

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK  
Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego  
30-688 Kraków  
ul. Medyczna 9

# Ditlenek siarki

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 1,3 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: 2,7 mg/m<sup>3</sup>

NDSP: -

DSB: -

I - substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 21.06.2007

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 22.10.2007

---

**Słowa kluczowe:** ditlenek siarki, narażenie zawodowe, działanie drażniące, NDS, NDSCh.

**Key words:** sulfur dioxide, occupational exposure, irritation effect, MAC (TWA), MAC (STEL).

Ditlenek siarki (SO<sub>2</sub>) jest bezbarwnym gazem o silnym drażniącym zapachu. Związek ten powstaje podczas spalania paliw kopalnych oraz procesów przemysłowych i jest najczęściej spotykanym zanieczyszczeniem powietrza atmosferycznego.

Ditlenek siarki jest stosowany do produkcji kwasu siarkowego, pulpy drzewnej jako środek konserwujący i bielący, a także katalizator i reduktor w procesach chemicznych. Narażenie na ten związek wyrażone jego stężeniem w powietrzu mieści się na ogół w zakresie 2,6 ÷ 26 mg/m<sup>3</sup>. Według danych Głównego Inspektora Sanitarnego w 2007 r. 71 pracowników było narażonych na ditlenek siarki o stężeniach, które przekraczały obowiązującą wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) równą 2 mg/m<sup>3</sup> (dane niepublikowane).

Ditlenek siarki wywiera silne, prowadzące do zmian obturacyjnych i zapalnych, działanie drażniące na układ oddechowy człowieka i zwierząt laboratoryjnych. Wartości medialnych stężeń śmiertelnych u gryzoni mieszczą się, w zależności od czasu narażenia, w zakresie 338 ÷ 7800 mg/m<sup>3</sup>.

Ditlenek siarki działa mutagennie, klastogennie i genotoksycznie, hamuje syntezę DNA, mitozę i wzrost komórek. Nie ma dowodów na rakotwórcze działanie ditlenku siarki. Na podstawie

---

\* Wartości NDS i NDSCh ditlenku siarki są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 873.

Metoda oznaczania stężenia ditlenku siarki w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normach: PN-Z-04015-4:1994, PN-Z-04015-12:1996, PN-Z-04015/Ap1:2001, PN-Z-04317:2006 i PN-Z-04015-12:1996, a także opublikowano w kwartalniku Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy.

wyników badań epidemiologicznych wykazano szkodliwy wpływ związku na płodność kobiet i masę urodzeniową potomstwa. W badaniach doświadczalnych nie potwierdzono wpływu ditlenku siarki na ontogenetyczny rozwój organizmu.

Za podstawę wartości NDS (najwyższego dopuszczalnego stężenia) ditlenku siarki przyjęto zmiany spirometryczne u ochotników obserwowane w warunkach jednorazowego narażenia w warunkach kontrolowanych. Na podstawie wartości NOAEL i jednego współczynnika niepewności zaproponowano przyjęcie stężenia 1,3 mg/m<sup>3</sup> ditlenku siarki za wartość NDS związku. Ze względu na działanie drażniące ditlenku siarki przyjęto stężenie 2,7 mg/m<sup>3</sup> za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) związku.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka ditlenku siarki (Toxicological... 1998; ACGIH 2001):

– wzór sumaryczny	SO <sub>2</sub>
– wzór strukturalny	O = S = O
– nazwa CAS	sulphur dioxide
– numer CAS	7446-09-5
– numer indeksowy	016-011-00-9
– numer EINECS	231-195-2
– numer NIOSH	WS4550000.

Klasyfikacja ditlenku siarki jest zgodna z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (zwane rozporządzeniem GHS, Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej z dnia 31.12.2008 r. (L 353): toksyczny (T), działa toksycznie przez drogi oddechowe (T; R23) oraz produkt żrący z przypisanym zwrotem zagrożenia: wywołuje oparzenia (C; R34).

### Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne ditlenku siarki (Toxicol... 1995; Toxicological... 1998; SCOEL 1998; ACGIH 2001):

– masa cząsteczkowa	64,06
– postać	bezbarwna substancja gazowa lub ciekła o charakterystycznym silnym i drażniącym zapachu
– próg zapachu (w powietrzu)	8 ÷ 13 mg/m <sup>3</sup>
– temperatura topnienia	-72,7 °C
– temperatura wrzenia	-10,02 °C
– gęstość	2,927 g/l (gaz); 1,434 g/l (ciecz)
– gęstość pary (powietrze = 1)	2,26 (w temp. 0 °C)
– prężność par	321 kPa (w temp. 20 °C)
– rozpuszczalność w wodzie:	22,8 g/100 ml (w temp. 0 °C)

	11,3 g/100 ml (w temp. 20 °C)
	8,5 g/100 ml (w temp. 25 °C)
	0,58 g/100 ml (w temp. 90 °C); ditlenek siarki rozpuszcza się także w kwasie octowym, alkoholu etylowym, chloroformie, eterze etylowym i kwasie siarkowym
– współczynniki przeliczeniowe	1 ppm = 2,62 mg/m <sup>3</sup> i 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,38 ppm.

## Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Ditlenek siarki (SO<sub>2</sub>) jest jednym z najczęściej spotykanych zanieczyszczeń powietrza w środowisku ogólnym i środowisku pracy. Związek ten powstaje jako produkt uboczny spalania paliw kopalnych, procesów przemysłowych i aktywności wulkanicznej. Czas półtrwania (t<sub>1/2</sub>) tego związku w atmosferze wynosi około 10 dni (IARC 1992). Jest on szybko utleniany do tritlenku siarki (SO<sub>3</sub>) i usuwany z atmosfery przez rosenie i powierzchniowe osadzanie, głównie jako kwas siarkowy. Szacuje się, że w skali globalnej ilość siarki przechodzącej do powietrza atmosferycznego w postaci ditlenku siarki, kwasu siarkowego i siarczanów wynosi 140 ÷ 350 mln ton rocznie, z czego mniej niż 30% pochodzi ze źródeł antropogennych (HSDB 1998). Emisje ditlenku siarki wynikające ze spalania paliw pochodzą głównie z węgla, zwłaszcza spalanego w konwencjonalnych elektrowniach. Ponadto związek ten jest emitowany przez przemysł: chemiczny, metalowy i petrochemiczny oraz pojazdy spalinowe.

Ditlenek siarki jest produkowany m.in. przez spalanie siarki pierwiastkowej oraz prażenie pirytów, rud siarczkowych metali nieżelaznych, gipsu i anhydrytu, wodorosiarczynów, a także jest pozyskiwany z gazów spalinowych paliw kopalnianych zawierających siarkę (IARC 1992).

Ditlenek siarki jest stosowany głównie do produkcji kwasu siarkowego i pulpy drzewnej, a także jako czynnik do odymiania i konserwacji, środek bielący, zmiękczący ziarno podczas produkcji żywności, katalizator lub czynnik ekstrahujący w przemyśle naftowym, do flotacji rud siarczkowych w górnictwie, półprodukt do produkcji wybielaczy oraz reduktor w wielu procesach chemicznych. Ponadto jest czynnikiem chłodzącym w urządzeniach chłodniczych (HSDB 1998; IARC 1992).

Wielkość narażenia zawodowego na ditlenek siarki zależy od rodzaju przemysłu – w przemyśle siarczynowej masy celulozowej przekracza 26 mg/m<sup>3</sup>, podczas gdy w przemyśle hutniczym (prażenie rud siarczkowych), metalowym i w trakcie spalania paliw kopalnych zawierających siarkę mieści się w zakresie 2,6 ÷ 26 mg/m<sup>3</sup>. W fabrykach kwasu siarkowego i superfosfatu oraz podczas gaszenia pożarów stężenia ditlenku siarki w powietrzu przekraczają na ogół 2,6 mg/m<sup>3</sup> (IARC 1992).

Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi w 2000 r. w Polsce narażonych zawodowo na ditlenek siarki o stężeniach przekraczających wartość NDS (2 mg/m<sup>3</sup>) było 129 osób, a w 2007 r. – 71 osób (dane niepublikowane, Główny Inspektor Sanitarny 2007).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Ditlenek siarki (SO<sub>2</sub>) drażni błony śluzowe prawdopodobnie w wyniku działania kwasu siarkowego, jaki powstaje podczas utleniania i rozpuszczania się w wodzie ditlenku siarki. Działanie drażniące związku występuje wówczas, gdy jego stężenia wynoszą 3,9 ÷ 5,4 mg/m<sup>3</sup> (Toxicol... 1995). Krótkotrwałe narażenie na ditlenek siarki powoduje obkurczenie oskrzeli i zmiany obturacyjne wyrażone wzrostem oporów oddechowych dla przepływu powietrza, zależnych od wielkości stężenia tego związku. Wysilek fizyczny nasila to działanie (tab. 1).

**Tabela 1.**

**Ostre działanie toksyczne ditlenku siarki (SO<sub>2</sub>) na układ oddechowy człowieka**

Badane osoby	Stężenie SO <sub>2</sub> , mg/m <sup>3</sup>	Czas narażenia	Obserwowane zmiany	Piśmiennictwo
15 mężczyzn	2,6 13 66	6 h	wzrost oporów przepływu powietrza przez nos (13 i 66 mg/m <sup>3</sup> ); spadek FEV <sub>1</sub> i FEF <sub>25 ÷ 75%</sub> (2,6; 13 i 66 mg/m <sup>3</sup> )	<i>Andersen i in.</i> 1974
6 mężczyzn	39 73	10 min	wzrost oporu przepływu płucnego; podrażnienie tylnej części gardła i oskrzeli	<i>Speizer, Frank</i> 1966
10 mężczyzn (55 ÷ 73 lat)	1,3 2,6	30 min (w tym 10 min wysilek fizyczny)	bez zmian; spadek wartości FEV <sub>1</sub>	<i>Rondinelli i in.</i> 1987
11 mężczyzn	2,6 13	1 ÷ 30 min	u 1 osoby wzrost PRF u wszystkich osób wzrost PRF u wszystkich osób wzrost PRF i FRC	<i>Frank i in.</i> 1962
12 mężczyzn	0,8 2,6 7,9	120 h	bez zmian bez zmian wzrost oporów w małych drogach oddechowych, spadek podatności płuc	<i>Weir i in.</i> 1972
22 mężczyzn	20	20 min (w tym 15 min wysilek)	w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych obecność makrofa-gów, limfocytów i mastocytów	<i>Sandström i in.</i> 1989

FEV<sub>1</sub> – maksymalna pojemność wydechowa pierwszosekundowa; FEF<sub>25 ÷ 75%</sub> – środkowa maksymalna pojemność wydechowa; PRF – płucny opór przepływowy; FRC – czynnościowa pojemność zalegająca.

U oddychających nosem piętnastu ochotników w wieku od 20 do 28 lat, narażonych przez 6 h na ditlenek siarki o stężeniach: 2,6; 13 lub 66 mg/m<sup>3</sup>, wykonano badania spirometryczne. Po narażeniu na związek o największych stężeniach (13 lub 66 mg/m<sup>3</sup>)

stwierdzono znamiennej wzrost oporów dla przepływu powietrza przez nos, a po narażeniu na związek o wszystkich badanych stężeniach – spadek maksymalnej pojemności wydechowej pierwszosekundowej ( $FEV_1$ ) i średniej szybkości przepływu w czasie ½ środkowej części maksymalnej pojemności wydechowej,  $FEF_{25-75}$  (Andersen i in. 1974).

