją tiuramu i innych ditiokarbaminianów wynika z faktu, że w cyklu ich przemian metabolicznych powstaje disiarczek węgla (CS_2) – związek o powszechnie znanych toksycznych właściwościach. W badaniach na szczurach samcach szczepu Sprague-Dawley stwierdzono, że wydalanie disiarczku węgla z wydychanym powietrzem było zależne od dootrzewnowo podanej dawki tiuramu, a 2- i 4-krotne zwiększenie dawki (tj. z 15 do 30 i 60 mg/kg m.c.) powodowało odpowiednio 10- i 40-krotny wzrost ilości wydychanego disiarczku węgla. Wcześniejsze podanie SKF 525-A spowodowa-

ło istotny spadek wydychanego disiarczku węgla, co sugeruje udział enzymów mikrosomalnych wątroby w metabolizmie tiuramu (Dalvi, Deoras 1986).

Znaczna większość (84 ÷ 90%) dawki znakowanego tiuramu jest wydalana z organizmu szczura w ciągu 96 h. Największy odsetek radioaktywności pochodzącej z izotopu ^{14}C stwierdzano w wydychanym powietrzu (41 ÷ 48%), nieco mniej w moczu (35 ÷ 40%), a w kale było zaledwie 2 ÷ 5% podanej dawki. Płeć zwierząt nie miała wpływu na uzyskiwane wyniki (Nomeir, Markham 1990).

Zbliżone wyniki uzyskał Hiles (1989), który po 72 h od dożołądkowego podania oznaczył 41% promieniotwórczości pochodzącej z podanego szczurom znakowanego tiuramu w wydychanym powietrzu oraz 38% w moczu.

Z kolei Gay (1987) podaje, że około 70% izotopu ^{14}C , którym znakowano tiuram, zostało wydalone z gazowymi produktami przemian tiuramu w wydychanym przez szczury powietrzu, natomiast w moczu i kale zbieranymi przez 7 dni eksperymentu odzyskano odpowiednio 25 i 3% podanej dawki.

Różnice w poziomie radioaktywności mierzonej w moczu po podaniu znakowanego tiuramu drogą *per os* mogą wynikać z różnic podstawienia znacznika. Stwierdzono bowiem mniejszy odzysk radioaktywności w przypadku ^{14}C -(C=S)- niż ^{14}C -(metylo) – znakowanego tiuramu (EPA 2001).

Ogólnie należy uznać, że zarówno tempo przemian metabolicznych, jak i czas eliminacji tiuramu z organizmu, głównie z wydychanym powietrzem i moczem, są stosunkowo szybkie.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego na organizmy stałocieplne jest wielokierunkowy i nie został do końca poznany.

Tiuram wykazuje zdolność do chelatowania jonów metali endogennych, co powoduje ich eliminację z procesów aktywacji, m.in. enzymów Cu-zależnych. W ten sposób hamowana jest np. aktywność β -hydroksylazy dopaminy w mózgu, śledzionie, nadnerczach i sercu, co prowadzi do zahamowania biosyntezy amin katecholowych i obniżonego poziomu m.in. norepinefryny w podwzgórzu. Powoduje to zaburzenia neuroprzekaźnictwa ośrodkowego oraz obwodowego z objawami uszkodzeń neurologicznych, głównie motorycznych i behawioralnych (EHC 1988; Seńczuk 1990; Cooper 1997). Dawka 120 mg/kg m.c. tiuramu podana dootrzewnowo szczurom spowodowała po 24 h istotny spadek aktywności cholinesterazy w osoczu (Dalvi i in. 1984). Przyjmuje się również, że za występowanie objawów neurotoksycznych powszechnie obserwowanych w badaniach na zwierzętach, którym podawano tiuram, jest odpowiedzialny jeden z jego metabolitów – disiarczek węgla (WHO/FAO 1985; Dalvi, Deoras 1986; JMPR 1993; EPA 2001; IPCS 2002).

Tiuram jest też inhibitorem wielu innych enzymów, m.in. związanych z metabolizmem glukozy (np. heksokinaza, dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa), a także monoaminooksydaz. Powoduje też zaburzenia metabolizmu witaminy B₆ i tryptofanu (WHO/FAO 1985). Może on również prowadzić do zaburzeń gospodarki wapniowej organizmu (Witkowska, Sędrowicz 1995). Powszechnie znana jest również zdolność tiuramu do hamowania aktywności dehydrogenazy aldehydowej, co przy łącznym podaniu tego związku i alkoholu etylowego powoduje, tzw. „szok disulfiramowy”, czyli objawy wtórnego zatrucia aldehydem octowym (WHO/FAO 1985; Bogdanik 1988; OSHA 1999).

Dalvi i in. (2002) łączą hepatotoksyczność tiuramu z działaniem produktów jego biotransformacji. Zachodzący we frakcji mikrosomalnej hepatocytów metabolizm zarówno tiu-

ramu, jak i produktów jego przemiany – kwasu dimetyloditiokarbaminowego oraz disiarczku węgla, jest związany z formą molekularną cytochromu P-450 – CYP2E1. Związki te są jednocześnie inhibitorami tej grupy enzymów i zalicza się je do grupy, tzw. „samobójczych inhibitorów” cytochromu P-450. Wobec zahamowania aktywności CYP2E1 dochodzi do uszkodzenia wątroby na skutek wzmożonej częstości wiązania się reaktywnych atomów siarki (obecnych w cząsteczkach disiarczku węgla i siarczku karbonylu) ze składnikami błon komórkowych hepatocytów i w konsekwencji ich zniszczenia.

O uszkodzeniu przez tiuram wątroby świadczy również fakt, że w 24 h po dootrzewnowym podaniu szczurom tego związku w dawkach 60 i 120 mg/kg m.c. dochodziło do wzrostu aktywności enzymów markerowych, tj. SDH (dehydrogenaza sorbitolu), SGPT (transaminaza glutaminianowo-pirogronianowa) i SGOT (osoczowa transaminaza glutaminianowoszczawianowa) oraz zmniejszenia się poziomu kompleksu cytochromu P-450 w mikrosomach hepatocytów. Brak bądź mniej wyraźne skutki działania po 5 h sugerują udział w ich wywoływaniu produktów przemiany metabolicznej tiuramu (*Dalvi i in. 1984; Dalvi, Deoras 1986*).

