

dr PAWEŁ STRUCIŃSKI  
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego  
– Państwowy Zakład Higieny  
00-791 Warszawa  
ul. Chocimska 24

# Pyretryny

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 1 mg/m<sup>3</sup>  
NDSCh: –  
NDSP: –  
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 7.10.2005

Weryfikacja dokumentu: maj 2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 23.06.2006

---

**Słowa kluczowe:** pyretryny, pyretrum, narażenie zawodowe, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS).

**Key words:** pyrethrins, pyrethrum, occupational exposure, maximum allowable concentration (occupational exposure limit).

Nazwa pyretryny obejmuje sześć naturalnych związków chemicznych o działaniu owadobójczym, uzyskiwanych z wysuszonych koszyczków kwiatowych złocienia dalmatyńskiego – *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Trev.) Vis. Są one składnikiem surowego bądź oczyszczonego ekstraktu wykorzystywanego do produkcji chemicznych środków ochrony roślin, a także środków owadobójczych stosowanych w pomieszczeniach zamkniętych oraz preparatów stosowanych w weterynarii. W Polsce nie przeprowadza się ekstrakcji pyretrum ani jego oczyszczania, natomiast konfekcjonowanie czterech produkowanych w kraju środków ochrony roślin zawierających w składzie pyretryny odbywa się w cyklu zamkniętym.

Wśród nielicznych informacji dotyczących skutków toksycznego działania pyretrum i jego ekstraktów na ludzi dominują doniesienia sprzed kilkadziesiąt lat o możliwości wywoływania skutków alergicznych. Na podstawie wyników nowszych badań stwierdzono, że działanie takie jest związane z obecnością w wysuszonych płatkach złocienia czy surowym ekstrakcie pyretrum zanieczyszczeń, przede wszystkim laktonów, natomiast oczyszczony ekstrakt bądź czyste pyretryny reakcji skórnych nie wywołują.

Pyretryny wykazujące silne działanie porażające owady i insektobójcze mają małą toksyczność ostrą w stosunku do organizmów stałocieplnych. Wartości median dawek/stężeń śmiertelnych (LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub>) dla różnych gatunków zwierząt wynoszą do 3900 mg/kg m.c. po podaniu *per os*, do 19800 mg/kg m.c. po podaniu dermalnym, do 1262 mg/kg m.c. po podaniu dootrzewnowym i do 6200 mg/m<sup>3</sup> przy narażeniu inhalacyjnym. Po narażeniu ostrym zwierząt dominują objawy związane z działaniem na ośrodkowy układ nerwowy i podrażnieniem układu oddechowego, a przyczyną śmierci jest niewydolność układu oddechowego. Po narażeniu przewlekłym obserwuje się m.in. związane z dawkowaniem skutki działania neurotoksycznego (drżenie, pobudzenie ruchowe i zaburzenia pracy kończyn), podrażnienie układu odde-

---

\* Wartość NDS pyretryny jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metodą oznaczania stężenia pyretryn w powietrzu środowiska pracy jest metoda zalecana przez jednostki badawczo-rozwojowe w dziedzinie medycyny pracy.

chowego, wzrost względnej masy wątroby, spadek tempa przyrostu masy ciała i spadek apetytu, niedokrwistość i zmiany aktywności enzymów.

Pyretryny nie są substancjami działającymi mutagenie i genotoksycznie. Nie były one oceniane pod względem działania rakotwórczego przez IARC. Z niepublikowanych badań stanowiących fragment dossier dla pyretryn opracowanych do celów rejestracji, a przekazanych do WHO wynika, że przewlekłe narażenie szczurów na pyretryny podawane w paszy może spowodować zwiększenie częstotliwości występowania nowotworów tarczycy i wątroby, jednak mechanizm indukowania tych zmian jest zbliżony do działania innych niegenotoksycznych kancerogenów (np. fenobarbitalu).

Pyretryny nie wykazują działania teratogenne, embrio- i fetotoksycznego, a także nie wpływają na rozrodczość.

Pyretryny bardzo szybko wchłaniają się z przewodu pokarmowego, przedostając się do krążenia wątrobowego. Wydajność wchłaniania przez skórę jest bardzo mała. Niewielka toksyczność pyretryn dla ssaków jest związana z szybką biotransformacją tych substancji zachodzącą głównie przy udziale oksydaz o mieszanej funkcji w hepatocytach i wydalaniem metabolitów z organizmu z moczem i kałem.

Pomimo że w wyniku wyliczenia uzyskano wartość NDS dla pyretryn na poziomie 5 mg/m<sup>3</sup>, tj. takim, jaki obowiązuje dotychczas w Polsce, to jednak wartość NDS dla pyretryn ustalono na poziomie 1 mg/m<sup>3</sup> zgodnie z dyrektywą Komisji 2006/15/WE z dnia 7 lutego 2006 r.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka pyretryn (ACGIH 2005; ATSDR 2003; Casida 1980; Extoxnet 1994; Griffin 1973; Gunasekara 2004; HCN 2004; Moore 1966; Podbielkowski 1989; RTECS 2004; The e-Pesticide... 2000):

– nazwa CAS	pyrethrum
– numer CAS	8003-34-7
– numer WE	232-319-8
– numer RTECS	UR 4200000
– synonimy:	Buhach, <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> , Pyrethrum extract, pyretrum, pyrethrins, pyrethrum oleoresin, proszek dalmatyński, proszek perski i Trieste flowers.