U sześciu zdrowych ochotników (mężczyzn) oddychających przez nos lub przez usta i narażonych przez 10 min na ditlenek siarki o stężeniu 39 lub  $73 \text{ mg/m}^3$  obserwowano wzrost oporu przepływowego płuc oraz objawy podrażnienia tylnej części gardła. Zmiany te były silniej zaznaczone w przypadku oddychania przez usta niż przez nos (Speizer, Frank 1966).

Podobne wyniki uzyskali Lawther i in. (1975) u osób oddychających przez usta powietrzem zawierającym ditlenek siarki o stężeniach  $2,6 \div 7,8 \text{ mg/m}^3$ .

W celu oceny wpływu ditlenku siarki na reaktywność drzewa oskrzelowego u osób w wieku podeszłym, dziesięciu ochotników mężczyzn w wieku od 55 do 73 lat narażano na związek o stężeniu  $2,6$  lub  $1,3 \text{ mg/m}^3$ , a także na aerozol chlorku sodu (grupa kontrolna) przez 20 min w spoczynku i 10 min podczas umiarkowanego obciążenia wysiłkiem fizycznym. Wykazano, że narażenie na ditlenek siarki o większym stężeniu prowadziło do znamiennego spadku wartości  $FEV_1$  w porównaniu z narażeniem na sam chlorek sodowy. Osoby te były nieco bardziej wrażliwe na toksyczne działanie ditlenku siarki niż osobnicy młodsi, ale mniej wrażliwe od osób z dychawicą oskrzelową (Rondinelli i in. 1987).

Frank i in. (1962) narażali jedenastu ochotników mężczyzn na ditlenek siarki o stężeniach:  $2,7$ ;  $13$  lub  $34 \text{ mg/m}^3$  przez 1; 5; 10; 20 lub 30 min. Już narażenie na związek o najmniejszym stężeniu ( $2,7 \text{ mg/m}^3$ ) zwiększyło płucne opory przepływowe (PRF) u jednej, spośród jedenastu osób narażanych. Narażenie na działanie ditlenku siarki o stężeniach wynoszących  $13$  i  $34 \text{ mg/m}^3$  spowodowało u wszystkich narażanych osób wzrost wartości PRF. Zmiany te występowały już po 1-minutowym narażeniu, nasilały się po 5 min narażenia i były najsilniej zaznaczone, gdy stężenie związku było największe. Ponadto, po narażeniu na związek o stężeniu wynoszącym  $34 \text{ mg/m}^3$  obserwowano niewielki wzrost czynnościowej pojemności zalegającej (FRC). Wydłużenie czasu narażenia z 10 do 30 min nie zwiększyło odpowiedzi układu oddechowego na czynnik drażniący. Również w innej pracy Frank (1980) wykazał czynnościowe zmiany w układzie oddechowym u zdrowych ochotników narażonych na ditlenek siarki o stężeniu  $2,7 \text{ mg/m}^3$ . Stężenie to można rozważać jako wartość NOAEL ditlenku siarki.

Płucny opór przepływowy (PRF) jest wyrażony stosunkiem zmian ciśnienia śródprzełykowego do sumy zmian objętości powietrza podczas wdechu i wydechu w jednostce czasu. Wskaźnik określający zmianę ciśnienia na litr objętości powietrza nosi nazwę współczynnika elastyczności i stanowi odwrotność współczynnika podatności. Wskaźnik oznaczający czynnościową pojemność zalegającą (FRC) jest ilością powietrza pozostającą w płucach po ukończeniu spokojnego wydechu. Jest on sumą objętości zalegającej (RV) i zapasowej objętości wydechowej (ERV), (Frank i in. 1962; Pawełski, Maj 1977).

W wyniku eksplozji w kopalni pirytu dziewięciu górników uległo toksycznemu działaniu ditlenku siarki o dużym stężeniu (nie podano wielkości stężenia). Zmiany spirometryczne u siedmiu górników wyrażone spadkiem  $FEV_1$  i  $FEF_{25-75}$  utrzymywały się przez 4 lata. U sześciu osób badania spirometryczne prowadzono przez 13 lat po tym wypadku. Tylko u jednego robotnika wskaźniki spirometryczne były prawidłowe, dwie osoby wykazywały zmiany obturacyjne, natomiast trzy osoby miały zmiany mieszane obturacyjno-restrykcyjne i niewydolność oddechową. W prowokacyjnym teście hista-

minowym czterech pacjentów wykazywało nadreaktywność drzewa oskrzelowego. Objawy kliniczne obserwowane u tych osób zdiagnozowano jako zespół reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych. Czterech pacjentów wykazywało ponadto objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli jako następstwo wcześniejszego narażenia na ditlenek siarki (*Piirilä* i in. 1996).

U dwunastu młodych, zdrowych mężczyzn narażonych na ditlenek siarki o stężeniach 0,8 lub 2,6 mg/m<sup>3</sup> w sposób ciągły przez 120 h nie stwierdzono żadnych dolegliwości i zaburzeń czynnościowych układu oddechowego. Natomiast po narażeniu na związek o stężeniu 7,9 mg/m<sup>3</sup> obserwowano wzrost oporów w oskrzelikach oraz zmniejszenie podatności życiowej płuc. Obie zmiany miały charakter odwracalny (*Weir* i in. 1972).

Narażenie 231 zdrowych osób na ditlenek siarki o stężeniu 2 mg/m<sup>3</sup> podczas obciążenia wysiłkiem fizycznym lub bez obciążenia nie prowadziło do zaburzeń czynności oddechowych (*Stacey* i in. 1983). Natomiast badanie mikroskopowo-elektronowe błony śluzowej nosa u siedmiu osób narażanych przez 2 h na ditlenek siarki o stężeniu 1,9 mg/m<sup>3</sup> wykazało uszkodzenia aparatu rzęskowego (*Carson* i in. 1987).

Robotnicy narażeni na ditlenek siarki o stężeniu około 11 mg/m<sup>3</sup> odczuwali ucisk w klatce piersiowej, a w badaniu spirometrycznym stwierdzono u nich spadek maksymalnej pojemności wydechowej (FEV), (*Archer* i in. 1979).

U dwudziestu dwóch zdrowych, niepalących mężczyzn (ochotników) pobrano popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL) po narażeniu przez 20 min na ditlenek siarki o stężeniu 20 mg/m<sup>3</sup>, przy czym przez ostatnie 15 min narażenia osoby te były obciążone fizycznie (75 W). Popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe pobrano 2 tygodnie przed narażeniem oraz 4; 8; 24 i 72 h po narażeniu. W popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych pobranych 4 h po narażeniu stwierdzono znamienne wzrost liczby lizozymododatnich makrofagów, limfocytów i komórek tucznych jako odpowiedź na drażniące działanie ditlenku siarki. Liczby tych komórek osiągały wartości największe w 24 h po narażeniu, a w 72 h po narażeniu powracały do normy (*Sandström* i in. 1989a). W innym badaniu dwudziestu dwóch mężczyzn (ochotników) w wieku 22 ÷ 37 lat narażano na ditlenek siarki o stężeniach: 10; 13; 20 lub 30 mg/m<sup>3</sup> przez 20 min. W popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych pobranych po 24 h od narażenia wykazano wzrost liczby komórek zapalnych (mastocytów, limfocytów, makrofagów ogółem i makrofagów lizozymo-pozytywnych). Odpowiedź tych komórek była zależna od wielkości narażenia na ditlenek siarki tylko w zakresie stężeń 10 ÷ 20 mg/m<sup>3</sup> (*Sandström* i in. 1989b). Stwierdzono, że narażenie na ditlenek siarki może spowodować chemiczne zapalenie płuc.

U osób atopowych lub z dychawicą oskrzelową nie obserwowano, wbrew oczekiwaniu, zwiększonej wrażliwości dróg oddechowych na ditlenek siarki w zakresie stężeń 0 ÷ 1,6 mg/m<sup>3</sup> w porównaniu z osobami zdrowymi, u których odpowiedź na narażenie była słabo zaznaczona (*Linn* i in. 1987). W innym badaniu, któremu poddano dwudziestu siedmiu mężczyzn z dychawicą oskrzelową, stwierdzono, że podatność dróg oddechowych na ditlenek siarki w zakresie stężeń 0 ÷ 5,2 mg/m<sup>3</sup> (narażenie 10 min z obciążeniem fizycznym) wyrażona specyficznym oporem dróg oddechowych nie zależała od wrażliwości dróg oddechowych na metacholinę będącą miarą ciężkości dychawicy oskrzelowej (*Horstman* i in. 1986).

Istnieje znaczna liczba doniesień kazuistycznych na temat śmiertelnych zatruć ludzi narażonych na ditlenek siarki o dużym stężeniu. Ditlenek siarki o stężeniu 390 mg/m<sup>3</sup> był przyczyną ataku dychawicy oskrzelowej, zakończonego zgonem u 76-letniej kobiety chorej na to schorzenie (*Huber, Loving* 1991). W innym przypadku śmiertelne stężenie ditlenku siarki przekraczało 105 mg/m<sup>3</sup> (*Rabinovitch* i in. 1989).

Uważa się, że stężenie ditlenku siarki w powietrzu wynoszące  $262 \text{ mg/m}^3$  bezpośrednio zagraża zdrowiu i życiu człowieka (HSDB 1998).

W podsumowaniu można stwierdzić, że ostre narażenie na ditlenek siarki może prowadzić do obturacji dróg oddechowych, wyrażonej zmianami wartości wskaźników spirometrycznych oraz do odpowiedzi ze strony komórek zapalnych.

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

W grupie 147 pracowników zatrudnionych w celulozowni i narażonych na ditlenek siarki o stężeniach  $5,2 \div 34,1 \text{ mg/m}^3$  przez 16,3 lat nie stwierdzono: zwiększonej częstości występowania przewlekłych nieswoistych chorób układu oddechowego, obturacyjnej choroby płuc czy przewlekłego zapalenia oskrzeli lub dychawicy oskrzelowej w porównaniu ze 124 osobami z grupy kontrolnej. Natomiast w obu grupach obserwowano dużą częstość wymienionych chorób układu oddechowego (około 30% przypadków), (Ferris i in. 1967).

Na podstawie wyników badań hutników miedzi Smith i in. (1977) doszli do wniosku, że ditlenek siarki o stężeniach  $5,2 \text{ mg/m}^3$  i mniejszych może spowodować przewlekłą chorobę układu oddechowego, a u pracowników narażonych na związek o stężeniu  $2,6 \text{ mg/m}^3$  może dochodzić do przyspieszonego wystąpienia objawów niewydolności oddechowej.