Badając mechanizmy toksyczności tiuramu na hodowli ludzkich fibroblastów skóry, *Careser i in. (2001)* stwierdzili, że substancja ta powodowała szybki spadek poziomu glutationu (GSH) i równoważny wzrost stężenia utlenionego glutationu (GSSG) na skutek zahamowania aktywności reduktazy glutationu (GR). Narażeniu komórek na tiuram towarzyszyło również istotne wzmocnienie procesów peroksydacyjnych.

Zaburzenia cyklu reprodukcyjnego obserwowane u zwierząt laboratoryjnych narażanych na tiuram mogą także wynikać ze zdolności omawianej substancji do blokowania owulacji przez zahamowanie wydzielania przez przysadkę mózgową hormonu luteinizującego (LH) związane z zaburzeniami neuroprzebieżności ośrodkowego (*Stoker i in. 1993; Cooper 1997*).

Chociaż ditiokarbaminiany jako grupa związków są powszechnie uważane za substancje zaburzające homeostazę hormonów tarczycy przez selektywne hamowanie aktywności peroksydazy tarczycowej (TPO) i wywoływanie rozrostu i niedoczynności gruczołu, to za działanie to jest odpowiedzialny przede wszystkim etylenotiomocznik (ETU) – jeden z produktów przemiany etylenobisiditiokarbaminianów. Związek ten nie powstaje podczas biotransformacji alkiloditiokarbaminianów, m.in. tiuramu (*Marinovich i in. 1997; EPA 2001*).

Przypuszcza się, że aktywność mutagenna tiuramu, stwierdzana m.in. w teście Ames, wynika z jego zdolności do hamowania aktywności enzymów odpowiedzialnych za ochronę przed działaniem aktywnych form tlenu. Mutagenne działanie tiuramu było większe w obecności frakcji S9 i tlenu. Ponadto tiuram wzmacniał mutagenną aktywność menadionu, związku, który zwiększa poziom rodników nadtlenkowych w mikrosomach wątroby (*Rannug, Rannug 1984*).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie jest wiele różnych przykładów łącznego działania tiuramu i innych czynników.

Najbardziej znanym jest zespół objawów związanych z łącznym oddziaływaniem na organizm tiuramu i alkoholu etylowego, zwany „szokiem disulfiramowym”. Zgodnie z najpowszechniej przyjętą hipotezą, tiuram, podobnie jak jego etylowy analog, zwany potocznie disulfiramem (disulfid tetraetylotiuramu, antabus, anticol), hamuje aktywność dehydrogenazy aldehydowej, co w następstwie prowadzi do kumulowania się we krwi pozbawionego możliwości dalszego metabolizmu aldehydu octowego wywołującego wtórne zatrucie. Manifestuje się ono zaczerwienieniem twarzy i spojówek, nadmierną potliwością, przyspieszeniem oddechu, uczuciem duszności i rozpierania w klatce piersiowej, tachykardią oraz uczuciem niepokoju i lęku przed śmiercią (*Shelley 1964; WHO/FAO 1985; Bogdanik 1988; OSHA 1999*).

Istnieje jednak także inna hipoteza tłumacząca opisaną wcześniej interakcję. Uwzględnia ona zmianę przez etanol kierunków przemiany tiuramu przez hamowanie tempa glukuronizacji i wydalania kwasu dimetyloditiokarbaminowego, co w konsekwencji powoduje zwiększanie w organizmie poziomu disiarczku węgla, który jest odpowiedzialny za wywołane skutki (EHC 1988; *Hayes, Laws* 1991). Powszechnie podkreśla się, aby podczas pracy z tiuramem, jak również przed rozpoczęciem pracy oraz przez kilka dni po jej zakończeniu był rygorystycznie przestrzegany zakaz picia alkoholu.

Łączne podanie szczurom tiuramu w dawce 1,9 mg/kg m.c. i alkoholu etylowego wywoływało u nich kumulację aldehydu octowego we krwi, przy czym podkreśla się, że pod względem wielkości, reakcja wywołana jednoczesnym podaniem obu związków jest podobna u szczurów i u człowieka (EHC 1988).

W 2-letnim eksperymencie na szczurach szczepu Fisher 344 mającym na celu zbadanie możliwości tworzenia się rakotwórczej *N*-nitrozodimetyloaminy w warunkach *in vivo* wykazano, że łączne podawanie tiuramu (około 40 mg/kg m.c.) oraz azotanu (III) sodowego (160 mg/kg m.c.) wywołało u badanych zwierząt nowotwory jamy nosowej (gruczolakoraki, gruczolaki i rak nabłonka węchowego). Stwierdzono u 18 na 24 samców zwierząt i u 15 na 24 samic zmiany nowotworowe w porównaniu do niewystępowania raka u zwierząt w grupie kontrolnej oraz w grupach narażonych na działanie jednego czynnika (*Lijinsky* 1984). Należy dodać, że eksperci IARC (1991) uznali, że omówione badanie nie odnosiło się bezpośrednio do oceny działania rakotwórczego tiuramu.

Badano zaburzenia neurochemiczne przy łącznym narażeniu szczurów szczepu Wistar na primor (5,6-dimetylo-2-dimetyloamino-4-pirymidynilodimetylokarbaminian metylu) i tiuram. Stwierdzono, że działanie równotoksycznej mieszaniny obu związków było bardziej nasilone w porównaniu do oddziaływania samego primoru w równoważnej dawce zarówno w warunkach narażenia ostrego dawką 50 i 20% LD₅₀, jak i w zatruciu krótkookresowym (14 dni, 5% LD₅₀), (*Biel-Zielińska, Brzeziński* 1991a, b).