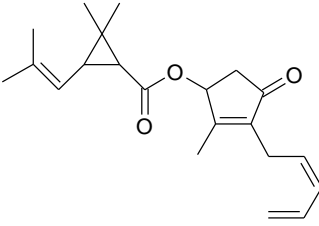
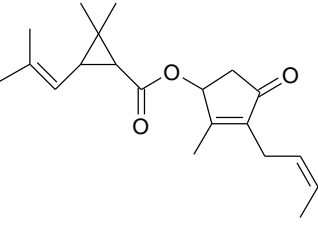
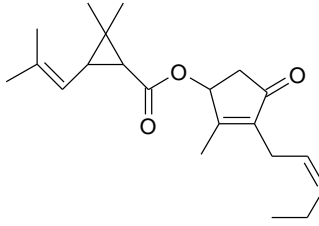
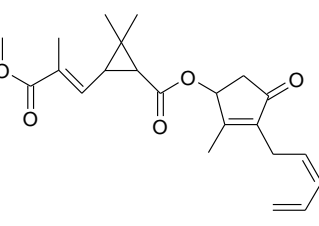
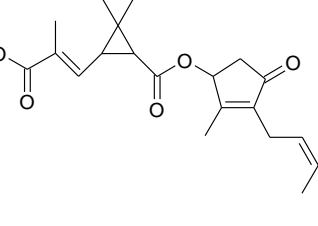
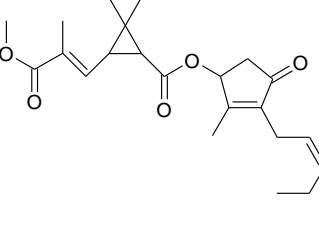
Nazwa „pyretryny” jest wspólną nazwą dla sześciu naturalnych związków chemicznych o działaniu owadobójczym, uzyskiwanych z wysuszonych koszyczków kwiatowych byliny należącej do rodziny złożonych (*Compositae*), tj. *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Trev.) Vis., syn.: *Pyrethrum cinerariaefolium* Trev., *Tanacetum cinerariaefolium* (Trev.) Schultz Bip. (złocień dalmatyński zwany też maruną szarolistną bądź bertramem) oraz *Chrysanthemum cinereum*. Zawartość pyretryn w wysuszonych kwiatach wynosi od 0,7 do 3% (średnio 1,3%); około 3 ÷ 4 mg/kwiat.

Pyretryny, których budowę chemiczną poznano w 1945 r., są chemicznie estrami dwóch hydroksykwasów (chryzantemowego i pyretrowego) z trzema ketoalkoholami (pyretrolem, cynerolem i jasmolonem). Estry kwasu chryzantemowego z wymienionymi alkoholami to: pyretryna I, cyneryna I i jasmolina I (ogólnie pyretryny I), natomiast estry kwasu pyretrowego to: pyretryna II, cyneryna II i jasmolina II (ogólnie pyretryny II). Wzory i nazwy chemiczne oraz numery CAS poszczególnych pyretryn przedstawiono w tabeli 1.

Pyretryny są składnikiem tzw. pyretrum, czyli surowego bądź oczyszczonego ekstraktu kwiatów złocienia, które w zależności od stopnia oczyszczenia i nośnika (rozpuszczalnika), może mieć postać brązowego, bezpostaciowego proszku czy oleistej, gęstej cieczy bądź lepkiej żywicy o bursztynowobrązowej barwie.

Tabela 1.

## Podstawowe informacje na temat tożsamości chemicznej pyretryn

Dane ogólne	Pyretryna I	Cyneryna I	Jasmolina I
Nazwa IUPAC	(1 <i>R</i> )- <i>trans</i> -2,2-dimetylo-3-(2-metyloprop-1-enylo) cyklopropanokarboksylan (Z)-(S)-2-metylo-4-okso-3-(penta-2,4-dienylo) cyklopent-2-enyłu	(1 <i>R</i> )- <i>trans</i> -2,2-dimetylo-3-(2-metyloprop-1-enylo) cyklopropanokarboksylan (Z)-(S)-3-(but-2-enylo)-2-metylo-4-oksocyklopent-2-enyłu	(1 <i>R</i> )- <i>trans</i> -2,2-dimetylo-3-(2-metyloprop-1-enylo) cyklopropanokarboksylan (Z)-(S)-2-metylo-4-okso-3-(pent-2-enylo)cyklopent-2-enyłu
Wzór sumaryczny	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>
Wzór strukturalny			
Masa cząsteczkowa	328,4	316,4	330,4
Numer CAS	121-21-1	25402-06-6	4466-14-2
Numer HSDB	6302	637	–
Numer RTECS	GZ 1725000	GZ 1540000	–
Numer WE	204-455-8	246-948-0	–
	Pyretryna II	Cyneryna II	Jasmolina II
Nazwa IUPAC	(E)-(1 <i>R</i> )- <i>trans</i> -3-(2-metoksykarbonyloprop-1-enylo)-2,2-dimetylocyklopropanokarboksylan (Z)-(S)-2-metylo-4-okso-3-(penta-2,4-dienylo)cyklopent-2-enyłu	(E)-(1 <i>R</i> )- <i>trans</i> -3-(2-metoksykarbonyloprop-1-enylo)-2,2-dimetylocyklopropanokarboksylan (Z)-(S)-3-(but-2-enylo)-2-metylo-4-oksocyklopent-2-enyłu	(E)-(1 <i>R</i> )- <i>trans</i> -3-(2-metoksykarbonyloprop-1-enylo)-2,2-dimetylocyklopropanokarboksylan (Z)-(S)-2-metylo-4-okso-3-(pent-2-enylo)cyklopent-2-enyłu
Wzór sumaryczny	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>
Wzór strukturalny			
Masa cząsteczkowa	372,4	360,4	374,4
Numer CAS	121-29-9	121-20-0	1172-63-0
Numer HSDB	6303	6838	–
Numer RTECS	GZ 0700000	–	–
Numer WE	204-462-6	204-454-2	–

## Właściwości fizykochemiczne

Przedstawione poniżej właściwości fizykochemiczne pyretryn dotyczą zarówno ekstraktu (pyretrum), jak i pojedynczych pyretryn (ACGIH 2005; ATSDR 2003; CHEMINFO 2004; HCN 2004; HSDB 2005; The e-Pesticide... 2000):