U 40 mężczyzn narażonych na ditlenek siarki o stężeniach w zakresie  $279,3 \div 1674,7 \text{ mg/m}^3$  w przestrzeni otwartej przez godzinę dziennie, podczas wyjmowania moreli z komory do siarkowania, od 20 ÷ 25 dni w ciągu roku, stwierdzono znamienne spadki wartości wskaźników spirometrycznych (maksymalnej pojemności wydechowej – FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75%</sub>) oraz aktywności enzymów antyoksydacyjnych (dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej i katalazy), a także wzrost stężenia dialdehydu malonowego w surowicy w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (20 zdrowych osób nienarażonych na ditlenek siarki). Obie grupy były jednorodnie pod względem wieku i nałogu palenia tytoniu (Gokirmak i in. 2003). Otrzymane wyniki wskazują na obturację dróg oddechowych i nasilenie peroksydacji lipidów u osób narażonych na ditlenek siarki o dużym stężeniu.

W badaniu ankietowym 190 pracowników zatrudnionych przy bieleniu sorgo i przewlekłe narażonych na ditlenek siarki o stężeniach  $17,1 \div 149,4 \text{ mg/m}^3$  w okresie zimowym i  $0 \div 0,75 \text{ mg/m}^3$  w okresie letnim stwierdzono zwiększoną częstość skarg na dolegliwości ze strony układu oddechowego w porównaniu z pracownikami z grupy kontrolnej (82 osoby). Dolegliwości te to: kaszel (94,2%), duszność (91,0%), uczucie pieczenia w nosie, gardle i oczu ( $74,7 \div 83,7\%$ ), ból pod mostkiem (75,3%), owrzodzenie gardła (74,7%) i łzawienie (64,7%). W moczu robotników narażonych na ditlenek siarki wykazano znamienne wzrosty wydalania siarczanów, a we krwi zwiększone stężenie MetHb przy braku zmian stężenia sulfhemoglobiny (Savić i in. 1987).

W grupie 143 hutników niklu, którzy byli narażeni 5 dni w tygodniu na ditlenek siarki o stężeniu  $1,7 \text{ mg/m}^3$  oraz respirabilną frakcję pyłu o stężeniu  $0,374 \text{ mg/m}^3$  przez 6 miesięcy, nie obserwowano zwiększonej częstości występowania przewlekłych objawów chorobowych ze strony układu oddechowego oraz zmian w podstawowej czynności płuc wyrażonej wskaźnikami spirometrycznymi w porównaniu z hutnikami z grupy kontrolnej (Broder i in. 1989).

Podane dane wskazują, że przewlekłe narażenie na ditlenek siarki może prowadzić do podobnych zmian w układzie oddechowym jak narażenie ostre, ale słabiej zaznaczonych.

## Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie ma danych na temat ocenianych metodami epidemiologicznymi skutków zdrowotnych nienowotworowych związanych z narażeniem zawodowym na ditlenek siarki.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Ostre działanie toksyczne ditlenku siarki (SO<sub>2</sub>) na zwierzęta zależy zarówno od jego stężenia, jak i czasu narażenia. Medialne stężenie śmiertelne (LC<sub>50</sub>) u myszy podczas 847 h narażenia wynosi 390 mg/m<sup>3</sup>, a u świnki morskiej podczas narażenia 154 h – 338 mg/m<sup>3</sup>. Ostre działanie toksyczne ditlenku siarki manifestowało się: porażeniem ruchowym, rozdętym żołądkiem i pęcherzykiem żółciowym oraz wewnętrznymi krwawieniami (U.S. Department 1969).

Wartość LC<sub>50</sub> ditlenku siarki u myszy Swiss po jednorazowym narażeniu przez 30 min oznaczono na poziomie 7800 mg/m<sup>3</sup> (Hildo, Machado 1977). Stężenie ditlenku siarki powodujące spadek częstości akcji oddechowej o 50% (RD<sub>50</sub>) u myszy Swiss Webster podczas 10-minutowego narażenia wynosi 304,2 mg/m<sup>3</sup>, z 95-procentowym przedziałem ufności w zakresie 278,2 ÷ 332,8 mg/m<sup>3</sup> (Bos i in. 1992).

Układ oddechowy jest narządem krytycznym w ostrym zatruciu ditlenkiem siarki u zwierząt laboratoryjnych (tab. 2).

Dwie grupy myszy wolne od chorób górnych dróg oddechowych (DF) i zwierzęta z hodowli konwencjonalnej narażano na ditlenek siarki o stężeniu 26 mg/m<sup>3</sup> przez okres do 72 h, a następnie oceniano zmiany histopatologiczne w jamie nosowej i płucach. Najwcześniejsze zmiany obserwowano po 24 h narażenia w nosowo-szczękowych małżowinach w postaci: obrzęku, martwicy i łuszczenia się nabłonka oddechowego i węchowego. Zwierzęta z hodowli konwencjonalnej wykazywały większe zmiany niż myszy DF (Giddens i in. 1972).

**Tabela 2.**

**Ostre działanie toksyczne ditlenku siarki (SO<sub>2</sub>) na zwierzęta laboratoryjne narażone drogą oddechową**

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy	26	72 h	po 24 h narażenia obrzęk, martwica i łuszczenie się nabłonka oddechowego i węchowego nosa	Giddens i in. 1972
Myszy	22 56 112	6 h/dz., 7 dni	zmiany peroksydacyjne w: mięśniu serca, płucach, żołądku, jelitach, mózgu, wątrobie, śledzionie, nerkach i jądrach	Meng i in. 2003a; Meng i in. 2003b; Meng i in. 2003
Myszy	14 28 56	4 h/dz., 7 dni	wzrost stężenia cytokin w płucach i osoczu w grupach narażonych na SO <sub>2</sub> o stężeniu 14 lub 28 mg/m <sup>3</sup>	Meng i in. 2005



cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury	2,3	24 h	zmiany hematologiczne i reologiczne we krwi obwodowej	<i>Baskurt</i> 1988
Szczury	29,0 57,0 114,0	6 h/dz., 7 dni	spadek ciśnienia tętniczego krwi zależny od wielkości dawki	<i>Meng</i> i in. 2003
Świnki morskie	13,0	8 h/dz., 5 dni	wzrost wrażliwości oskrzeli na immunizację albuminą jaja kurzego	<i>Riedel</i> i in. 1992
Chomiki	130 i wysiłek fizyczny	4 h	upośledzenie endocytozy w makrofagach płucnych	<i>Skornik, Brain</i> 1990

U szczurów (50 samców) narażonych na ditlenek siarki o stężeniu 2,3 mg/m<sup>3</sup> przez 24 h w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (51 szczurów) obserwowano: wzrost hematokrytu, obniżenie oporności osmotycznej krwinek, zmniejszenie lepkości krwi pełnej i samych krwinek oraz wzrost stężenia sulfhemoglobiny we krwi (*Baskurt* 1988).

U szczurów Wistar, samców, narażonych jednorazowo na ditlenek siarki o stężeniach: 29; 57 lub 114 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h obserwowano, zależny od wielkości dawki, spadek ciśnienia tętniczego krwi. Podobne wyniki otrzymano w tych samych warunkach doświadczenia, kiedy narażenie powtarzano przez 7 kolejnych dni (*Meng* i in. 2003).

U myszy obojga płci, narażanych przez 6 h dziennie na działanie ditlenku siarki o stężeniach: 22; 56 lub 112 mg/m<sup>3</sup> w ciągu 7 kolejnych dni stwierdzono uszkodzenia w płucach i mięśniu serca związane z peroksydacją lipidów, wyrażone wzrostem stężenia związków reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) i spadkiem poziomu zredukowanego glutationu (GSH). Po narażeniu na ditlenek siarki o małych stężeniach obserwowano w płucach wzrost aktywności dyzmutazy ponadtlenkowej (SOD) i peroksydazy glutationowej (GPx), natomiast po narażeniu na związek o dużym stężeniu (112 mg/m<sup>3</sup>) obserwowano spadek aktywności obu enzymów. W mięśniu serca ditlenek siarki o wszystkich analizowanych stężeniach zmniejszał aktywność SOD u obu płci oraz GPx tylko u samców myszy. Ponadto, narażenie na ditlenek siarki prowadziło do spadku aktywności katalazy w płucach i sercu zarówno u samców, jak i samic (*Meng* i in. 2003). W takim samym modelu doświadczenia podobne zmiany prooksydacyjne wykazano w żołądku i jelitach u myszy (*Meng* i in. 2003) oraz w mózgu, wątrobie, śledzionie, nerkach i jądrach (*Meng* 2003).

U szczurów w różnym wieku oceniano wpływ ditlenku siarki (26 mg/m<sup>3</sup> przez 1 h/dz., 7 dni/tydz., przez 6 tyg.) na potencjał antyoksydacyjny i peroksydację lipidów w erytrocytach krwi obwodowej. Stwierdzono spadek aktywności miedziowo-cynkowej SOD oraz wzrost aktywności: GPx, katalazy, S-transferazy glutationowej, a także wzrost stężenia GSH i TBARS (*Yargicoğlu* i in. 2001). W takim samym doświadczeniu wykazano, że ditlenek siarki zmniejszał stężenia witaminy C i ceruloplazminy, znanych przeciwutleniaczy, w osoczu krwi (*Gümüslü* i in. 2000).

Ditlenek siarki może wywoływać zaburzenia typu nadwrażliwości. U świnek morskich (6 zwierząt) narażanych 8 h dziennie na ditlenek siarki o stężeniu 13 mg/m<sup>3</sup> przez 5 kolejnych dni, immunizowanych aerozolem albuminy jaja kurzego wykazano wzrost wrażliwości oskrzeli na ten antygen w porównaniu ze zwierzętami z grupy kon-

trolnej tak samo immunizowanymi i oddychającymi świeżym powietrzem. W dodatkowej grupie zwierząt immunizowanych albuminą jaja i narażonych na ditlenek siarki, ale otrzymujących leki przeciwzapalne (metyloprednizolon, indometacynę) przez 6 dni, począwszy od 12 h przed pierwszym narażeniem na ditlenek siarki, nie obserwowano wzrostu wrażliwości na ten antygen (Riedel i in. 1992).

W innym doświadczeniu obserwowano istotny spadek endocytozy cząstek koloidalnego złota ( $^{198}\text{Au}$ ) w makrofagach płucnych pochodzących od chomików narażonych na ditlenek siarki o stężeniu  $130 \text{ mg/m}^3$  przez 4 h podczas wysiłku fizycznego (Skornik, Brain 1990). Natomiast narażenie szczurów i myszy na ditlenek siarki o stężeniach  $0,8 \div 1,1 \text{ mg/m}^3$  oraz aerozol siarczanu żelaza (II) o stężeniach  $0,087 \div 0,113 \text{ mg/m}^3$  przez 4 h przed lub 17 h po infekcji dróg oddechowych *Staphylococcus aureus* lub *Streptococci* nie miało istotnego wpływu na klirens i fagocytozę *S. Aureus* lub szybkość zabijania *Streptococci* przez makrofagi płucne u tych zwierząt (Goldstein i in. 1979).