Łączne narażenie szczurów na ołów oraz ditiokarbaminiany (w tym tiuram) powodowało zwiększenie biodostępności i zmniejszenie wydalania ołowiu z organizmu. W rezultacie obserwowano zwiększenie stężenia ołowiu w mózgu (nie zawsze związane ze wzrostem poziomu ołowiu we krwi) i związany z tym wzrost jego działania neurotoksycznego. Skutek ten był najbardziej widoczny w przypadku tiuramu. Zjawisko to można wytłumaczyć tworzeniem się w organizmie zwierząt lipofilowych kompleksów ołowiu z tiuramem, łatwo przedostających się przez błony komórkowe i barierę krew-mózg (*Oskarsson, Lind* 1985; *Oskarsson* 1987).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Pomimo licznych publikacji opisujących badania toksyczności tiuramu (przede wszystkim z narażeniem paszowym) na różnych gatunkach zwierząt, jedynie w nielicznych badaniach zastosowany zakres dawek umożliwia ocenę zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia. W przypadku badań toksyczności krótkoterminowej, podprzewlekłej i przewlekłej, jedynymi obserwowanymi zmianami zależnymi od dawki są: tempo przyrostu masy ciała, spożycie paszy oraz wody (*Short* i in. 1976; *Lee* i in. 1978; *Knapek* i in. 1985; *Maita* i in. 1991). Ogólnie, w większości dostępnych prac można dostrzec pewną prawidłowość polegającą na tym, że niezależnie od narażanego gatunku i szczepu zwierząt, dopiero największe (zróżnicowane) poziomy dawkowania wywoływały różne efekty toksyczne (np.: działanie neurotoksyczne, zmiany parametrów hematologicznych i biochemicznych oraz zmiany histopatologiczne), (*Lee, Peters* 1976; *Piechocka* 1980; *Knapek* i in. 1985; *Maita* i in. 1991). Najważniejsze wyniki tych badań zebrano i przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Podsumowanie wyników badań toksyczności krótkoterminowej, podprzewlekłej i przewlekłej tiuramu na różnych gatunkach zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt (szczep, płeć)	Dawki, mg/kg m.c./dzień	Czas trwania doświadczenia	Efekt krytyczny	Wartości NOAEL/LOAEL	Piśmiennictwo
Szczur (CD, samce)	0; 30; 58; 132	13 tygodni	– przyrostu masy ciała – przyrostu masy ciała – bezwzględnych oraz względnych mas narządów	LOAEL 30	<i>Lee i in. 1978</i>
Szczur (CD, samce i samice)	0; 2,5; 25; 50	90 dni	– limfocytów – poziomu albuminy i białek ogółem w osoczu – podrażnienie błony śluzowej żołądka	NOAEL 2,5	<i>Kehoe 1988</i>
Pies (beagle, samce i samice)	0; 0,84; 2,6; 7,4 (samce); 0; 0,90; 2,5; 7,2 (samice)	52 tygodnie	– poziomu albuminy i białek ogółem w osoczu – poziomu cholesterolu – bezwzględnej i względnej masy wątroby	NOAEL 0,84 (samce) 2,5 (samice)	<i>Kehoe 1991a</i>
Pies (beagle, samce i samice)	0; 0,4; 4; 40	104 tygodnie	– niedokrwistość i uszkodzenie nerek (samice) – uszkodzenie wątroby	NOAEL 0,4	<i>Maita i in. 1991</i>
Szczur (CD, samce i samice)	0; 5; 20; 52 (samce); 0; 6; 26; 67	80 tygodni	– przyrostu masy ciała – zmiany w trzustce	LOAEL 5	<i>Lee i in. 1978</i>
Szczur (Wistar/Bog, samce i samice)	0; 0,05; 0,5; 5; 50	2 lata	– poziomu hemoglobiny (samice) – zmiany bezwzględnej i względnej masy narządów – karboksyoesterazy (samice)	NOAEL 5 NOAEL 0,5	<i>Knapek i in. 1985</i>
Szczur (Wistar, samce i samice)	0; 0,1; 1,2; 11,6 (samce); 0; 0,1; 1,4; 13,8 (samice)	2 lata	– przyrostu masy ciała – padnięcia zwierząt – niedokrwistość (samice) – zanik nerwu kulszowego – atrofia mięśni	NOAEL 1,2 (samce) 1,4 (samice)	<i>Maita i in. 1991</i>

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt (szczep, płeć)	Dawki, mg/kg m.c./dzień	Czas trwania doświadczenia	Efekt krytyczny	Wartości NOAEL/LOAEL	Piśmiennictwo
Szczur (CD, samce i samice)	0; 1,5; 7,3; 15 (samce) 0; 1,8; 8,9; 19	2 lata	– niedokrwistość (samice) – przyrostu masy ciała – uszkodzenie trzustki i wątroby	NOAEL 1,2 (samce) 1,8 (samice)	<i>Kehoe 1991b</i>
Mysz (C57BL/6x C3H/Anf i C57BL/6x AKR, samce i samice)	0; 4,2	78 tygodni	–	NOAEL 4,2	<i>Innes i in. 1969</i>
Mysz (CD-1, samce i samice)	0; 3; 24; 50 (samce) 0; 3; 57; 112 (samice)	97 tygodni	– przyrostu masy ciała	NOAEL 3	<i>Trutter 1992</i>

W długookresowych badaniach rakotwórczości tiuramu, ze względu na stwierdzony i uznany brak takiego działania, nie można ocenić zależności dawka-efekt (*Lee i in. 1978; Kita i in. 1985; Hasegawa i in. 1988; Maita i in. 1991*).

Jedynym typem badań, w których zarysowała się wyraźna zależność efektu toksycznego od wielkości dawkowania, były badania embriotoksyczności i teratogenności, gdzie samicom różnych gatunków zwierząt (szczury, myszy, chomiki) podawano w okresie embriogenezy zróżnicowane dawki tiuramu. Należy jednak pamiętać, że obserwowane skutki występowały po dawkach toksycznych dla matek.

W badaniach na chomikach narażanych na dawki 125 do 500 mg/kg m.c. tiuramu stwierdzono wyraźną zależność m.in. liczebności miotu, śmiertelności płodów i liczby niekształceń od dawki. Za dawkę nieefektywną w tym badaniu przyjęto dawkę 125 mg/kg m.c., zaś przy 4-krotnie wyższym poziomie dawkowania notowano 100-procentową śmiertelność płodów oraz dodatkowo padnięcia matek (*Robens 1969*). Szczegółowe dane ilustrujące tę zależność przedstawiono w tabeli 4.

W badaniach na myszach *Roll (1971)* stwierdził zależne od dawki (w zakresie 179 ÷ 1071 mg/kg m.c. szczep NMRI oraz 250 ÷ 1500 mg/kg m.c. szczep SW) zwiększenie częstości występowania takich parametrów, jak: liczebność miotów, śmiertelność płodów i oseków, liczba resorpcji i odsetek płodów zdeformowanych.