- postać i barwa brązowy, bezpostaciowy proszek (wysuszone i zmielone koszyczki kwiatowe); bursztynowobrązowa do ciemnozielonej oleista, gęsta, lepka ciecz, nawet o konsystencji żywicy (surowy ekstrakt); jasnożółta, oleista ciecz (oczyszczony ekstrakt); lepka ciecz (pyretryna I i II); lepka, oleista ciecz (cyneryna II)
- zapach charakterystyczny chryzantemy (wysuszone i zmielone koszyczki kwiatowe) nośnika organicznego użytego do ekstrakcji (ekstrakt)
- stabilność pyretryny ulegają szybkiemu rozpadowi pod wpływem światła słonecznego oraz utleniają się w zetknięciu z powietrzem, wskutek czego następuje utrata właściwości owadobójczych
- rozpuszczalność:
  - w wodzie nierozpuszczalne w wodzie (jedynie pyretryna II słabo rozpuszcza się w wodzie)
  - w rozpuszczalnikach dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych, np.: alkoholach, acetonie, eterze naftowym, tetrachlorku węgla, nitrometanem i dichlorku etylenu
- gęstość 0,84 ÷ 0,86 g/cm<sup>3</sup> (25-procentowy oczyszczony ekstrakt); 0,9 g/cm<sup>3</sup> (surowy ekstrakt, tzw. oleorezyna)
- temperatura wrzenia 170 ÷ 200 °C (760 torr), (rozkłada się)
- temperatura zapłonu 76 ÷ 88 °C
- stężenie pary nasyconej praktycznie nie są lotne
- Log K<sub>ow</sub> 4,30 ÷ 6,42.

Zgodnie 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. 1674) pyretryny zostały zaklasyfikowane jako produkty niebezpieczne:

- numery indeksowe: 613-022-00-6 (pyretryny i cyneryny)  
613-023-00-1 (pyretryna I)  
613-024-00-7 (pyretryna II)

- Xn – substancja szkodliwa
- R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
- N – substancja niebezpieczna dla środowiska

- R50 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne
- R53 – może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

### **Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe**

Owadobójcze działanie proszku z wysuszonych kwiatów *Chrysanthemum* (złocienia) było znane już ponad 2 ÷ 3 tys. lat temu w starożytnych Chinach. Na początku XIX wieku pyretrum stosowano do zwalczania wszy i innych owadów na terenie Kaukazu i Persji. W II połowie XIX wieku głównymi producentami złocienia wykorzystywanego jako produkt o działaniu owadobójczym były Dalmacja oraz Japonia. Obecnie roślinę tę uprawia się przede wszystkim w Afryce (70% światowej produkcji, głównie w Kenii oraz Tanzanii, Ugandzie i Ruandzie) oraz w Australii na wyspie Tasmania (30% światowej produkcji), (Casida 1980; Gunasekara 2004; Maciver i in. 1997; Mocatta 2003).

W XIX wieku wysuszone i sproszkowane kwiaty złocienia stosowano do zwalczania pcheł, wszy i pluskiew w pomieszczeniach mieszkalnych. Zakres stosowania zwiększano stopniowo o zwalczanie much, karaluchów oraz komarów przenoszących różne choroby. Podczas I wojny światowej wyprodukowano po raz pierwszy ekstrakt naftowy pyretrum. Od 1919 r. ekstrakty na bazie różnych rozpuszczalników i o różnej czystości znalazły powszechne zastosowanie, przede wszystkim do zwalczania insektów domowych (Casida 1980; Maciver i in. 1997). Oprócz zwalczania szkodników w pomieszczeniach zamkniętych, chemiczne środki ochrony roślin zawierające pyretryny wykorzystuje się także w przechowywaniu żywności, higienie sanitarnej oraz w sadownictwie (ATSDR 2003; Casida 1980; Chandler 1952; Gunasekara 2004; Maciver i in. 1997).

Ogromną zaletą pyretryn jako substancji aktywnych środków owadobójczych jest ich szybkie i silne działanie porażające (zwane po angielsku: *knock-down effect*) i owadobójcze przy jednoczesnej małej toksyczności wykazywanej w stosunku do organizmów stałocieplnych oraz braku biokumulacji i szybkiej biodegradacji na skutek utleniania i fotolitycznego rozpadu (Casida 1980; Maciver i in. 1997).

Uważa się, że pyretryna I i pyretryna II mają nieco większą siłę działania owadobójczego od pozostałych związków (Moore 1966; Soloway 1976). W połowie XIX wieku odkryto, że siłę działania pyretryn kilkakrotnie zwiększa dodatek substancji o działaniu synergistycznym, z których najbardziej znaną jest piperonylobutoksyd (Casida 1980; Moore 1966).

Pyretryny uzyskuje się przez ekstrakcję materiału roślinnego. Surowy ekstrakt (zwany oleorezyną) zawiera około 20 ÷ 35% pyretryn. Jest on następnie poddawany wieloetapowemu procesowi oczyszczania (usuwane są m.in. naturalnie występujące kwasy tłuszczowe, woski czy barwniki). Oczyszczony ekstrakt, poza zwiększoną zawartością pyretryn (do około 60 ÷ 70%), jest pozbawiony wielu naturalnych substancji mogących wywoływać alergiczne reakcje kontaktowe, przede wszystkim skóry. Po rozcieńczeniu odpowiednimi węglowodorami (np. parafiny) do wystandaryzowanego, żądanego stężenia pyretryn (w USA najczęściej 45 ÷ 55%, w Europie 25%) jest następnie w tej postaci sprzedawany producentom środków ochrony roślin. Środki te mają na ogół postać aerozoli i sprejów, a stężenie pyretryn w produkcie handlowym na ogół nie przekracza 0,5% (Casida 1980; Griffin 1973; Head 1969; Malone, Brown 1968; The e-Pesticide... 2000; Zucker 1965).