U samców myszy narażanych 4 h dziennie na ditlenek siarki o stężeniu 14; 28 lub  $56 \text{ mg/m}^3$  przez 7 kolejnych dni stwierdzono istotny wzrost poziomu interleukiny-6 (IL-6) i czynnika martwiczego nowotworu- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) w tkance płucnej po narażeniu na ten związek o najmniejszych stężeniach (14 i  $28 \text{ mg/m}^3$ ). W osoczu krwi, tylko w przypadku ditlenku siarki o stężeniu  $14 \text{ mg/m}^3$ , obserwowano znamienne wzrost stężenia TNF- $\alpha$ , przy braku zmian stężenia IL-6 i transformującego czynnika wzrostu (TGF- $\beta_1$ ). Otrzymane wyniki wskazują, że reakcje zapalne indukowane przez ditlenek siarki w płucach mogą być związane ze wzrostem poziomów badanych cytokin (Meng i in. 2005).

Myszy (56 zwierząt) podzielone na trzy grupy narażano na ditlenek siarki o stężeniu  $53 \text{ mg/m}^3$  przez 30, 60 lub 120 min. Bezpośrednio po zakończeniu narażenia oraz po 24, 48 lub 72 h przeprowadzono badania histologiczne i mikroskopowo-elektronowe nabłonka węchowego błony śluzowej nosa. U zwierząt narażonych na ditlenek siarki przez 60 i 120 min wykazano: obrzęk, utratę rzęsek, ścięczenie nabłonka i jego łuszczenie. Zmiany te o charakterze degeneracyjnym narastały z czasem narażenia i utrzymywały się przez 24 h po narażeniu. Błazka podstawna i tkanka łączna były dobrze zachowane (Min i in. 1994).

## Toksyczność przewlekła

Młode szczury narażano 5 h dziennie na ditlenek siarki ( $\text{SO}_2$ ) o stężeniach 104 lub  $780 \div 1040 \text{ mg/m}^3$  przez 5 dni w tygodniu w ciągu od jednego do trzech tygodni, przez trzy tygodnie oraz od pięciu do sześciu tygodni i ponad 6 tygodni. W odstępach tygodniowych szczury zabijano i oceniano zmiany histopatologiczne w układzie oddechowym. Po narażeniu na ditlenek siarki o najmniejszym stężeniu ( $104 \text{ mg/m}^3$ ) nie obserwowano zmian w układzie oddechowym. Po narażeniu na ditlenek siarki o większych stężeniach obserwowano zmiany patologiczne, charakterystyczne dla przewlekłego zapalenia oskrzeli u człowieka, wyrażone przerostem i rozrostem komórek kubkowych. Zmiany te występowały w dużych oskrzelach i obwodowych oskrzelikach. Nadmiar śluzu zalegał w świetle oskrzeli w wyniku wzrostu liczby i aktywności wydzielniczej komórek kubkowych oraz upośledzonej czynności nabłonka migawkowego. Zwiększona sekrecja i nasilona proliferacja komórek kubkowych nie były związane z wtórną infekcją bakteryjną dróg oddechowych. Zmiany te utrzymywały się przez co najmniej trzy miesiące po przerwaniu narażenia (Reid 1963).

Podobne wyniki uzyskano, narażając 3 h dziennie szczury na ditlenek siarki o stężeniu 780 lub 1040 mg/m<sup>3</sup> przez 5 dni w tygodniu w ciągu 3, 4 lub 6 tygodni. Po narażeniu na działanie ditlenku siarki o mniejszym stężeniu (780 mg/m<sup>3</sup>) obserwowano zmiany zapalne w oskrzelach i podwojenie liczby komórek kubkowych na odcinku tchawiczo-oskrzelowym, natomiast po narażeniu na związek o większym stężeniu (1040 mg/m<sup>3</sup>) tchawica była pozbawiona nabłonka, a liczba komórek kubkowych wyraźnie zmalała. Z drugiej strony liczba tych komórek wybitnie zwiększyła się w dystalnych drogach oddechowych, zwłaszcza w oskrzelikach. Zmiany rozrostowe komórek kubkowych były najsilniej zaznaczone po 3. tygodniu narażenia, po czym stopniowo zanikały w 4. i 6. tygodniu narażenia. Ditlenek siarki w obu stężeniach był przyczyną hipersekrecji śluzu i jego zalegania w drogach oddechowych pozapłucnych i wewnątrzplucnych. Zmiany te były najsilniej zaznaczone w 15. dniu narażenia, a następnie cofały się. Po narażeniu na ditlenek siarki o większym stężeniu sekrecja śluzu była większa niż po narażeniu na związek o mniejszym stężeniu związku (White i in. 1986).

Siedem psów mieszańców narażano na ditlenek siarki o stężeniu 130 mg/m<sup>3</sup> przez pierwsze trzy dni, a następnie przez 2 h dziennie na związek o stężeniu 520 mg/m<sup>3</sup> w ciągu 4 ÷ 5 dni w tygodniu przez 8 miesięcy. Grupa kontrolna liczyła dwa psy. Po 2 ÷ 4 tygodniach narażenia u psów wystąpił kaszel, zwiększone wydzielanie śluzu i wzrost oporów płucnych w wyniku obstrukcji dróg oddechowych oraz zapalenie płuc manifestujące się wzrostem liczby neutrofilów w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych. Wrażliwość dróg oddechowych na kurczące działanie aerozolu metacholiny uległo 2 ÷ 3-krotnemu zmniejszeniu w ciągu 8 tygodni narażenia, natomiast drażliwość ta nie zmieniła się po dożylnym podaniu tego leku. Dane te sugerują, że spadek drażliwości dróg oddechowych na cholinomimetyk w warunkach zapalenia płuc indukowanego przez ditlenek siarki był prawdopodobnie spowodowany hamującym działaniem bariery śluzowo-nabłonkowej na metacholinę podaną w postaci inhalacji (Shore i in. 1987).

W innym badaniu siedem psów mieszańców narażano na ditlenek siarki o stężeniu 39 lub 130 mg/m<sup>3</sup> przez rurkę tracheostomijną przez 2; 4 lub 5 dni w tygodniu w ciągu 10 ÷ 11 miesięcy. Po narażeniu na ditlenek siarki o większym stężeniu obserwowano zwiększoną sekrecję śluzu i obturację dróg oddechowych wyrażoną wzrostem oporów nieelastycznych dla przepływu powietrza (wzrost oporu płucnego i spadek podatności płuc). Badanie histologiczne dróg oddechowych wykazało pogrubienie nabłonka i wzrost wielkości gruczołów śluzowych (hipertrofia). Nie stwierdzono zmian zapalnych oraz zmienionej odpowiedzi dróg oddechowych na histaminę i metacholinę. Psy narażone na ditlenek siarki o mniejszym stężeniu (39 mg/m<sup>3</sup>) wykazywały minimalne zmiany histologiczne i czynnościowe w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (pogrubienie nabłonka oskrzelowego i powiększenie gruczołów śluzowych), (Scanlon i in. 1987). Stężenie 39 mg/m<sup>3</sup> ditlenku siarki można przyjąć za wartość LOAEL związku działającego drażniaco na górne drogi oddechowe.

Cztery grupy świnek morskich obojga płci (120 zwierząt) narażano 22 h dziennie na ditlenek siarki o stężeniach: 0; 0,34; 2,65 lub 15 mg/m<sup>3</sup> przez 7 dni w tygodniu w ciągu 52 tygodni. U zwierząt tych oceniano: wskaźniki spirometryczne, objętość oddechową (TV), częstość oddechów (RR), objętość minutową (MV), podatność dynamiczną płuc (C<sub>dyn</sub>), opór przepływu płucnego (R<sub>1</sub>) i wchłanianie tlenu węgla stanowiącego miernik pojemności dyfuzyjnej płuc. Otrzymane wyniki badań nie różniły się od wyników otrzymanych w grupie kontrolnej. Również wyniki badań hematologicznych i biochemicznych krwi obwodowej były prawidłowe. Masa ciała i dynamika jej przyrostu nie uległy zmianie. Zmiany histopatologiczne w tchawicy i płucach w 52. tygodniu doświadczenia u zwierząt narażonych na ditlenek siarki o stężeniu 15 mg/m<sup>3</sup> były

słabiej zaznaczone niż u zwierząt w grupie kontrolnej. W wątrobie tych zwierząt wykazano wzrost wielkości hepatocytów i wakuolizację ich cytoplazmy (Alarie i in. 1970).

W innym badaniu mały narażano na ditlenek siarki o stężeniach: 0; 0,37; 1,85; 3,4 lub 12,3 mg/m<sup>3</sup> w sposób ciągły przez okres 78 tygodni. Oprócz oceny wentylacji i zdolności dyfuzyjnej płuc u zwierząt określono: ciśnienie parcjalne tlenu we krwi, zmiany hematologiczne i biochemiczne we krwi oraz histopatologiczne w narządach i tkankach. U zwierząt narażonych na ditlenek siarki w zakresie stężeń 0,37 ÷ 3,4 mg/m<sup>3</sup> nie obserwowano żadnych zmian szkodliwych. Natomiast po 30 tygodniach narażenia na ditlenek siarki o stężeniu 12,3 mg/m<sup>3</sup> wystąpiły zmiany czynnościowe i histopatologiczne w płucach u wszystkich zwierząt w postaci zapalenia oskrzeli i zapalenia pęcherzyków płucnych oraz hiperplazji pneumocytów. Zmiany te utrzymywały się przez 48 tygodni po przerwaniu narażenia (Alarie i in. 1972).

## ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

### Działanie mutagenne

U czterdziestu dwóch pracowników zatrudnionych w fabryce nawozów sztucznych i narażanych na ditlenek siarki (SO<sub>2</sub>) o średnim stężeniu (41,7 mg/m<sup>3</sup>) stwierdzono wzrost częstości występowania aberracji chromosomowych i wymian chromatyd siostrzanych w limfocytach krwi obwodowej (Yadav, Kaushik 1996). Podobne wyniki uzyskano w badaniu czterdziestu pracowników chińskich narażonych na ditlenek siarki o stężeniu 0,34 ÷ 12 mg/m<sup>3</sup> w fabryce kwasu siarkowego (Meng, Zhang 1990a). Ponadto stwierdzono u nich zwiększoną częstość występowania mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej (Meng, Zhang 1990b).

Wodorosiarczan(IV) będący produktem reakcji ditlenku siarki z wodą powoduje deaminację cytozyny do uracylu. Reakcja ta jest odpowiedzialna za mutagenne działanie ditlenku siarki. Adenina i guanina nie reagują z wodorosiarczanem(IV) w temperaturze 37 °C. W reakcji cytozyny z wodorosiarczanem(IV) szybko powstaje odpowiedni addukt, który ulega przekształceniu do wodorosiarczanu(IV) uracylu w procesie nieodwracalnej deaminacji. Proces ten zachodzi przy pH 5 ÷ 6 w obecności wodorosiarczanu(IV) o dużym stężeniu (Shapiro 1977).

Działanie mutagenne wodorosiarczanu(IV) – 9 mM, czas inkubacji 5 ÷ 20 min i pH 5,5 zaobserwowano u wrażliwej na streptomycynę *Escherichia coli* oraz u odpornej na nowobiocynę *Haemophilus influenzae*. Wodorosiarczan(IV) o stężeniu 10 mM w środowisku obojętnym (pH 7) był szczególnie aktywny jako mutagen u opornego na streptomycynę szczepu *Micrococcus aureus* (Kimball, Hirsch 1975; Shapiro 1977).