W podobnych badaniach opisanych przez *Short i in. (1976)* dawki 100 i 300 mg/kg m.c. tiuramu podane samicom szczurów szczepu Swiss-Webster nie wpłynęły niekorzystnie na potomstwo. Zależność taką wykazano z kolei na szczurach szczepu CD otrzymujących tiuram w zakresie dawek 40 ÷ 200 mg/kg m.c. Obserwowane zmiany dotyczyły m.in. przeżywalności samic, liczby implantacji i płodów, resorpcji oraz masy ciała płodów. Zasadnicze różnice występowały po dawce 136 mg/kg m.c., a po dawkach 164 i 200 mg/kg m.c. zanotowano 100% resorpcji. Niektóre wyniki doświadczenia przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 4.

Wpływ podawania tiuramu zawieszzonego w karboksymetylocelulozie (CMC) na ciężarne samice chomików (Robens 1969)

Grupa zwierząt	Dawka, mg/kg m.c.	Dawkowanie w dniu ciąży	Liczba samic ogółem/ liczba samic padłych	Liczba płodów/ miot	Śmiertelność płodów, %	Średnia masa płodu, g	Płody zniekształcone, %
Kontrolna CMC		–	99/0	10,9	4,5	2,3	0,5
		7 lub 8	66/0	11,3	2,7	2,3	0,4
Tiuram w CMC	125	7	7/0	9,7	5,6	2,0	2,9
	125	8	5/0	9,8	0	2,2	2,0
	250	7	4/0	7,0	34,7	2,0	20,4
	250	8	7/0	7,5	18,9	1,5	23,3
	300	7	4/0	3,8	67,4	2,0	33,3
	300	8	4/0	3,8	61,4	1,9	13,3
	500	7	5/2	0	100	–	–

Tabela 5.

Wpływ tiuramu podawanego w okresie organogenezy na ciężarne samice szczura (Short i in. 1976)

Dawka, mg/kg m.c.	Liczba samic		Liczba		Odsetek resorpcji	Masa ciała płodów, g
	narażonych	żywych po zakończeniu dawkowania	implantacji/ samice	płodów/ samice		
0	28	27	11,9	11,2	6	3,9
40	18	15	12,5	11,1	11	3,4
90	9	9	12,7	10,6	16	2,6
136	8	8	9,3	5,3	74	1,8
164	7	6	7,8	0	100	–
200	18	6	8,8	0	100	–

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce od wielu lat stężenie $0,5 \text{ mg/m}^3$ tiuramu przyjęto za wartość NDS. W 1987 r. zaproponowano, a następnie przyjęto także wartość NDSCh równą 2 mg/m^3 .

Zestawienie istniejących normatywów higienicznych obowiązujących na świecie dla omawianego związku przedstawiono w tabeli 6. Wartości NDS w różnych państwach wynoszą 1 bądź 5 mg/m^3 i są 2- ÷ 10-krotnie większe od krajowego normatywu. W nielicznych państwach obowiązują wartości NDSCh na poziomie $2 \div 25 \text{ mg/m}^3$. W Unii Europejskiej nie

wprowadzono normatywu higienicznego dla tiuramu. W USA eksperci NIOSH i OSHA ustalili wartość TWA na poziomie 5 mg/m³, podczas gdy w ACGIH wynosi ona 1 mg/m³ (do 1989 r. obowiązywała wartość TWA równa 5 mg/m³, a do 1985 r. wartość STEL – 10 mg/m³). Zgodnie z uzasadnieniem ACGIH (2002) najwyższe dopuszczalne stężenie równe 1 mg/m³ zabezpieczy osoby narażone zawodowo przed bólem głowy, kaszlem, podrażnieniem skóry i oczu oraz stwierdzonymi u zwierząt laboratoryjnych zaburzeniami płodności oraz embrio- i fetotoksycznością. W niemieckim uzasadnieniu wartości MAK (5 mg/m³) zwrócono uwagę jedynie na wywoływanie przez tiuram reakcji alergicznych (w tym zapaleń skóry) i zdecydowano o przyznaniu tiuramowi indeksu „Sh” – substancja powodująca alergiczne reakcje skóry (DFG 2001). Podobnie postąpiono w Szwecji (AFS 2000), Finlandii oraz Rosji.

W żadnym z państw nie ustalono wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) tiuramu.

Tabela 6.

Wartości normatywów higienicznych tiuramu w poszczególnych państwach (wg RTECS 2002 oraz oficjalnych, dostępnych w internecie wykazów normatywów higienicznych niektórych państw)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Australia	5		
Austria	5		
Belgia	5		
Dania	1		
Finlandia	5	10	Skin ^a
Francja	5		
Holandia	0,5		
Niemcy	5		Sh ^a
Norwegia	5		
Polska	0,5	2	
Rosja		0,5	Skin ^a
Szwecja	1	2	S ^a
Szwajcaria	5	25	
USA:			
– ACGIH (TLV) (1996)	1		A4 ^b
– NIOSH (REL)	5		
– OSHA (PEL)	5		
Wielka Brytania	5	10	carcinogen

^a Działanie uczulające na skórę.

^b Związek nie jest klasyfikowany jako kancerogen.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Tiuram jest związkiem chemicznym o stosunkowo małej toksyczności ostrej i przewlekłej. W badaniach na zwierzętach wykazano, że nie jest on substancją rakotwórczą (grupa 3. wg IARC), a jedynie w niektórych testach in vitro tiuram wykazywał umiarkowane działanie genotoksyczne. Wyraźne działanie fetotoksyczne i teratogenne tiuramu u zwierząt ujawniało się

po dużych, toksycznych dla matek stężeniach. W nielicznych dostępnych pracach wskazano na możliwość niekorzystnego wpływu na zdrowie ludzi narażenia na tiuram.

Dostępne w piśmiennictwie wyniki badań długoterminowych zmierzających do ustalenia wartości NOAEL dla tiuramu polegały na podawaniu różnym gatunkom zwierząt laboratoryjnych badanego związku w paszy. Z przeglądu tych prac wynika, że gatunkiem najbardziej wrażliwym na toksyczne działanie tiuramu były psy rasy beagle.

Do obliczenia wartości NDS tiuramu wykorzystano wyniki dwóch prac na psach:

– rocznych badań paszowych (*Kehoe* 1991a), w których wyznaczono wartość NOAEL równą 0,84 mg/kg m.c. (samce, efekt krytyczny – obniżenie poziomu albuminy i białek ogółem w osoczu, wzrost poziomu cholesterolu, wzrost względnej masy wątroby; u samic wartość ta wyniosła 2,5 mg/kg m.c.). Wyniki tego badania były m.in. podstawą do ustalenia wartości ADI (JMPR 1993)

– 2-letnich badań paszowych (*Maita* i in. 1991), w których wyznaczono wartość NOAEL równą 0,4 mg/kg m.c. (efekty krytyczne – objawy niedokrwistości i uszkodzenia nerek u samic, działanie hepatotoksyczne u obu płci). Wyniki tego badania są podstawą wyrowadzenia wartości NDS w nowelizowanej dokumentacji holenderskiej.