W Polsce nie przeprowadza się ani procesu ekstrakcji pyretrum, ani jego oczyszczania czy izolacji poszczególnych pyretryn. Obecnie w Polsce jest zarejestrowanych 11 preparatów zawierających w swoim składzie pyretryny (tab. 2.), z których 4 są produkowane w Polsce przez Themar Import-Export Sp. z o.o. Ich konfekcjonowanie odbywa się jednak w Zakładzie Konfekcjonowania Środków Ochrony Roślin „Agropak” w Jaworznie. Jak wynika z uzyskanych informacji, proces ten odbywa się w cyklu zamkniętym, tj. z wykluczeniem kontaktu pracowników z pyretrynami (Agropak 2005). W Polsce narażenie na tę grupę związków dotyczy jedynie użytkowników preparatów zawierających w swoim składzie pyretryny, jednak oszacowanie liczby narażonych wydaje się niemożliwe.

Ze względu na szybką biodegradację pyretryn, narażenie ludzi na ich pozostałości mogące znajdować się w produktach spożywczych jest czysto hipotetyczne.

**Tabela 2.**

**Wykaz preparatów o działaniu owadobójczym zawierających w swoim składzie pyretryny, dopuszczonych do obrotu i stosowania w Polsce (stan na dzień 13.09.2005 r. (Rejestr... 2005)**

Nazwa środka	Substancja biologicznie czynna	Producent środka	Producent substancji biologicznie czynnej
ABC przeciwko szkodnikom na drzewach i krzewach owocowych AL	pyretryny 0,08%, piperonylobutoksyd 0,2%	Themar Import-Export Sp. z o.o. (Polska)	Bayer (Niemcy)
ABC przeciwko szkodnikom na roślinach doniczkowych AL	pyretryny 0,08%, piperonylobutoksyd 0,2%	Themar Import-Export Sp. z o.o. (Polska)	Bayer (Niemcy)
ABC przeciwko szkodnikom na roślinach ozdobnych AL	pyretryny 0,08%, piperonylobutoksyd 0,2%	Themar Import-Export Sp. z o.o. (Polska)	Bayer (Niemcy)
ABC przeciwko szkodnikom na warzywach (P) AL	pyretryny 0,08%, piperonylobutoksyd 0,2%	Themar Import-Export Sp. z o.o. (Polska)	Bayer (Niemcy)
AgrEvo przeciwko owadom na drzewach i krzewach owocowych AL	pyretryny 0,08%, piperonylobutoksyd 0,2%	AgrEvo UK Ltd. (Wielka Brytania)	AgrEvo UK Ltd. (Wielka Brytania)
AgrEvo przeciwko owadom na roślinach ozdobnych AL	pyretryny 0,08%, piperonylobutoksyd 0,2%	AgrEvo UK Ltd. (Wielka Brytania)	AgrEvo UK Ltd. (Wielka Brytania)
AgrEvo przeciwko owadom na warzywach AL	pyretryny 0,08%, piperonylobutoksyd 0,2%	AgrEvo UK Ltd. (Wielka Brytania)	AgrEvo UK Ltd. (Wielka Brytania)
AgrEvo przeciwko owadom na roślinach doniczkowych AL	pyretryny 0,08%, piperonylobutoksyd 0,2%	AgrEvo UK Ltd. (Wielka Brytania)	AgrEvo UK Ltd. (Wielka Brytania)
Plant Spray AE	pyretryny 0,12%, piperonylobutoksyd 0,6%	Pokon & Chrystal BV (Holandia)	Bayer (Niemcy)
Spruzit 04 EC	pyretryny 4%, piperonylobutoksyd 16%	Neudorff GmbH KG (Niemcy)	Bayer (Niemcy)
Spruzit DP	pyretryny 0,3%, piperonylobutoksyd 1%	Neudorff GmbH KG (Niemcy)	Bayer (Niemcy)

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Uważa się, że zatrucie drogą pokarmową dużymi dawkami pyretryn (tzn. ekstraktu pyretrum) przebiega z objawami silnego pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), drgawkami prowadzącymi do porażenia, drżeniem mięśniowym i biegunką. Bezpośrednią przyczyną śmierci jest porażenie ośrodka oddechowego (Casarett... 1986). Charakterystycznym objawem w przypadku narażenia na dużą dawkę pyretryn drogą dermalną lub dożołądkową jest uczucie zdrętwienia języka i warg (Casida 1980).

W dostępnym piśmiennictwie (prace przeglądowe) cytowane są jedynie dwa przypadki ostrych zatruc pyretrynami *per os* u ludzi. Miały one miejsce w XIX wieku i dotyczyły spożycia sproszkowanych kwiatów złocienia będących środkiem owadobójczym przez 2-letnie dziecko i 11-miesięczne niemowlę. W pierwszym przypadku dawka około 15 g proszku spowodowała śmierć dziecka (szczegóły nieznane). W drugim przypadku (dawka nieznana) objawy zatrucia obejmowały: bladość, drgawki, nudności i bradykardię. Po wywołaniu wymiotów objawy te ustąpiły po około 1,5 h (ACGIH 2005; ATSDR 2003; HCN 2004).

Wielkość dawki śmiertelnej pyretryn dla człowieka przy podaniu doustnym ocenia się na około  $50 \div 100$  g (tj. około  $700 \div 1400$  mg/kg m.c.), (Lehman 1949; Dubois, Geiling 1959) bądź wg innych autorów mieści się w granicach  $1000 \div 2000$  mg/kg m.c. (Gosselin i in. 1984).

Pyretryny przyjmowane doustnie jako lek przeciwoślaczki w dawce  $10 \div 20$  mg u dorosłych i  $5 \div 10$  mg u dzieci przez 3 kolejne dni nie wywoływały u pacjentów żadnych widocznych skutków ubocznych (Casida 1980).