Działanie genotoksyczne mieszaniny wodorosiarczanu(IV) i siarczanu(IV) w stosunku molowym 1: 3, o stężeniach 0,1 ÷ 2,0 mM wykazano w testach cytogenetycznych na komórkach stożka wzrostu korzeni *Allium sativum* i *Vicia fabia*. Zmiany cytogenetyczne manifestowały się zwiększoną częstością aberracji chromosomowych w anafazie oraz występowaniem mikrojąder (Yi, Meng 2003). W innych badaniach ta sama mieszanina siarczanów(IV) o zakresie stężeń 0,5 ÷ 30,0 mM hamowała mitozę komórek ziarna jęczmienia przez opóźnienie cyklu komórkowego i „śmierć” komórek, natomiast o niższych stężeniach (0,1 mM) działała odwrotnie, tj. stymulowała mitozę. W komórkach tych obserwowano ponadto zwiększoną częstość wymiany chromatyd siostrzanych i powstawania mikrojąder (Yi i in. 2005).

Ta sama mieszanina wodorosiarczanu(IV) i siarczanu(IV) podawana myszom dootrzewnowo w dawkach  $125 \div 500$  mg/kg przez siedem kolejnych dni spowodowała znamieny wzrost częstości występowania uszkodzeń DNA, wykazanych w teście kometowym, w takich narządach, jak: mózg, płuca, serce, wątroba, żołądek, śledziona, grasica, szpik kostny i nerki (Meng i in. 2004). Również u myszy obojga płci narażonych 6 h dziennie na ditlenek siarki o stężeniach: 14; 28; 56 lub  $112 \text{ mg/m}^3$  przez 7 dni obserwowano, zależne od wielkości stężenia, uszkodzenie DNA w: limfocytach krwi obwodowej, mózgu, płucach, wątrobie, jelicie cienkim, nerkach, śledzionie i jądrach, które manifestowały się dodatnim testem kometowym (Meng i in. 2005).

U myszy obojga płci narażonych 4 h dziennie na ditlenek siarki o stężeniach: 14; 28; 56 lub  $84 \text{ mg/m}^3$  przez 7 dni obserwowano, w zależności od wielkości stężenia, zwiększoną częstość występowania mikrojąder w wielobarwnych erytrocytach szpiku kostnego (Meng i in. 2002).

Uważa się, że ditlenek siarki wywiera działanie mutagenne, klastogenne i genotoksyczne oraz hamuje syntezę DNA, mitozę i wzrost komórek na drodze pośredniej (Shapiro 1977).

### **Działanie rakotwórcze**

Umieralność na raka płuca oceniono w kohorcie 57 613 pracowników narażonych na ditlenek siarki ( $\text{SO}_2$ ), zatrudnionych przez co najmniej rok w fabrykach pulpy drzewnej oraz w przemyśle papierniczym w 12 państwach. W kohorcie tej 16 909 osób nigdy nie było narażonych na ditlenek siarki, natomiast 40 704 pracowników było narażonych na ten związek, w tym 2 495 osób na związek o jego dużym stężeniu ( $3,9 \div 7,8 \text{ mg/m}^3$ ). Umieralność ogólna była nieco mniejsza od umieralności oczekiwanej (SMR = 0,89; 95% CI: 0,87  $\div$  0,96). Umieralność na raka płuca u pracowników narażonych na ditlenek siarki była nieznacznie podwyższona (SMR = 1,08; 95% CI: 0,98  $\div$  1,18). Po standaryzacji wyników, z uwzględnieniem narażenia łącznego z formaldehydem, związkami chloroorganicznymi oraz pyłem pulpy drzewnej i papieru – względne ryzyko raka płuca wyraźnie wzrosło w stosunku do grupy nienarażonej (RR = 1,49; 95% CI: 1,14  $\div$  1,96). Ani czas trwania narażenia, ani czas od pierwszego narażenia nie miały istotnego wpływu na umieralność z powodu raka płuca. Umieralność na chłoniaka nieziarniczego i białaczkę była podwyższona u osób narażonych na ditlenek siarki o dużym stężeniu (RR odpowiednio = 2,55; 95% CI: 1,06  $\div$  6,13 oraz 2,49; 95% CI: 1,13  $\div$  5,49). Autorzy zasugerowali, że narażenie na ditlenek siarki w przemyśle pulpy drzewnej i papieru może być związane ze zwiększonym ryzykiem raka płuca (Lee i in. 2002).

Według IARC ditlenek siarki jest klasyfikowany do grupy 3., podczas gdy ACGIH do grupy A4.

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

W badaniu przekrojowym kobiet fińskich zatrudnionych w przemyśle: celulozowym, metalowym, wiskozowym i chemicznym, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka spontanicznych poronień, będącego następstwem narażenia na ditlenek siarki (Hemminki, Niemi 1982).

W badaniach doświadczalnych na myszach samcach, narażonych 6 h dziennie na ditlenek siarki o stężeniach: 22; 56 lub  $112 \text{ mg/m}^3$  przez 7 kolejnych dni, stwierdzono

nasilenie procesu peroksydacji lipidów w jądrach wyrażone wzrostem stężenia TBARS i aktywności katalazy (KA), a także spadkiem poziomu GSH oraz aktywności SOD oraz GPx (Meng, Bai 2004).

Grupy dziesięciu samców i dziesięciu samic myszy narażano w sposób ciągły na ditlenek siarki o stężeniach: 13; 31,2 lub 78 mg/m<sup>3</sup> przez 10 dni przed kojarzeniem oraz między 12. a 14. dniem ciąży. Nie obserwowano zmian płodności i plenności zwierząt w stosunku do liczby samców i samic w miotach oraz śmiertelności okołoporodowej (Petruzzi i in. 1996). Również w innym badaniu, w którym 32 myszy narażano 7 h dziennie na ditlenek siarki o stężeniu 65 mg/m<sup>3</sup> między 6. i 16. dniem ciąży oraz 20 królików narażanych na związek o stężeniu 182 mg/m<sup>3</sup> między 6. i 18. dniem ciąży, nie obserwowano zmian w liczbie implantacji, resorpcji i żywych urodzeń u obu gatunków (Murray i in. 1979).

Ciężarne myszy CD-1 narażano na ditlenek siarki o stężeniu 83 lub 169 mg/m<sup>3</sup> między 7. i 18. dniem ciąży. Narażanie matek myszy na związek o obu stężeniach nie miało wpływu na liczebność żywego potomstwa, natomiast narażanie na związek o większym stężeniu (169 mg/m<sup>3</sup>) wpłynęło na zmniejszenie masy urodzeniowej potomstwa. Narażenie na ditlenek siarki o obu stężeniach istotnie wydłużyło czas odruchu postawy i ułożenia w pierwszym dniu oraz geotropizmu w 10. dniu po urodzeniu. W konkluzji stwierdzono, że narażenie ciężarnych zwierząt na ditlenek siarki może wpływać na koordynację neuromięśniową potomstwa, co prowadzi do upośledzenia czynności neuromięśniowej noworodka (Singh 1989).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

Ditlenek siarki (SO<sub>2</sub>) jako substancja dobrze rozpuszczalna w wodzie ulega wchłanianiu głównie w nosogardzieli podczas oddychania przez nos. Tylko niewielka ilość ditlenku siarki może przechodzić do przestrzeni pęcherzykowej. Ilość ta wyraźnie wzrasta podczas wysiłku fizycznego w wyniku wzrostu wentylacji płuc (Frank i in. 1969; Sheppard i in. 1981). Stwierdzono u królików, że wydajność wchłaniania ditlenku siarki zależy od jego stężenia w powietrzu wdychanym. Ditlenek siarki o dużych stężeniach ( $\geq 260$  mg/m<sup>3</sup>) powodował, że wydajność ta w drogach oddechowych wynosiła  $\geq 90\%$ , a w przypadku stężeń małych ( $\leq 0,26$  mg/m<sup>3</sup>) wynosiła około 40% (Strandberg 1964).

Ditlenek siarki w postaci wodorosiarczanu(IV) lub siarczanu(IV) pobieranych z pokarmem i napojami jest wchłaniany z przewodu pokarmowego. U szczurów stwierdzono, że 50% pobranej dawki wodorosiarczanu(IV) jest utleniane do siarczanu(VI) w jelicie cienkim, a pozostałe 50% ulega wchłanianiu do krwi w postaci macierzystej (Franklin 1972). Wchłanianie ditlenku siarki w drogach oddechowych było u królików około 5-krotnie wydajniejsze niż wchłanianie wodorosiarczanu(IV) z przewodu pokarmowego, pobranego z wodą do picia (Gunnison, Palmes 1973).

### Rozmieszczenie i metabolizm

Ditlenek siarki (SO<sub>2</sub>) jest głównym źródłem endogennych siarczanów(IV) i S-sulfoniaków. O ile pierwsze są produktami hydratacji ditlenku siarki, to drugie są produktami reakcji siarczanów(IV) z białkami. Związki te powstają również z aminokwasów siarczkowych, a także są pobierane z dietą i wodą do picia (Cohen i in. 1973).

Siarczan(IV) wykryto w popłuczynach płucnych i płynie perfuzyjnym podczas narażenia izolowanych płuc świnki morskiej na ditlenek siarki o stężeniach  $130 \div 1300 \text{ mg/m}^3$  (Atzori i in 1992).

Narażenie szczurów na ditlenek siarki o stężeniach  $26 \div 78 \text{ mg/m}^3$  lub siarczan(IV) i sulfonian prowadziło do kumulacji siarczanów(IV) w płucach, tchawicy i osoczu, której stopień nasilenia narastał wraz ze spadkiem aktywności wątrobowej oksydazy siarczanowej (EC 1.8.3.1). Enzym ten metabolizuje wodorosiarczan(IV) i siarczan(IV) do siarczanu(VI), (Cohen, Fridovich 1971). Oksydaza siarczanowa jest białkiem zawierającym molibden w centrum katalitycznym. Jego rola biologiczna polega na utlenianiu endogennych siarczanów(IV) powstających podczas metabolizmu aminokwasów siarczkowych (Cohen i in. 1973). Enzym ten występuje w tkankach ssaków, roślin i w bakteriach. U ssaków oksydaza siarczanowa jest obecna w wątrobie, nerkach, jelicie cienkim i płucach. Jest to enzym mitochondrialny (Cohen i in. 1973).

Utlanie wodorosiarczanu(IV) przez oksydazę siarczanową u ssaków jest procesem detoksykacyjnym. Genetyczny deficyt tego enzymu prowadzi do śmierci noworodków na skutek zaburzeń neurologicznych (Mudd i in. 1967).

## Wydalenie

U człowieka około  $12 \div 15\%$  ditlenku siarki ( $\text{SO}_2$ ) wchłanianego przez błonę śluzową nosa ulega desorpcji i usuwaniu z powietrzem wydechowym (Speizer, Frank 1966). U psów stwierdzono, że ilość wydalanego  $^{35}\text{SO}_2$  z powietrzem wydechowym, po narażeniu na ten związek o stężeniu  $57,2 \text{ mg/m}^3$ , wynosiła  $1\%$  stężenia stwierdzonego w powietrzu wdychanym (Frank i in. 1967).