Uśredniając obie wartości NOAEL tiuramu, tj. 0,84 i 0,4 mg/kg m.c./dzień, otrzymujemy wartość 0,62 mg/kg m.c. Z dawki tej obliczono równoważne dla człowieka stężenie tiuramu w powietrzu na podstawie wzoru:

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

gdzie:

- D_h – równoważne stężenie tiuramu w powietrzu dla człowieka
- D_w – dawka podana zwierzętom *per os*
- W_h – masa ciała człowieka (70 kg)
- V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3),

zatem:

$$D_h = (0,62 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}) / 10 \text{ m}^3 = 4,34 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyznaczenia wartości NDS zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, współczynnik dla różnic wrażliwości osobniczej ludzi
- $B = 2$, współczynnik dla różnic międzygatunkowych
- $C = 2$, współczynnik dla innej niż inhalacyjna drogi podania
- $D = 1$, współczynnik związany z zastosowaniem wartości NOAEL
- $E = 1$, współczynnik modyfikujący,

zatem, po podstawieniu wartości do wzoru, obliczamy wartość NDS:

$$\text{NDS} = 4,34 / (2 \cdot 2 \cdot 2) = 4,34 / 8 = 0,54 \text{ mg/m}^3.$$

Biorąc powyższe pod uwagę, proponuje się pozostawienie istniejącej wartości NDS dla tiuramu na poziomie $0,5 \text{ mg/m}^3$. Na podstawie danych piśmiennictwa można przyjąć, że zaproponowana wartość normatywu higienicznego zabezpieczy osoby narażone zawodowo przed bólem głowy i innymi zaburzeniami neurologicznymi, podrażnieniem górnych dróg oddechowych, oczu oraz skóry (z wyłączeniem osób uczulonych), a także stwierdzonymi u zwierząt laboratoryjnych zaburzeniami płodności oraz embrio- i fetotoksycznością.

Należy również zwrócić uwagę, że proponowana wartość NDS jest zaledwie około 5 i 10 razy większa od wyliczonych z wartości ADI (0,01 mg/kg m.c.) i RfD (0,005 mg/kg m.c.) przyjętych odpowiednio przez FAO/WHO (JMPR 1993) i EPA (IRIS 2003), przy czym należy pamiętać, że do wyznaczenia zarówno wartości ADI, jak i wartości RfD przyjęto łączny współczynnik niepewności równy 1000.

Ze względu na brak działania drażniącego tiuramu, proponowanie wartości NDSCh nie znajduje uzasadnienia.

W świetle istniejących danych nie ma także podstaw do oznaczenia substancji indeksem o wchłanianiu przez skórę oraz ustalania wartości DSB. Wydaje się celowe, aby osoby pracujące w warunkach zawodowego narażenia na tiuram były informowane o konieczności unikania spożywania alkoholu, przed i w trakcie pracy, a nawet przez kilka dni po ustąpieniu narażenia.

Biorąc pod uwagę właściwości tiuramu, proponuje się utrzymanie dotychczasowego oznakowania substancji w wykazie NDS literami: „A“ – oznaczającą substancję o działaniu uczulającym, „Ft“ – oznaczającą substancję działającą toksycznie na płód oraz „I“ – oznaczającą substancję o działaniu drażniącym.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, CZĘSTOTLIWOŚĆ BADAŃ OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE 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 oddechowy, układ nerwowy, skórę, spojówki i tarczycę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi oraz badania czynności wątroby (ALT, AST i bilirubina).

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę, układ oddechowy, układ nerwowy, skórę, spojówki i tarczycę, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi i badania czynności wątroby (ALT, AST i bilirubina).

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę, układ oddechowy, układ nerwowy, skórę, spojówki i tarczycę, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi i badania czynności wątroby (ALT, AST i bilirubina).

Narządy (układy) krytyczne

Wątroba, skóra, tarczyca, błona śluzowa dróg oddechowych i spojówki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Zespół zależności alkoholowej, choroby przebiegające z uszkodzeniem mięszu wątroby, choroby endokrynologiczne osi podwzgórze-tarczyca, przewlekłe stany zapalne skóry na tle alergicznym, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe zanikowe i przerostowe zapalenie błony śluzowej górnych dróg oddechowych oraz przewlekłe nieżyty spojówek i ciąży.

U w a g a

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

Ze względu na możliwość uczulającego działania tiuramu na skórę, należy w badaniu podmiotowym uwzględnić wywiad w kierunku atopii.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2002) [komputerowa baza danych].

AFS (2000) Occupational exposure limit values and measures against air contaminants. Statute Book of the Swedish National Board of Occupational Safety and Health, Ordinance AFS 2000, 3.

Agraval R.C., Shukla Y., Mehrotra N.K. (1997) Assessment of mutagenic potential of thiram. *Food Chem. Toxicol.* 35, 523-525.

Andreyev M.V. Kwartovkina L.K. (1993) Impairment of reproductive health in women occupationally exposed to thiram. *Reprod. Toxicol.* 7, 491.

Biel-Zielińska A., Brzeziński J. (1991a) Zaburzenia neurochemiczne w ustroju szczura przy łącznym oddziaływaniu primoru i tiuramu. Cz. I. Zmiany poziomów amin katecholowych i serotoniny w mózgu, sercu i nadnerczach szczura w warunkach zatrucia ostrego. *Roczn. PZH* 42, 195-203.

Biel-Zielińska A., Brzeziński J. (1991b) Zaburzenia neurochemiczne w ustroju szczura przy łącznym oddziaływaniu primoru i tiuramu. Cz. II. Zmiany zawartości amin katecholowych i serotoniny w mózgu, sercu i nadnerczach szczura przy zróżnicowanych poziomach dawkowania. *Roczn. PZH* 42, 437-443.

Brieger H., Hodes W.A. (1949) Proceedings of the 9th International Congress of Industrial Medicine. London, 1948. Bristol, John Wright and Sons Ltd., 599 (cyt. za ACGIH 2002).

Cancer (1999) [Baza danych].

CEC (2001) Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters – a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. Brussels, 14.06.2001, COM (2001) 262 final.