W ostatnich latach w piśmiennictwie odnotowano dwa przypadki zejść śmiertelnych spowodowanych najprawdopodobniej wystąpieniem gwałtownej reakcji alergicznej na pyretryny zawarte w szamponie dla psów. W obu przypadkach ofiarami były osoby chore na astmę. W pierwszym 11-letnia dziewczynka, 10 min po umyciu psa szamponem zawierającym 0,2% pyretryn dostała ostrego ataku astmy i zmarła w 3 h później, pomimo szybko udzielonej pomocy lekarskiej (Wagner 2000). W drugim przypadku, u 37-letniej kobiety, 5 min po rozpoczęciu mycia psa szamponem zawierającym w składzie 0,06% pyretryn, wystąpiło gwałtowne spłylenie oddechu, a następnie po krótkim czasie zatrzymanie akcji serca i oddychania (Wax, Hoffmann 1994).

Znane są również pojedyncze przypadki rozwinięcia się objawów rumienia wielopostaciowego wkrótce po dokonaniu zabiegu agrochemicznego środkiem zawierającym pyretryny (Garcia-Bravo i in. 1995).

Ustalona przez NIOSH wartość IDLH (stężenie stanowiące bezpośrednio zagrożenie dla życia lub zdrowia) pyretrum wynosi  $5000$  mg/m<sup>3</sup>. Została ona oszacowana na podstawie wartości LD<sub>50</sub> dla szczurów po podaniu *per os* ( $820$  mg/kg m.c.), ze względu na brak danych na temat toksyczności inhalacyjnej u człowieka (NIOSH 1996).

### Toksyczność przewlekła

Ponad 100-letnia historia stosowania pyretrum i jego ekstraktów o różnej czystości oraz pyretryn nie dostarcza zbyt wielu danych na temat zdrowotnych skutków przewlekłego narażenia na te substancje. Większość danych pochodzi sprzed wielu lat, kiedy stosowano proszki z wysuszonych kwiatów złocienia oraz surowe czy słabo oczyszczone

ekstrakty pyretrum, a większość obserwowanych objawów, jak obecnie wiadomo, było związanych z obecnością zanieczyszczeń (*Casida 1980*).

Najpowszechniej opisywanymi objawami występującymi u osób narażonych zawodowo na pyły pyretrum lub osób stale stosujących w gospodarstwach domowych preparaty owadobójcze zawierające ekstrakty pyretrum są alergiczne zapalenia skóry oraz, w mniejszym stopniu, objawy astmy. Uważa się, że prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów jest znacznie większe u osób chorych na astmę (*HCN 2004; Rickett i in. 1972*).

Wśród innych objawów związanych z przewlekłym narażeniem na pyretrum, opisywanych w dawniejszych publikacjach, można wymienić grudkowo-pęcherzykowe zapalenie skóry, świąd, lokalny obrzęk (głównie twarzy, warg i powiek), zapalenie śluzówki nosa, częstoskurcz, błądzenie i wzmożoną potliwość. Wrażliwość na dermatozy wywołane działaniem pyretrum potęgowały wysoka temperatura oraz intensywne pocenie się (*Casida 1980; Lord, Johnson 1947; Martin, Hester 1941; McCord i in. 1921; Sequeira 1936*).

W latach późniejszych podjęto próby wyizolowania i scharakteryzowania alergenu(ów) odpowiedzialnego(ych) za powstawanie reakcji na skutek kontaktu z pyretrum. Już w 1941 r. odkryto, że może on znajdować się we frakcji destylatu z parą wodną (gdzie pyretryny są nieobecne), (*Martin, Hester 1941*). W 1965 r. opublikowano wyniki badań przeprowadzonych na 106 osobach, które wykazywały alergię na surowy ekstrakt pyretrum oraz pyłki *Artemisia* – rośliny z rodziny *Compositae* (wykazującej krzyżową reakcję ze złocieniem). Podskórne podanie roztworu oczyszczonego ekstraktu pyretrum wywołało dodatnią reakcję jedynie u kilku osób (*Zucker 1965*). Badanie pacjenta uczulonego na proszek pyretrum testem naskórkowym okluzyjnym wykazało po 48 h dodatnią reakcję z laktonem seskwiterpenowym obecnym w surowym ekstrakcie pyretrum, natomiast wyniki testów z zastosowaniem pojedynczych pyretryn I i II były ujemne (*Mitchell i in. 1972*). Świadczy to o tym, że nie pyretryny, lecz zanieczyszczenia obecne w wysuszonym proszku pyretrum czy surowym ekstrakcie, przede wszystkim lakton seskwiterpenowy – pyretrozyna, są czynnikami odpowiedzialnymi za wywoływanie reakcji skórnych (*Head 1969; Rickett, Tyszkiewicz 1973*).

Wśród 540 pacjentów badanych testem skórnym plasterkowym, silną reakcję alergiczną stwierdzono zaledwie u 3, natomiast słabą u 14 osób (*Baer i in. 1973*). W krajowych badaniach przeprowadzonych w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi w latach 1999-2002 żadna osoba, spośród 121 zatrudnionych w rolnictwie, nie wykazywała dodatniej reakcji na pyretrum w teście skórnym plasterkowym (*Kieć-Świerczyńska i in. 2003*).

Nowsze piśmiennictwo dostarcza kilku pojedynczych przykładów występowania reakcji ze strony układu oddechowego związanych z przewlekłym narażeniem na preparaty owadobójcze zawierające w swoim składzie pyretryny i stosowane w pomieszczeniach zamkniętych. Wśród objawów są wymieniane: katar, uczucie swędzenia w gardle, spłycenie oddechu, zapalenie opłucnej oraz silne objawy astmy (*Carlton, Villaveces 1977; Wagner 1994*).

Na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa oraz informacji zawartych w bazie danych HSDB (2005) można stwierdzić, że oczyszczonych ekstraktów pyretrum i ich składników biologicznie czynnych (tzn. pyretryn) nie można uznać za czynniki wywołujące alergiczne reakcje skóry. Dotychczas nie przeprowadzono szczegółowych badań nad ustaleniem czynnika przyczynowego reakcji astmatycznych związanych z narażeniem na ekstrakty pyretrum i pyretryny (*HCN 2004; JMPR 2000*).



## Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie, specjalistycznych bazach danych oraz w internecie nie znaleziono informacji na temat oceny epidemiologicznej działania pyretryn.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych pyretryn przedstawiono w tabeli 3. Są one dość zróżnicowane (dla tego samego gatunku i drogi podania), co można tłumaczyć m.in. różnym stopniem czystości stosowanych ekstraktów i zawartości w nich pyretryn oraz różnymi nośnikami. Wartości LD<sub>50</sub> po podaniu *per os* (273 ÷ 3900 mg/kg m.c.), dermalnym (> 1350 ÷ > 19 800 mg/kg m.c.) i dootrzewnowym (102 ÷ 1262 mg/kg m.c.) oraz po narażeniu drogą oddechową (3400 ÷ > 6200 mg/m<sup>3</sup>) świadczą o małej toksyczności pyretryn dla ssaków. Jedynie dożylnie podanie tych substancji powoduje silne działanie już po niewielkiej dawce (1 ÷ 5 mg/kg m.c.). Jest to bowiem jedyna droga podania, która umożliwia nietrwałym i łatwo ulegającym degradacji pyretrynom bezpośrednie osiągnięcie miejsca działania (synapsy nerwowe) z pominięciem układów metabolizujących leki i ksenobiotyki (*Verschoyle, Barnes 1972*).

**Tabela 3.**

**Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych pyretryn i ekstraktów pyretrum o różnym stopniu oczyszczenia i procentowej zawartości pyretryn dla kilku gatunków zwierząt laboratoryjnych**

Gatunek zwierząt	Substancja	LD <sub>50</sub> / LC <sub>50</sub> , mg/kg m.c./mg/m <sup>3</sup>	Piśmiennictwo
Droga narażenia – dożołądkowo			
Mysz	ekstrakty pyretrum o różnym stopniu oczyszczenia i zawartości pyretryn (od 23 do 76%)	273 ÷ 796 (samice)	<i>Malone, Brown 1968</i>
Szczur	surowy ekstrakt pyretrum (20%)	820 (samice)	<i>Carpenter i in. 1950</i>
	oczyszczony ekstrakt pyretrum (20%)	1870 (samce)	<i>Carpenter i in. 1950</i>
	pyretryny	1440	<i>Bond i in. 1973</i>
	pyretryny	900 ÷ >1400 (samice)	<i>Verschoyle, Barnes 1972</i>
	pyretryna I	> 600 (samce)	<i>Verschoyle, Barnes 1972</i>
	pyretryna II	260 ÷ 420 (samce)	<i>Verschoyle, Barnes 1972</i>
	pyretryny (58%)	2400 (samce)	<i>Gabriel 1992</i>
	mieszanina pyretryny I i II (1:1,4 i 1:2,5)	1000 (samice) 3900 (samce) 1200 (samice)	<i>Gabriel 1992</i>

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Substancja	LD <sub>50</sub> / LC <sub>50</sub> , mg/kg m.c./mg/m <sup>3</sup>	Piśmiennictwo
Królik	ekstrakty pyretrum o różnym stopniu oczyszczenia i zawartości pyretryn (23 ÷ 76%)	584 ÷ 900	<i>Malone, Brown</i> 1968
	pyretryny (25%)	1512	<i>Mbaria</i> i in. 1993
	pyretryny (25%) z dodatkiem PB <sup>a</sup>	1260	<i>Mbaria</i> i in. 1993
	Owca	pyretryny (50%) z dodatkiem PB <sup>a</sup>	594
Świnia	pyretrum	1500	RTECS 2004
Droga narażenia – dermalnie			
Szczur	pyretryny	> 1350 - > 5400	<i>Malone, Brown</i> 1968
Królik	pyretryny	> 4500 - > 19800	<i>Malone, Brown</i> 1968
	pyretryny	> 2000	JMPR 2000
Droga narażenia – inhalacyjnie			
Szczur	pyretryny (aerazol)	> 6200	<i>Carpenter</i> i in. 1950
Szczur	pyretryny (aerazol)	3400	JMPR 2000
Droga narażenia – dootrzewnowo			
Mysz	ekstrakty pyretrum o różnym stopniu oczyszczenia i zawartości pyretryn (23 ÷ 76%)	240 ÷ 1262 (samice)	<i>Malone, Brown</i> 1968
Szczur	ekstrakty pyretrum o różnym stopniu oczyszczenia i zawartości pyretryn (23 ÷ 76%)	167 ÷ 798 (samice)	<i>Malone, Brown</i> 1968
	pyretrum	189	RTECS 2004
Świnia	pyretrum	102	RTECS 2004
Droga narażenia – dożylnie			
Szczur	pyretryny	5 (samice)	<i>Verschoyle, Barnes</i> 1972
	pyretryna I	5 (samice)	<i>Verschoyle, Barnes</i> 1972
	pyretryna II	1 (samica)	<i>Verschoyle, Barnes</i> 1972

<sup>a</sup> PB – piperonylobutoksyd.

Rozpatrując toksyczność ostrą pyretryn, należy zwrócić uwagę na niewielkie różnice między medianą dawki śmiertelnej a dawką niewywołującą żadnych objawów klinicznych (NOEL). W badaniach *Gabriel* (1992), w przypadku szczurów uzyskano wartości LD<sub>50</sub> równe 2400 i 1000 mg/kg m.c., natomiast wartości NEL (*no-effect level*) – 710 i 320 mg/kg m.c. (odpowiednio dla samców i samic). Analogiczne zjawisko zaobserwowali *Mbaria* i in. (1993), gdzie wartość LD<sub>50</sub> wyznaczona dla owiec wyniosła 534 mg/kg m.c., natomiast medianę dawki niezbędnej do wywołania umiarkowanych objawów klinicznych (EC<sub>50</sub> – *median effective level*) oszacowano na 420 mg/kg m.c.