U pracowników narażonych na ditlenek siarki o stężeniach  $0 \div 149,4 \text{ mg/m}^3$  obserwowano zwiększone wydalenie z moczem siarczanów(VI) ogółem i siarczanów organicznych (Savić i in. 1987). Po narażeniu na  $^{35}\text{SO}_2$  w moczu psów stwierdzono obecność  $92,4\%$  znacznika jako siarczany(VI) ogółem oraz  $84,4\%$  znacznika jako siarczany nieorganiczne. Szybkość wydalenia znacznika przez nerki była w przybliżeniu proporcjonalna do jego stężenia w osoczu i krwi pełnej (Yokoyama i in. 1971).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Indukowany przez ditlenek siarki ( $\text{SO}_2$ ) wzrost oporów w drogach oddechowych, wyrażony spadkiem podatności płuc (Atzori i in. 1992), jest spowodowany odruchem obkurczenia oskrzeli (Frank i in. 1962). Wstrzyknięcie atropiny przeciwdziało wzrostowi oporów w drogach oddechowych u zdrowych osób narażonych na ditlenek siarki o stężeniach  $10,4 \div 15,6 \text{ mg/m}^3$  przez 10 min (Nadel i in. 1965), co sugeruje udział mechanizmu cholinergicznego w obkurczeniu oskrzeli. Ponadto wskazano na udział w tym procesie prostaglandyn i leukotrienów uwalnianych z komórek tucznych (Field i in. 1996; Lazarus i in. 1997).

U kotów, u których wywołano skurcz oskrzeli za pomocą 5-hydroksytryptaminy, krótkotrwałe narażenie (10 oddechów przez rurkę tracheostomijną) na ditlenek siarki o dużym stężeniu ( $260 \div 2600 \text{ mg/m}^3$ ) prowadziło do rozszerzenia oskrzeli. Skutek ten nie podlegał wpływom atropiny, propranololu, heksametonium, tetrodoksyny i indometacyny, co wyklucza w nim udział: układu cholinergicznego, adrenergicznego, ośrodkowych i obwodowych zwojów autonomicznych oraz prostaglandyn (Thompson i in. 1990).

W badaniach w warunkach *in vitro* ditlenek siarki o stężeniu 13 mg/m<sup>3</sup> podczas narażenia przez 60 min hamował inkorporację [<sup>3</sup>H]leucyny do komórek nabłonkowych nosa człowieka, co wskazuje na możliwość zahamowania syntezy białka *de novo* (*Nc-Manus* i in. 1989).

Narażenie na ditlenek siarki może indukować proces apoptozy w wątrobie szczura przez zwiększoną ekspresję odpowiednich genów. Samce szczurów narażano na ditlenek siarki o stężeniach: 14; 28 lub 56 mg/m<sup>3</sup> przez 7 dni. W hepatocytach tych szczurów w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej stwierdzono zależny od stężenia ditlenku siarki wzrost poziomów mRNA i białek genów p 53 i bax, promotorów apoptozy, a także spadek poziomów mRNA i białka bcl-2 będącego supresorem apoptozy (*Bai, Meng* 2005). Zjawisko to autorzy wiążą z oksydacyjnym uszkodzeniem DNA za czym przemawiają zmiany peroksydacyjne w różnych narządach (*Meng* 2003; *Meng* i in. 2003a; 2003b) i dodatni test kometowy (*Meng* i in. 2004), indukowane przez ditlenek siarki.

U szczurów Wistar narażonych na ditlenek siarki obserwowano zwiększoną ekspresję protoonkogenów c-jun i c-fos, wyrażoną wzrostem poziomów mRNA i odpowiednich białek w płucach. Z drugiej strony, u tych zwierząt poziomy mRNA dla CYP1A1 i 1A2 oraz aktywności odpowiednich monooksygenaz mikrosomalnych, tj. *O*-deetylazy 7-etoksyrezorufiny (EROD) i *O*-demetylazy metoksyrezorufiny (MROD) były zmniejszone w płucach i wątrobie (*Qin, Meng* 2005; 2006).

W badaniach w warunkach *in vitro* na kulturach makrofagów płucnych narażonych na ditlenek siarki o stężeniach: 2,6; 6,5 lub 13 mg/m<sup>3</sup> przez 30 min obserwowano spadek spontanicznej i stymulowanej lipopolisacharydem produkcji czynnika martwiczego nowotworu (TNF- $\alpha$ ) i interleukiny 1- $\beta$  (IL 1- $\beta$ ). Natomiast nie stwierdzono wpływu tego związku na wydzielanie IL-6 i transformującego czynnika wzrostu (TGF- $\beta$ ). Cytotoksyczne działanie ditlenku siarki stwierdzono u 3,1 ÷ 9,5% badanych makrofagów (*Knorst* i in. 1996). Obserwowane zmiany poziomów cytokin wskazują na immunotoksyczne działanie ditlenku siarki. Cytokiny biorą udział w transmisji sygnałów między komórkami w stanach fizjologicznych i patologicznych. Wyniki tych badań nie zostały potwierdzone podczas doświadczenia w warunkach *in vivo*. U myszy narażanych 4 h dziennie na ditlenek siarki o stężeniach: 14; 28 lub 56 mg/m<sup>3</sup> przez 7 kolejnych dni, obserwowano wzrost stężenia IL-6 i TNF- $\alpha$  w tkance płucnej po narażeniu na związek o małym stężeniu (14 lub 28 mg/m<sup>3</sup>), (*Meng* i in. 2005).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

U dwudziestu zdrowych, niepalących osób oceniono wpływ aerozolu węglowego (węgiel aktywny) o stężeniu 0,5 mg/m<sup>3</sup> i o średnicy aerodynamicznej 1,5  $\mu$ m na odpowiedź układu oddechowego na ditlenek siarki (SO<sub>2</sub>) o stężeniu 2,6 mg/m<sup>3</sup> podczas 4 h narażenia. Osoby te narażano na sam ditlenek siarki, sam węgiel aktywny lub oba te czynniki łącznie. Węgiel aktywny jako potencjalny nośnik ditlenku siarki nie miał istotnego wpływu na drażniące działanie tego związku wyrażone podrażnieniem błony śluzowej nosa i gardła oraz niewielkim spadkiem wartości wskaźników spirometrycznych po obciążeniu wysiłkiem fizycznym (FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/TVC i FEF<sub>25-75%</sub>), (*Kulle* i in. 1986).

Łączne narażenie szczurów na ditlenek siarki i benzo[a]piren prowadziło do zwiększonej ekspresji protoonkogenów c-jun i c-fos w płucach. Narażenie to nie miało wpływu na ekspresję CYP1A1 i 1A2 oraz na aktywność mikrosomalnych monooksygenaz (EROD i MROD) pomimo, że sam benzo[a]piren indukował oba CYP i zwiększał aktywność monooksygenaz mikrosomalnych (*Qin, Meng* 2006).



## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W warunkach jednorazowego narażenia na ditlenek siarki ( $\text{SO}_2$ ) obserwowano na ogół skutki ze strony układu oddechowego, których rodzaj i nasilenie zależały od wielkości i czasu trwania narażenia.

U dziesięciu mężczyzn w wieku  $55 \div 73$  lat narażonych na ditlenek siarki o stężeniu  $1,3$  lub  $2,6 \text{ mg/m}^3$  przez  $30$  min, w tym na wysiłek fizyczny przez  $10$  min, nie obserwowano żadnych zmian ze strony układu oddechowego w przypadku ditlenku siarki o mniejszym stężeniu, natomiast w przypadku ditlenku siarki o większym stężeniu ( $2,6 \text{ mg/m}^3$ ) stwierdzono spadek wartości  $\text{FEV}_1$  (Randinelli i in. 1987).

U jedenastu mężczyzn narażonych przez  $1 \div 30$  min na ditlenek siarki o stężeniach:  $2,7$ ;  $13$  lub  $34 \text{ mg/m}^3$  obserwowano, w zależności od wielkości narażenia, wzrost płucnych oporów przepływowych (PRF) i czynnościowej pojemności zalegającej (FRC). Po najmniejszym narażeniu na ditlenek siarki ( $2,6 \text{ mg/m}^3$ ) wzrost PRF wystąpił tylko u jednej osoby, przy średnim narażeniu ( $13,0 \text{ mg/m}^3$ ) u wszystkich osób, natomiast po narażeniu na ditlenek siarki o największym stężeniu ( $34 \text{ mg/m}^3$ ) u wszystkich osób obserwowano wzrost wartości obu wskaźników spirometrycznych (Frank i in. 1962; Frank 1980). Stężenie ditlenku siarki wynoszące  $2,7 \text{ mg/m}^3$  można przyjąć za wartość NOAEL związku.

Dwunastu mężczyzn narażano w sposób ciągły na ditlenek siarki o stężeniach:  $0,8$ ;  $2,6$  lub  $7,9 \text{ mg/m}^3$  przez  $120$  h. Ditlenek siarki o dwóch najmniejszych stężeniach nie spowodował żadnych zmian ze strony układu oddechowego, natomiast związek o największym stężeniu ( $7,9 \text{ mg/m}^3$ ) wywołał wzrost oporów w małych drogach oddechowych i spadek podatności płuc (Weir i in. 1972).

U sześciu mężczyzn narażonych przez  $10$  min na ditlenek siarki o stężeniu  $39$  lub  $73 \text{ mg/m}^3$  wystąpił wzrost oporu przepływu płucnego oraz podrażnienie tylnej części gardła i oskrzeli (Speizer, Frank 1966).

Piętnastu mężczyzn narażano na ditlenek siarki o stężeniach:  $2,6$ ;  $13$  lub  $66 \text{ mg/m}^3$  przez  $6$  h. Po narażeniu na ditlenek siarki o wszystkich stężeniach obserwowano spadek  $\text{FEV}_1$  i  $\text{FEF}_{25-75\%}$ , natomiast po narażeniu na związek o największych stężeniach ( $13$  lub  $66 \text{ mg/m}^3$ ) obserwowano również zmniejszenie przepływu powietrza przez nos (Andersen i in. 1974).

U dwudziestu dwóch mężczyzn narażonych przez  $20$  min na ditlenek siarki o stężeniu  $20 \text{ mg/m}^3$ , w tym na wysiłek fizyczny ( $15$  min), stwierdzono obecność makrofagów płucnych, limfocytów i komórek tłuszczowych w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (Sandström i in. 1989a). W innym badaniu, w którym stężenie ditlenku siarki w powietrzu wynosiło:  $10$ ;  $13$ ;  $20$  lub  $30 \text{ mg/m}^3$ , a czas narażenia  $20$  min, obserwowano wzrost liczby komórek zapalnych w BAL pobranych  $24$  h po narażeniu tylko na stężenia w zakresie  $10 \div 20 \text{ mg/m}^3$  (Sandström i in. 1989b).

Zależność ostrego działania toksycznego ditlenku siarki od wielkości narażenia u zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 2.