Cereser C. i in. (2001) Thiram-induced cytotoxicity is accompanied by a rapid and drastic oxidation of reduced glutathione with consecutive lipid peroxidation and cell death. *Toxicology* 163, 153-162.

Cherpak V.V., Bezugly V.P., Kaskevich L.M. (1971) Sanitary-hygienic characteristics of working condition and health of persons working with tetramethylthiuram disulfide (TMTD). *Vrach. Delo* 10,

Cooper R.L. (1997) Neuroendocrine control of female reproduction. W: *Comprehensive toxicology*. T. 10. Reproductive and endocrine toxicology. New York, Pergamon, Elsevier Science Ltd. 273-281.

Crebelli D. i in. (1992) Further in vitro and in vivo mutagenicity assays with thiram and ziram fungicides: bacterial reversion assays and mouse micronucleus test. *Terat. Carcinog. Mutagen.* 12, 97-112.

Dalvi P.S. i in. (2002) Effect of cytochrome P450 inducers on the metabolism and toxicity of thiram in rats. *Vet. Human Toxicol.* 44, 331-333.

Dalvi R.R., Deoras D.P. (1986) Metabolism of a dithiocarbamate fungicide thiram to carbon disulfide in the rat and its hepatotoxic implications. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 58, 38-42.

Dalvi R.R. i in. (1984) Thiram-induced toxic liver injury in male Sprague-Dawley rats. *J. Environ. Sci. Health B19*, 703-712.

Davydova T.B. (1973) The effect of inhaled tetramethylthiuram disulfide (thiram) on the estrous cycle and reproductive functions of animals. *Gig. Sanit.* 38, 101-110 (cyt. za *Hayes, Laws* 1981; *EHC* 1988).

DFG (2001) Deutsche Forschungsgemeinschaft. Occupational Toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. T. 15. D-69469 Weinheim, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft mbH.

Dickel H. i in. (2002) Occupational relevance of positive standard patch-test results in employed persons with an initial report of an occupational skin disease. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 75, 423-434.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.

EHC (1988) Environmental Health Criteria 78 – Dithiocarbamate pesticides. Ethylenethiourea, and propylenethiourea. A general introduction. Geneva, IPCS/WHO.

EPA (2001) The determination of whether dithiocarbamate pesticides share a common mechanism of toxicity. Health Effects Division, Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C. 20460, December 1, 2001.

EXTOXNET (1993) The Extension TOXicology NETwork. Pesticide Information Profiles. Thiram [<http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/pyrethrins-ziram/thiram-ext.html>].

FAO/WHO (1996) Pesticide Residues in Food – 1996. Evaluations. Part I – Residues, FAO Plant Production and Protection Paper 142, Rome.

Gaines T.B. (1969) Acute toxicity pesticides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 14, 515-534.

Gay M.H. (1987) Rat metabolism of ¹⁴C thiramTM, single dose study. Unpublished report No. 87003B from Biotek, Inc., Massachusetts. Submitted to WHO by UCB Chemicals, Brussels, Belgium (cyt. za *JMPR* 1993).

Guitart R., Mateo R., Gutierrez J.M. (1996) An outbreak of thiram poisoning on Spanish poultry farms. *Vet. Human. Toxicol.* 38, 287-288.

Hasegawa R. i in. (1988) Carcinogenicity study of tetramethylthiuram disulphide (thiram) in F334 rats. *Toxicology* 51, 155-165.

Handbook of pesticide toxicology (1991) [Red.] W.J. Hayes, E.R. Laws. T.3. Classes of Pesticides. San Diego, Academic Press Inc. 1436-1470.

Hedenstedt A. i in. (1979) Mutagenicity and metabolism studies on 12 thiuram and dithiocarbamate compounds used as accelerators in the Swedish rubber industry. *Mutat. Res.* 68, 313-325.

Hemavathi E., Rahiman M.A. (1993) Toxicological effects of ziram, thiram, and dithane M-45 assessed by sperm shape abnormalities in mice. *J. Toxicol. Environ. Health* 38, 393-398.

Hemavathi E., Rahiman M.A. (1996) Effect of ziram, thiram, and dithane M-45 on bone marrow cells of mice-assessed by micronucleus test. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 56, 190-196.

Hiles R.A. (1989) Bioavailability study in male rats with a ¹⁴C thiram-treated diet. Unpublished report No. HLA 6111-131 from Hazleton Laboratories, Inc., Wisconsin, USA. Submitted to WHO by UCB Chemicals, Brussels, Belgium (cyt. za JMPR 1993).

HSDB (2001) [Baza danych].

IARC (1976) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 12. Some carbamates, thiocarbamates and carbazides. WHO/IARC, Lyon, 225-236.

IARC (1991) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. T. 53. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. Lyon, WHO/IARC, 403-422.

IMP (2003) Informacja przekazana przez Zakład Informacji Naukowej Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi.

Innes J.R.M. i in. (1969) Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: A preliminary note. *J. Natl. Cancer Inst.* 42, 1101-1114.

IPCS (2002) Concise International Chemical Assessment Document No 46. Carbon disulfide. Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. Geneva, WHO.

IRIS (2003) Thiram (CASRN 137-26-8). Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency. [Baza danych dostępna również w internecie: <http://www.epa.gov/iris/subst/0267.htm>].

IUCLID (2000) [Baza danych].

JMPR (1993) Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Evaluations 1992. Part II – Toxicology. Geneva, WHO/PCS/93.34, WHO, 1993, 391-416.

JMPR (1997) Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Evaluations 1996. Part I – Residues, FAO Plant production and protection paper. Rome, FAO, nr 142, 527-583.

Kaskevich L.M., Bezugly V.P. (1973) Clinical aspects of intoxications induced by TMTD. *Vrach. Delo* 6, 128-130 (cyt. za WHO/FAO 1985; IARC 1976; IARC 1991; OSHA 1999; ACGIH 2002).

Kehoe D.F. (1988) Thirteen-week toxicity study with thiram in rats. Unpublished report No. HLA 6111-121 from Hazleton Laboratories, Inc., Wisconsin, USA. Submitted to WHO by UCB Chemicals, Brussels, Belgium (cyt. za JMPR 1993).

Kehoe D.F. (1991a) 52-week dietary chronic toxicity study with thiram in dogs. Unpublished report nr HLA 6111-112 from Hazleton Laboratories, Inc., Wisconsin, USA. Submitted to WHO by UCB Chemicals, Brussels, Belgium (cyt. za JMPR 1993).