Objawy ostrego zatrucia zwierząt pyretrynami podanymi *per os* obejmują kolejno: nadpobudliwość, podrażnienie, wzmożenie agresji, przyspieszenie oddechu, drżenie mięśniowe, występowanie nagłych ataków drgawek, zaburzenia koordynacji ruchowej,

wyczerpanie, śpiączkę, wreszcie padnięcie zwierzęcia występujące na ogół po 3 do 36 h będące skutkiem niewydolności układu oddechowego. U zwierząt, które przeżyły, objawy kliniczne zatrucia ustępowały między 48 a 72 h po podaniu pyretryn (JMPR 2000; *Malone, Brown* 1968; *Mbaria* i in. 1993; *Verschoye, Barnes* 1972). W badaniach sekcyjnych stwierdzano: przekrwienie płuc, obrzęk i wylewy krwi do płuc i mięśnia sercowego (*Mbaria* i in. 1993) oraz obecność żółtobrazowego płynu w przewodzie pokarmowym i pysku (JMPR 2000).

W drugim dniu padło 6 z 30 myszy szczepu *Charles River* otrzymujących w paszy pyretryny o stężeniu odpowiadającym dawce 1600 (samce) i 1800 mg/kg m.c. (samice), a większość pozostałych nie przeżyła 10 dni eksperymentu. U wszystkich obserwowano: drżenie, rozszerzone źrenice, trudności w oddychaniu, pobudzenie ruchowe oraz zgarbioną postawę ciała (*Goldenthal* 1988a).

U samców szczurów szczepu *Sherman*, którym przez 14 dni podawano ekstrakt pyretryn w paszy o stężeniu odpowiadającym dawce 50 mg/kg m.c., zaobserwowano zmniejszenie tempa przyrostu masy ciała oraz spadek względnej i bezwzględnej masy wątroby. W badaniu mikroskopowym stwierdzono sporadyczne występowanie powiększonych hepatocytów, wakuolizację cytoplazmy oraz obecność ziarnistości w cytoplazmie. Zmiany te były wyraźniejsze po łącznym podaniu pyretryn i piperonylobutoksydu (*Kimbrough* i in. 1968).

W innym doświadczeniu podostrym, w którym samce szczury szczepu *Sprague-Dawley* otrzymywały sondą do żołądka olejowy roztwór pyretryn (mieszanina pyretryny I i II oraz cyneryny I i II) w dawce 200 mg/kg m.c. przez 13 lub 23 dni, u zwierząt stwierdzono 30-procentowy wzrost względnej masy wątroby oraz niemal 30-procentowy względny spadek zawartości w niej DNA. Zaobserwowano także istotny wzrost aktywności niektórych wątrobowych enzymów metabolizujących leki i ksenobiotyki odpowiedzialnych za: detoksykację *O*-etylo-*O*-(4-nitrofenylo)fenylofosfonotioatu, demetylację *p*-nitroanizolu i utlenianie heksobarbitalu oraz NADPH reduktazy cytochromu c i kompleksu cytochromu P-450. Użycie w kolejnej części eksperymentu kilku dawek: 0; 85; 200 i 500 mg/kg m.c. w niewielkich liczebnie grupach zwierząt pozwoliło stwierdzić, że obserwowane skutki były zależne od wielkości dawki (*Springfield* i in. 1973).

W eksperymencie, w którym szczury rasy *Sprague-Dawley* przez 14 dni otrzymywały dożołądkowo roztwór olejowy pyretryn (samce: 0; 40; 125; 400 mg/kg m.c. oraz samice: 0; 20; 63 i 200 mg/kg m.c.), badano wpływ tych substancji na ośrodkowy układ nerwowy. Kilka zwierząt z grupy narażanej na największą dawkę padło już w pierwszym dniu eksperymentu, a u pozostałych obserwowano zespół ostrych objawów neurologicznych, m.in.: drżenie ciała, ślinotok, osłabienie uchwytu łap przednich, wzmożoną reakcję zaskoczenia i podwyższoną temperaturę ciała. Objawy te występowały również u samic otrzymujących średnią dawkę pyretryn. U zwierząt z grupy otrzymującej największą i średnią dawkę stwierdzono także zaburzenia aktywności motorycznej. U kilku zwierząt stwierdzono histomorfologiczne zmiany w obrębie nerwu kulszowego i jego rozgałęzień w postaci m.in. rozproszonych zmian w obrębie włókien osiowych i osłonki mielinowej. Zmiany te nie były jednak zależne od wielkości dawki pyretryn (*Hermansky, Hurley* 1993).

Dożylnie podanie pyretryn wywoływało u szczurów niemal natychmiastowy paraliż z gwałtownymi drgawkami całego ciała, a zwierzęta padały po około 10 min po iniekcji (*Verschoye, Barnes* 1972).

Jednorazowe 30-minutowe narażenie szczurów na aerozol pyretryn o stężeniu około 6000 mg/m<sup>3</sup> nie spowodowało wystąpienia widocznych objawów zatrucia w ciągu 14 dni obserwacji. W badaniach sekcyjnych stwierdzono umiarkowane przekrwienie płuc (*Carpenter i in.* 1950). Skutkiem 4-godzinnego narażenia szczurów na pyretryny o stężeniu 3400 mg/m<sup>3</sup> było niewielkie drżenie mięśniowe, natomiast w badaniu sekcyjnym stwierdzono obrzęk i przekrwienie płuc (JMPR 2000).

Jednorazowe podanie na skórę królików pyretryn w dawce 1500 mg/kg m.c. nie spowodowało układowych skutków zatrucia, a jedynie u kilku zwierząt zaobserwowano miejscowe zgrubienie skóry w miejscu aplikacji (*Malone, Brown* 1968).