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

### Istniejące wartości NDS

Istniejące wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na ditlenek siarki (SO<sub>2</sub>) w niektórych państwach przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3.**  
**Wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego na ditlenek siarki (SO<sub>2</sub>) w niektórych państwach (ACGIH 2001; DFG 1996; SCOEL 1998)**

Państwo/instytucja/ organizacja	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSch, mg/m <sup>3</sup>
Polska	2	5
Belgia	5	13
Finlandia (2005)	2,7	11
Francja	5	10
Holandia	5	–
Szwecja	5	13
Dania	1,3	–
Niemcy	1,3	–
UE (SCOEL, 1998)	1,3	2,7
USA:		
– ACGIH (2009)	–	0,65 A4
– OSHA	5	13
– NIOSH	5	13

A4 – substancje nieklasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi.

Podstawą normatywu w Unii Europejskiej było drażniące działanie ditlenku siarki na układ oddechowy (SCOEL 1998). Również w ACGIH przyjęto działanie drażniące związku na drogi oddechowe jako skutek krytyczny ditlenku siarki, ale wartość LOAEL określono na poziomie 5-krotnie wyższym niż SCOEL (ACGIH 2001). W 2007 r. w ACGIH zalecono nową wartość normatywu na poziomie 0,65 mg/m<sup>3</sup> jako stężenie chwilowe (STEL). Podstawą propozycji tej wartości było działanie drażniące związku na drogi oddechowe obserwowane u ochotników narażonych na ditlenek siarki w warunkach kontrolowanych (narażenie krótkotrwałe). Zwężenie oskrzeli obserwowano u ochotników narażonych na związek o stężeniu 1,3 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ppm), a u astmatyków o stężeniu 1,05 mg/m<sup>3</sup> (0,4 ppm). Zmian takich nie obserwowano w obu grupach o stężeniu 0,65 mg/m<sup>3</sup> (0,25 ppm), które przyjęto za wartość chwilową TLV-STEL. Wartość ta ma chronić zdrowych i nadwrażliwych pracowników przed działaniem związku na drogi oddechowe zarówno w warunkach ostrego, jak i przewlekłego narażenia. Nie ma podstawy do ustalenia wartości TLV-TWA (ACGIH 2009).

## Podstawy proponowanej wartości NDS

Podstawą wartości NDS ditlenku siarki (SO<sub>2</sub>) u młodych i zdrowych ochotników może być ostre działanie drażniące związku na układ oddechowy prowadzące do zmian obturacyjnych (Frank i in. 1962; Frank 1980). Działanie to wyrażone wzrostem oporu przepływowego (PRF) i czynnościowej pojemności zalegającej płuc (FRC) obserwowano po narażeniu na ditlenek siarki o stężeniu 34 mg/m<sup>3</sup> u wszystkich jedenastu badanych osób. Również u wszystkich osób obserwowano wzrost oporu przepływowego w płucach po narażeniu na ditlenek siarki o stężeniu 13 mg/m<sup>3</sup>, natomiast zmiana ta wystąpiła tylko u jednej osoby (1/11), gdy stężenie związku wynosiło 2,7 mg/m<sup>3</sup>. Czas narażenia tych osób wynosił 1 ÷ 30 min. Obserwowane zmiany nasilały się z czasem trwania narażenia od 1 do 10 min. Wydłużenie czasu narażenia z 10 do 30 min nie zwiększało odpowiedzi układu oddechowego na ditlenek siarki. Przyjmując stężenie 2,7 mg/m<sup>3</sup> ditlenku siarki za wartość NOAEL oraz następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$  – różnice wrażliwości osobniczej
- $B = 1$  – różnice wrażliwości gatunkowej
- $C = 1$  – przejście z badań ostrych do przewlekłych ze względu na brak skutków odległych i przyjęcie działania drażniącego za skutek krytyczny
- $D = 1$  – ze względu na oddechową drogę narażenia
- $E = 1$  – współczynnik ekspercki,

można obliczyć wartość NDS na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \text{NOAEL} / A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E$$

$$\text{NDS} = 2,7 \text{ mg/m}^3 / 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 = 1,3 \text{ mg/m}^3.$$

Wartość NDSCh ditlenku siarki jako substancji drażniącej drogi oddechowe można obliczyć na podstawie następującego wzoru:

$$\begin{aligned} \text{Log NDSCh} &= \text{log NDS} + u(P) \cdot \text{log } Sg \\ \text{NDSCh} &= \text{NDS} \cdot Sg^{u(P)}, \end{aligned}$$

w którym:

- $u(P)$  – 1,86, współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
- $Sg$  – standardowe odchylenie geometryczne (w granicach 1,5 ÷ 2)
- $\text{Log } Sg$  – w granicach 0,18 ÷ 0,3.

Zatem wartość NDSCh ditlenku siarki wynosi:

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} \\ \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot 1,3 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 1,3 \text{ mg/m}^3 \\ \text{NDSCh} &= 2,42 \div 3,75 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

W związku z powyższym, proponuje się zmniejszenie w środowisku pracy dotychczas obowiązujących w Polsce wartości NDS i NDSCh ditlenku siarki odpowiednio do poziomu 1,3 i 2,7 mg/m<sup>3</sup> oraz oznakowanie tych wartości literą „P” – substancja o działaniu drażniącym. Proponowane wartości są takie same jak ustalone przez SCOEL (1998).

## **ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA**

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

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i spojówki.  
Badania pomocnicze: spirometria.

### **Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i spojówki.  
Badania pomocnicze: spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

### **U w a g a**

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

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

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i spojówki.  
Badania pomocnicze: spirometria.

### **Narządy (układy) krytyczne**

Układ oddechowy i spojówki.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych oraz przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu.

### **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.

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Sulfur dioxide [komputerowa baza danych].

*Alarie Y.* i in. (1970) Long-term continuous exposure of guinea pigs to sulfur dioxide. *Arch. Environ. Health* 21, 769–777.

*Alarie Y.* i in. (1972) Long-term continuous exposure to sulfur dioxide in cynomolgus monkeys. *Arch. Environ. Health* 24, 115–128.

*Andersen I.R.* i in. (1974) Human response to controlled levels of sulfur dioxide. *Arch. Environ. Health* 28, 31–39.

*Archer V.E., Fullmer C.D., Castle C.H.* (1979) Sulphur dioxide exposure in a smelter. III. Acute effects and sputum cytology. *J. Occup. Med.* 21, 359–364.

*Atzori L.* i in. (1992) Sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in the isolated perfused and ventilated guinea-pig lung. *Respiration* 59, 16–21.

*Bai J., Meng Z.* (2005) Expression of apoptosis-related genes in livers from rats exposed to sulfur dioxide. *Toxicology* 216, 253–260.

*Baskurt O.K.* (1988) Acute hematologic and hemorheologic effects of sulfur dioxide inhalation. *Arch. Environ. Health* 43, 344–348.

*Bos P.M.J.* i in. (1992) Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk. *Crit. Rev. Toxicol.* 21, 423–450.

*Carson J.L.* i in. (1987) The appearance of compound cilia in the nasal mucosa of normal human subjects following acute, in vivo exposure to sulfur dioxide. *Environ. Res.* 42, 155–165.

*Cohen H.J.* i in. (1973) Molecular basis of the biological function of molybdenum. The relationship between sulfite oxydase and the acute toxicity of bisulfite and SO<sub>2</sub>. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 70, 3655–3659.

*Cohen H.J., Fridovich I.* (1971) Hepatic sulfite oxidase. Purification and properties. *J. Biol. Chem.* 246, 359–366.

*Dejmek J.* i in. (2000) Fecundability and parental exposure to ambient sulfur dioxide. *Environ. Health Perspect.* 108, 647–654.

Działalność Państwowej Inspekcji Sanitarnej w zakresie higieny pracy w 2007 roku. Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Bydgoszczy [dane niepublikowane].

*Ferris B.G., Jr., Burgess W.A., Worcester J.* (1967) Prevalence of chronic respiratory disease in a pulp mill and a paper mill in the United States. *Br. J. Ind. Med.* 24, 26–37.

*Field P.I., Simmul L., Bell S.C.* (1996) Evidence for opioid modulation and generation of prostaglandins in sulphur dioxide (SO<sub>2</sub>)-induced bronchoconstriction. *Thorax* 51, 159–163.

*Frank R.* (1980) SO<sub>2</sub> particulate interactions: recent observations. *Am. J. Ind. Med.* 1, 427–434.

*Frank N.R.* i in. (1962) Effects of acute controlled exposure to SO<sub>2</sub> on respiratory mechanics in healthy male adults. *J. Appl. Physiol.* 17, 252–258.

*Frank N.R.* i in. (1969) SO<sub>2</sub> (<sup>35</sup>S labeled) absorption by the nose and mouth under conditions of varying concentration and flow. *Arch. Environ. Health* 18, 315–322.

Franklin Institute Research Laboratories, GRAS (Generally Recognized As Safe) Food Ingredients – Sulfiting Agents, National Technical Information Service, US Dep. Of Commerce, Springfield, Va., 1972 [cyt. za Shapiro 1977].

Giddens W.E. Jr, Fairchild G.A. (1972) Effects of sulfur dioxide on the nasal mucosa of mice. Arch. Environ. Health 25, 166–173.

Gokirmak M. i in. (2003) The role of oxidative stress in bronchoconstriction due to occupational sulfur dioxide exposure. Clin. Chim. Acta 331, 119–126.

Goldstein E., Lippert W., Chang D.P.Y. (1979) Effect of near ambient exposures to sulfur dioxide and ferrous sulfate particles on murine pulmonary defense mechanisms. Arch. Environ. Health 34, 424–431.

Gunnison A.F., Palmes E.D. (1973) Persistence of plasma S-sulfonates following exposure of rabbits to sulfite and sulfur dioxide. Toxicol. Appl. Pharmacol. 24, 266–278.

Gunnison A.F. i in. (1987) Distribution, metabolism and toxicity of inhaled sulfur dioxide and endogenously generated sulfite in the respiratory tract of normal and sulfite oxidase-deficient rats. J. Toxicol. Environ. Health 21, 141–162.

Gümüslü S. i in. (2000) Effects of sulfur dioxide inhalation on plasma vitamin C and ceruloplasmin in ageing rats. Ind. Health 38, 319–322.

Hemminki K., Niemi M.L. (1982) Community study of spontaneous abortions: Relation to occupation and air pollution by sulfur dioxide, hydrogen sulfide, and carbon disulfide. Arch. Occup. Environ. Health 51, 55–63.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (1982) National Library of Medicine, National Toxicology Information Program, Bethesda, MD [cyt. za Toxicological... 1998].

Hilado C.J., Machado A.M. (1977) Effect of sulfur dioxide on Swiss albino mice. J. Combust. Toxicol. 4, 236–245 [cyt. za Toxicological... 1998].

Horstman D., Roger L.J., Kehrl H. (1986) Airway sensitivity of asthmatics to sulfur dioxide. Toxicol. Ind. Health 2, 289–298.

Huber A.L., Loving T.J. (1991) Fatal asthma attack after inhaling sulfur fumes. JAMA 266, 2225.

IARC (1992) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to men. Occupational exposures to mists and vapours from strong inorganic acids, and other industrial chemicals. Vol. 54. Lyon, France, WHO, International Agency for Research on Cancer.