Kehoe D.F. (1991b) 104-week combined chronic toxicity and carcinogenicity study with thiram in rats. Unpublished report No. HLA 6111-113 from Hazleton Laboratories, Inc., Wisconsin, USA. Submitted to WHO by UCB Chemicals, Brussels, Belgium (cyt. za JMPR 1993).

Kieć-Świerczyńska M. (1995) Occupational sensitivity to rubber. *Contact Derm.* 32, 171-172.

Kita K. i in. (1985) Sprawozdanie nr 8010014 “Z badań wpływu tiuramu na powstawanie nowotworów u szczurów”. Biblioteka IPO, Pszczyna [uzyskano ustną zgodę doc. Kazimierza Kity na wykorzystanie sprawozdania].

- Knapek R.* i in. (1985) Sprawozdanie nr 8010020 "Badanie toksyczności chronicznej tiuramu". Biblioteka IPO, Pszczyna (uzyskano ustną zgodę doc. Kazimierza Kity na wykorzystanie sprawozdania).
- Knudsen B.B.* i in. (1993) Release of thiurams and carbamates from rubber gloves. *Contact Derm.* 28, 63-69.
- Lee C.C., Peters P.J.* (1976) Neurotoxicity and behavioral effects of thiram in rats. *Environ. Health Perspect.* 17, 35-43.
- Lee C.C., Russell J.Q., Minor J.L.* (1978) Oral toxicity of ferric dimethyldithiocarbamate (ferbam) and tetramethylthiuram disulfide (thiram) in rodents. *J. Toxicol. Environ. Health* 4, 93-106.
- Lijinsky W.* (1984) Induction of tumors of the nasal cavity in rats by concurrent feeding of thiram and sodium nitrite. *J. Toxicol. Environ. Health* 13, 609-614 (cyt. za IARC 1991; OSH ROM: NIOSHTIC2 2002).
- Lisi P., Caraffini S., Assalve D.* (1987) Irritation and sensitization potential of pesticides. *Contact. Derm.* 17, 212-218.
- Lowy R.* i in. (1979) The dietary no-effect level of a dithiocarbamate fungicide, thiram, as evaluated from measurement data on rats. II. The various sensitivities of the various parameters. *Toxicology* 14, 39-53.
- Lowy R.* i in. (1980) The dietary no-effect level of a dithiocarbamate fungicide, thiram, as evaluated from measurement data on rats. I. Choice of the model of the dose-response relationship. *J. Toxicol. Environ. Health* 6, 403-419.
- Maita K., Tsuda S., Shirasu Y.* (1991) Chronic toxicity studies with thiram in Wistar rats and Beagle dogs. *Fundam. Appl. Toxicol.* 16, 667-686.
- Marcinkowski T., Manikowski W.* (1973) Zejście śmiertelne w następstwie dolegliwości, które wystąpiły po pracy przy "Zaprawie nasiennej T". *Med. Pr.* 24, 91-95.
- Marinovich M.* i in. (1997) Thyroid peroxidase as toxicity target for dithiocarbamates. *Arch. Toxicol.* 71, 508-512.
- McManus J.P.* (1991) Metabolism of [¹⁴C] thiram in the rat: urinary metabolite identification. Unpublished report from Uniroyal Chemical Company, Inc., Middlebury, USA. Submitted to WHO by UCB Chemicals, Brussels (cyt. za JMPR 1993).
- NIOSH (1978) Occupational health guideline for thiram. US Department of Health and Human Services, US Department of Labor [dostępne również w internecie: <http://www.cdc.gov/niosh/pdfs/0612.pdf>].
- NIOSH (1996) Thiram – IDLH Documentation [dostępne również w internecie: <http://www.cdc.gov/niosh/idlh/137268.html>].
- Nomeir A.A., Markham P.* (1990) Disposition and metabolism of thiram rats after pretreatment with thiram for 14 days. Unpublished report No. ADL 65492 from Arthur D. Little, Inc., Massachusetts, USA. Submitted to WHO by UCB Chemicals, Brussels, Belgium (cyt. za JMPR 1993).
- NTP (2003) National Toxicology Program Chemical Repository. Tetramethylthiuram disulfide.
- Obwieszczenie ministra rolnictwa i rozwoju wsi z dnia 28 maja 2002 r. w sprawie wykazu środków ochrony roślin dopuszczonych do obrotu i stosowania. MP nr 24, poz. 406.
- OSH ROM, NIOSHTIC2 (2002) [baza danych].
- OSHA (1999) Occupational safety and health guideline for thiram [dostępne w internecie: <http://www.osha-slc.gov/SLTC/healthguidelines/thiram/>].
- Osicka-Koprowska A., Rakoto J.* (1997) Effect of single and repeated administration of thiram on selected adrenocortical function parameters in rats. *Acta Pol. Toxicol.* 5, 131-139.

Oskarsson A. (1987) Comparative effect of ten dithiocarbamate and thiuram compounds on tissue distribution and excretion of lead in rats. *Environ. Res.* 44, 82-93.

Oskarsson A., Lind B. (1985) Increased lead levels in brain after long-term treatment with lead and dithiocarbamate or thiuram derivatives in rats. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)* 56, 309-315.

Patty's Industrial hygiene and toxicology (1981) [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. 3rd rev. 2A Toxicology.

Perocco P. i in. (1989) Toxic and DNA-damaging activities of the fungicides mankozeb and thiram (TMTC) on human lymphocytes in vitro. *Teratogen. Carcinog. Mutagen.* 9, 75-81 (cyt. za *Crebelli* i in. 1992; *Cancer* 1999).

Piechocka J. (1980) Badanie toksyczności tiuramu na szczurach. *Roczn. PZH* 31, 67-72.

Pienkowska M., Zielenska M. (1990) Genotoxic effects of thiram evaluated by sister-chromatid exchanges in human lymphocytes. *Mutat. Res.* 245, 119-123.

Rahden-Staroń I. i in. (1997) Bacterial mutagenicity of dithiocarbamate fungicide thiram. *Roczn. PZH* 48, 119-127.

Rannug A., Rannug U. (1984) Enzyme inhibition as a possible mechanism of the mutagenicity of dithiocarbamic acid derivatives in *Salmonella typhimurium*. *Chem. Biol. Interact.* 49, 329-340 (cyt. za *Hayes, Laws* 1991; *Cancer* 1999).

Rapiejko P. i in. (2001) Uczulenie na rękawice chirurgiczne a nieżyt nosa. *Terapia*, marzec 2001. *Alergologia* z. 1, 40-42

Reduta T., Laudańska H., Chodyncka B. (2000) Uczulenie na gumę naturalną. Opis przypadku. *Przegl. Dermatol.* 87, 39-41.

Robens J.F. (1969) Teratologic studies of carbaryl, diazinon, norea, disulfiram, and thiram in small laboratory animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 15, 152-163.

Roll R. (1971) Teratologische untersuchungen mit thiram (TMTD) an zwei Mäusestämmen. *Arch. Toxicol.* 27, 173-186.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833, zmiana rozporządzenie ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 212, poz. 1769.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 12 czerwca 2002 r. w sprawie ustalenia listy substancji niedozwolonych do stosowania w kosmetykach, listy substancji dozwolonych do stosowania w kosmetykach wyłącznie w ograniczonych ilościach, zakresie i warunkach stosowania, listy barwników, substancji konserwujących i promieniochronnych dozwolonych do stosowania w kosmetykach oraz znaku graficznego wskazującego na umieszczenie dodatkowych informacji. DzU nr 105, poz. 934, załącznik 1, punkt 354.

RPAP (2001) Thiuram category justification and testing rationale. Rubber and Plastic Additives Panel, American Chemistry Council [dostępne również w internecie, m.in. na stronie EPA: <http://www.epa.gov/chemrtk/thiurmct/c13348.pdf>].

RTECS (2002) [baza danych dostępna również w internecie: <http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/jo155cc0.html>].

Rudzki E., Napiórkowska T. (1980) Odczyny krzyżowe i pseudokrzyżowe w obrębie tiuramów. *Przegl. Derm.* 67, 433-438.

Shelley W.B. (1964) Golf-course dermatitis due to thiram fungicide. Cross-hazards of alcohol, disulfiram, and rubber. *JAMA* 188, 415-417.

- Shirasu Y.* i in. (1976) Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. *Mutat. Res.* 40, 19-30.
- Short Jr. R.D.* i in. (1976) Developmental toxicity of ferric dimethyldithiocarbamate and bis(dimethylthiocarbamoyl) disulfide in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 35, 83-94.
- Stoker T.E., Goldman J.M., Cooper R.L.* (1993) The dithiocarbamate fungicide thiram disrupts the hormonal control of ovulation in the female rat. *Reprod. Toxicol.* 7, 211-218.
- Takahashi M.* i in. (1983) Inhibition of spontaneous leukemia in F344 rats by tetramethylthiuram disulfide (Thiram). *Gann.* 74, 810-813 (cyt. za ACGIH 2002; HSDB 2001).
- Themido R., Brandão F.M.* (1984) Contact allergy to thiurams. *Contact Derm.* 10, 251.
- Toksykologia (1990) [Red.] W. Seńczuk. Warszawa, PZWL.
- Toksykologia kliniczna (1988) [Red.] T. Bogdanik. Warszawa, PZWL.
- The e-pesticide manual 2000-2001 (2000) [Red.] C.D. Tomlin. 12th ed., version 2.0. British Crop Protection Council.
- Trutter J.A.* (1992) Oncogenicity study in mice with thiram. Unpublished report No. 798-223 from Hazleton Laboratories, Inc., Vienna VA, USA. Submitted to WHO by UCB Chemicals, Brussels, Belgium (cyt. za JMPR 1993).
- Van Kettel W.G.* (1976) Thiuram-mix. *Contact Derm.* 2, 232-233.
- Villani P.* i in. (1998) Analysis of micronuclei and DNA single-strand breaks in mouse splenocytes and peripheral lymphocytes after oral administration of tetramethylthiuram disulfide (thiram). *Food Chem. Toxicol.* 36, 155-164.
- WHO/FAO (1985) Data Sheet on Pesticides No. 71. Thiram. VBC/DS/85.71 [dostępne również w internecie, np.: http://www.inchem.org/documents/pds/pds/pest71_e.htm].
- Witkowska D., Sędrowicz Ł.* (1995) Effect of thiram on calcium metabolism and vitamin D₃ metabolites synthesis in rats. *Acta Pol. Toxicol.* 3, 68-77.
- Zdzienicka M.* i in. (1979) Mutagenic activity of thiram in *Ames* tester strains of *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 68, 9-13.

PAWEŁ STRUCIŃSKI

Thiram

Abstract

Thiram (tetramethylthiuram disulfide) is a dithiocarbamate compound widely used as an agricultural fungicide, accelerator in the rubber industry, seed disinfectant, a lubricating oil additive, animal repellent, and ingredient of medicated soaps and antiseptic sprays. Currently the compound is not manufactured in Poland, but it is used in the chemical industry and in agriculture.

Thiram has a low toxicity to humans and laboratory animals – studies have reported oral LD₅₀ for rodents as high as 4000 mg/kg b.w., but for cats and sheep only 200 mg/kg b.w. Dermal LD₅₀ values usually exceed 2000 mg/kg b.w.

The following manifestations were reported in humans exposed to thiram: skin irritation with erythema and urticaria, conjunctivitis, mucous membrane irritation, upper respiratory tract irritation, ocular irritation, coughing, headache and fatigue. Chronic exposure to thiram may lead to liver and neurological dysfunction and anaemia. It is worth noting that thiram is a potent inhibitor of aldehyde dehydrogenase and, thus, induces alcohol intolerance

like Antabuse (disulfiram). Recently, the debate has intensified because of the growing number of allergic contact dermatitis cases caused by thiram present in products like latex gloves.

Most assays have shown that thiram does not elicit genotoxic and carcinogenic action. It has been classified by the International Agency for Research on Cancer (IARC) into group 3. Only high, maternally toxic doses cause embryotoxic and teratogenic activity of thiram. The substance impairs laboratory animals' fertility by disrupting the hormonal control of ovulation and affecting the spermatogenesis.

Thiram is easily absorbed by respiratory and gastrointestinal tracts, distributed in all organs and rapidly eliminated from the body.

The recommended maximum exposure limit (MAC) for thiram of 0.5 mg/m^3 is based on two NOAEL values (0.4 and 0.04 mg/m^3) derived from chronic feeding studies in beagles and relevant uncertainty factors. No STEL and BEI values have been proposed. The substance has "I" (irritant), "A" (sensitizer) and "Ft" (fetotoxic) notations.