Knorst M.M. i in. (1996) Effect of sulfur dioxide on cytokine production of human alveolar macrophages in vitro. Arch. Environ. Health 51, 150–156.

Lawther P.J. i in. (1975) Pulmonary function and sulphur dioxide, some preliminary findings. Environ. Res. 10, 355–367.

Lazarus S.C., Wong H.H., Watts M.J. (1997) The leukotriene receptor agonist zafirlukast inhibits sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in patients with asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156, 1725–1730 [cyt. za Toxicological... 1998].

Lee W.J. i in. (2002) Mortality from lung cancer in workers exposed to sulfur dioxide in the pulp and paper industry. Environ. Health Perspect. 110, 991–995.

Lin C.M. i in. (2004) Association between maternal exposure to elevated ambient sulfur dioxide during pregnancy and term low birth weight. Environ. Res. 96, 41–50.

Linn W.S., Avol E.L., Peng R.C. (1987) Replicated dose-response study of sulfur dioxide effects in normal, atopic, and asthmatic volunteers. Am. Rev. Resp. Dis. 136, 1127–1134.

McManus M.S. i in. (1989) Human nasal epithelium: Characterization and effects of in vitro exposure to sulfur dioxide. Exp. Lung Res. 15, 849–865.

- Meng Z.* (2003) Oxidative damage of sulfur dioxide on various organs of mice: sulfur dioxide is a systemic oxidative damage agent. *Inhal. Toxicol.* 15, 181–195.
- Meng Z., Bai W.* (2004) Oxidation damage of sulfur dioxide on testicles of mice. *Environ. Res.* 96, 298–304.
- Meng Z. i in.* (2003) Blood pressure of rats lowered by sulfur dioxide and its derivatives. *Inhal. Toxicol.* 15, 951–959.
- Meng Z., Lin Y., Wu D.* (2005) Effect of sulfur dioxide inhalation on cytokine levels in lungs and serum of mice. *Inhal. Toxicol.* 17, 303–307.
- Meng Z., Qin G., Zhang B.* (2005) DNA damage in mice treated with sulfur dioxide by inhalation. *Environ. Mol. Mutagen.* 46, 150–155.
- Meng Z. i in.* (2004) DNA damaging effects of sulfur dioxide derivatives in cells from various organs of mice. *Mutagenesis* 19, 465–468.
- Meng Z. i in.* (2003a) Oxidative damage of sulfur dioxide inhalation on lungs and hearts of mice. *Environ. Res.* 93, 285–292.
- Meng Z. i in.* (2003b) Oxidative damage of sulfur dioxide inhalation on stomachs and intestines of mice. *Inhal. Toxicol.* 15, 397–410.
- Meng Z., Zhang L.* (1990a) Chromosomal aberration and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of workers exposed to sulphur dioxide. *Mutat. Res.* 241, 15–20.
- Meng Z., Zhang L.* (1990b) Observation of frequencies of lymphocytes with micronuclei in human peripheral blood cultures from workers in a sulphuric acid factory. *Environ. Mol. Mutagen.* 15, 218–220.
- Meng Z., Zhang B.* (2002) Induction effects of sulfur dioxide inhalation on chromosomal aberrations in mouse bone marrow cells. *Mutagenesis* 17, 215–217.
- Meng Z. i in.* (2002) Micronuclei induced by sulfur dioxide inhalation in mouse bone-marrow cells in vivo. *Inhal. Toxicol.* 14, 303–309.
- Min Y.G. i in.* (1994) Histopathologic changes in the olfactory epithelium in mice after exposure to sulfur dioxide. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 114, 447–452.
- Mudd S.H., Irreverre F., Laster L.* (1967) Sulfite oxidase deficiency in man. Demonstration of the enzymatic defect. *Science* 156, 1599–1602 [cyt. za *Shapiro* 1977].
- Murray F.J., Schwetz B.A., Crawford A.A.* (1979) Embryotoxicity of inhaled sulfur dioxide and carbon monoxide in mice and rabbits. *J. Environ. Sci. Health C* 13, 233–250 [cyt. za *Toxicological... 1998*].
- Nadel J.A., Salem H., Tamplin B.* (1965) Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of sulfur dioxide. *J. Appl. Physiol.* 20, 154–167 [cyt. za *Toxicol. Profile 1998*].
- Perris B.G., Jr., Burgess W.A., Worcester J.* (1967) Prevalence of chronic respiratory disease in a pulp mill and paper mill in the United States. *Br. J. Ind. Med.* 24, 26–37.
- Petruzzi S., Dell’Omo G., Fiore M.* (1996) Behavioral disturbances in adult CD-1 mice and absence of effects on their offspring upon SO<sub>2</sub> exposure. *Arch. Toxicol.* 70, 757–766.
- Piirilä P.L. i in.* (1996) A thirteen-year follow-up of respiratory effects of acute exposure to sulfur dioxide. *Scand. J. Work Environ. Health* 22, 191–196.
- Qin G., Meng Z.* (2005) Effect of sulfur dioxide inhalation on CYP1A1 and CYP1A2 in rat liver and lung. *Toxicol. Lett.* 160, 34–42.
- Qin G., Meng Z.* (2006) The expression of protooncogenes and CYP1A in lungs of rats exposed to sulfur dioxide and benzo(a)pyrene. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 45, 36–43.

- Pawelski S., Maj S.* (1977) Normy i kliniczna interpretacja badań diagnostycznych w medycynie wewnętrznej. Warszawa, PZWL, 239–261.
- Rabinovitch S.* i in. (1989) Clinical and laboratory features of acute sulfur dioxide inhalation poisoning: two-year follow-up. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139, 556–558.
- Reid L.* (1963) An experimental study of hypersecretion of mucus in the bronchial tree. *Br. J. Exp. Path.* 44, 437–445.
- Riedel F., Naujokat S., Ruschoff J.* (1992) Sulfur dioxide-induced enhancement of inhalative allergic sensitization. Inhibition by anti-inflammatory treatment. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 98, 386–391.
- Rogers J.F.* i in. (2000) Association of very low birth weight with exposures to environmental sulfur dioxide and total suspended particulates. *Am. J. Epidemiol.* 151, 602–613.
- Rondinelli R.C.A., Koenig J.Q., Marshall S.G.* (1987) The effects of sulfur dioxide on pulmonary function in healthy nonsmoking male subjects aged 55 years and older. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48, 299–303.
- Sandström T., Stjernberg N., Andersson M.C.* (1989a) Cell response in bronchioalveolar lavage fluid after exposure to sulfur dioxide: A time-response study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 140, 1828–1831.
- Sandström T.* i in. (1989b) Cell response in bronchoalveolar lavage fluid after sulfur dioxide exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 15, 142–146.
- Savić M., Siriški-Šašić J., Djulizibarić D.* (1987) Discomforts and laboratory findings in workers exposed to sulfur dioxide. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59, 513–518.
- Scalpe I.O.* (1964) Long-term effects of sulfur dioxide exposure in pulp mills. *Br. J. Ind. Med.* 21, 69–73.
- SCOEL/SUM/27 final December 1998. Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for sulphur dioxide.
- Shapiro R.* (1977) Genetic effects of bisulfite (sulfur dioxide). *Mutat. Res.* 39, 149–176.
- Sheppard D.* i in. (1981) Exercise increases sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am. Rev. Resp. Dis.* 123, 486–491.
- Singh J.* (1989) Neonatal development altered by maternal sulfur dioxide exposure. *NeuroToxicol.* 10, 523–528.
- Skornik W.A., Brain J.D.* (1990) Effect of sulfur dioxide on pulmonary macrophage endocytosis at rest and during exercise. *Am. Rev. Resp. Dis.* 142, 655–659.
- Smith T.J.* i in. (1977) Pulmonary impairment from chronic exposure to sulfur dioxide in a smelter. *Am. Rev. Respir. Dis.* 116, 31–39.
- Speizer F.E., Frank N.R.* (1966) The uptake and release of SO<sub>2</sub> by the human nose. *Arch. Environ. Health* 12, 725–728.
- Stacey R.W.* i in. (1983) A survey of effects of gaseous and aerosol pollutants on pulmonary functions of normal males. *Arch. Environ. Health* 38, 104–115.
- Strandberg L.G.* (1964) Sulfur dioxide absorption in the respiratory tract. Studies on the absorption in rabbits, its dependence on concentration and breathing phase. *Arch. Environ. Health* 9, 160–166.
- Thompson D.C.* i in. (1990) Nonadrenergic bronchodilation induced by high concentrations of sulfur dioxide. *J. Appl. Physiol.* 69, 1786–1791.



Toxicological profile for sulfur dioxide (1998) Toxicol. Profile. U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia 30333, December.

Toxicol. Update (1995) Sulfur dioxide. J. Appl. Toxicol. 16, 365-371.

U.S. Department of Health, Education and Welfare. Air quality criteria for sulfur oxides. National Air Pollution Control Administration Pub. No. AP-50. DHEW, Washington, DC 1969. [cyt. za ACGIH 2001].

Weir F.W., Stevens D.H., Bromberg P.A. (1972) Pulmonary function studies of men exposed for 120 hours to sulfur dioxide. Toxicol. Appl. Pharmacol. 22, 319.

White R. i in. (1986) Sulfur dioxide induced bronchitis in rats. Arch. Toxicol. 9, 431–435.

Yargıoğlu P. i in. (2001) Effect of sulfur dioxide inhalation on erythrocyte antioxidant status, food intake, and lipid peroxidation during aging. Arch. Environ. Health 58, 53–57.

Yi H., Liu J., Zheng K. (2005) Effect of sulfur dioxide hydrates on cell cycle, sister chromatid exchange, and micronuclei in barley. Ecotoxicol. Environ. Saf. 62, 421–426.

Yi H., Meng Z. (2003) Genotoxicity of hydrated sulfur dioxide on root tips of *Allium sativum* and *Vicia faba*. Mutat. Res. 537, 109–114.

Yokoyama E., Yoder R.E., Frank N.R. (1971) Distribution of 35S in the blood and its excretion in urine in dogs exposed to 35S sulfur dioxide. Arch. Environ. Health 22, 389–395.

ANDRZEJ STAREK

## Sulfur dioxide

### Abstract

Sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>) is one of the most common air pollutants, and it has increased in prevalence with the continuing industrialization of society. SO<sub>2</sub> pollution is produced by the combustion and processing of sulfur-containing fossil fuels. This compound is a colourless gas with extremely irritating and corrosive effects. Its odour threshold is in the range of 8–13 mg/m<sup>3</sup>.

Exposure to SO<sub>2</sub> has been shown to induce bronchoconstriction and tissue damage. SO<sub>2</sub> displays mutagenic, klastogenic, and genotoxic effect; it also exerts an inhibitory effect on DNA synthesis, mitosis, and cell growth. There was no evidence of carcinogenic, fetotoxic and teratogenic effects.

On the basis of NOAEL value (2.7 mg/m<sup>3</sup>) for local short-term (10–30 min) effects of SO<sub>2</sub> on the airways in volunteers and relevant uncertainty factors, the MAC (TWA) value of 1.3 mg/m<sup>3</sup> was calculated. Also, MAC (STEL) value of 2.7 mg/m<sup>3</sup> was calculated. Moreover, "I" (irritation agent) notation is recommended.