Ekstrakty pyretrum o różnej czystości wykazywały działanie drażniące na oko królika – od słabego działania do średniego. Objawy podrażnienia ustępowały całkowicie po 48 h (*Malone, Brown* 1968).

Ogólnie należy stwierdzić, że pyretryny wykazują niewielką toksyczność ostrą w stosunku do organizmów stałocieplnych, natomiast są one selektywnie bardzo toksyczne dla owadów (z wyjątkiem pszczół). W rejestrze środków ochrony roślin dopuszczonych w Polsce do obrotu i stosowania (Rejestr... 2005) preparaty zawierające pyretryny są pod względem toksyczności dla ludzi i pszczół sklasyfikowane jako „pozostałe”.

### **Toksyczność przewlekła**

Jedynym dostępnym źródłem wyników badań toksyczności przewlekłej i podprzewlekłej pyretryn jest monografia Joint FAO/WHO „Meeting on pesticide residues” – JMPR (2000), której celem była reewaluacja wcześniej wyznaczonej wartości ADI. Zawarte w niej szczegółowe streszczenia pochodzą z niepublikowanych opracowań i raportów przygotowanych do celów rejestracji, które zostały przekazane do WHO przez Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria.

Podstawowym celem tych badań (*Goldenthal* 1998a; 1988b; 1988c; 1990; 1990; *Newton* 1992) było wyznaczenie wartości NOAEL dla kilku gatunków zwierząt (myszy, szczury, psy) po narażeniu podprzewlekłym i przewlekłym. Z wyjątkiem jednego z doświadczeń, w którym szczury narażano drogą inhalacyjną, w pozostałych doświadczeniach pyretryny były podawane wraz paszą. Obserwowane skutki kliniczne, zwłaszcza u zwierząt narażanych na największe dawki pyretryn, obejmowały przede wszystkim: drżenie, pobudzenie ruchowe, utrudnione oddychanie, spadek spożycia paszy i spadek tempa przyrostu masy ciała, osowiałość, a w pojedynczych przypadkach nawet śmierć. Wśród zaburzeń parametrów biochemicznych stwierdzano objawy niedokrwistości i zmiany aktywności enzymów, natomiast w badaniach sekcyjnych obserwowano m.in. wzrost względnej masy wątroby i nerek, hipertrofię hepatocytów, przekrwienie i stłuszczenie wątroby. Wartości NOAEL uzyskane w tych doświadczeniach (po narażeniu *per os*) wyniosły od 14 do 160 mg/kg m.c. W przypadku doświadczenia inhalacyjnego u szczurów obserwowano m.in. objawy podrażnienia układu oddechowego, spadek tempa przyrostu masy ciała, drżenie, pobudzenie ruchowe, wzrost względnej masy wątroby i objawy niedokrwistości. Wartość NOAEL oszacowana na podstawie tych badań wyniosła 38 mg/m<sup>3</sup>.

Najważniejsze informacje na temat modelu doświadczeń oraz najistotniejsze wyniki i wartości NOAEL przyjęte na ich podstawie przez ekspertów JMPR przedstawiono w tabeli 4. (kolejność przedstawiania w tabeli prac jest zgodna z monografią JMPR 2000).

Tabela 4.

Podsumowanie niepublikowanych wyników badań przekazanych Wspólnemu Komitetowi FAO/WHO ds. Pozostałości Pestycydów przez Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria (JMPR 2000)

Podstawowe informacje na temat badania							
Gatunek zwierząt	Szczep	Liczebność	Czas trwania	Rodzaj doświadczenia	Piśmiennictwo		
Mysz	Charles River	15/płeć/grupę	13 tygodni	paszowe (0; 300; 1000; 3000; 10000 ppm)	<i>Goldenthal 1988a</i>		
Samce				Samice			
Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje kliniczne	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe	Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje kliniczne	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe
47	–	–	–	56	–	–	–
160	–	–	–	200	–	–	–
460	–	–	↑ względnej masy wątroby słabe przekrwienie wątroby ↑ przypadków hipertrofii hepatocytów	580	–	–	↑ względnej masy wątroby; słabe przekrwienie wątroby; ↑ przypadków hipertrofii hepatocytów
1600	drżenie (przez 2 tyg.); pobudzenie ruchowe; rozszerzone źrenice; utrudniony oddech; padnięcia zwierząt 4/15	–	↑ względnej masy wątroby; silne przekrwienie wątroby; ↑ przypadków hipertrofii hepatocytów	1800	drżenie (przez 2 tyg.); pobudzenie ruchowe; rozszerzone źrenice; utrudniony oddech; padnięcia zwierząt 2/15	–	↑ względnej masy wątroby; silne przekrwienie wątroby; ↑ przypadków hipertrofii hepatocytów
Wartość NOAEL wyznaczona przez ekspertów JMPR FAO/WHO				160 mg/kg m.c.			
Efekt krytyczny				działanie hepatotoksyczne			
Podstawowe informacje na temat badania							
Gatunek zwierząt	Szczep	Liczebność	Czas trwania	Rodzaj doświadczenia	Piśmiennictwo		
Szczur	Charles River	15/płeć/grupę	13 tygodni	paszowe (0; 300; 1000; 3000; 10000; 20000 ppm)	<i>Goldenthal 1988b</i>		
Samce				Samice			
Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje kliniczne	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe	Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje kliniczne	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe
17	–	–	–	22	–	–	–

cd. tab. 4.

57	–	–	–	74	–	–	–
170	–	–	niewielkie ogniska degeneracji kanalików nerkowych	220	–	↓ hemoglobiny	↑ względnej masy wątroby; ↑ względnej masy nerek
590	↓ masy ciała; ↓ spożycia paszy; zmniejszenie oddawania kału; drżenie; przyspieszony oddech; zwiększona aktywność	–	niewielkie ogniska degeneracji kanalików nerkowych; ↑ względnej masy wątroby; przekrwienie wątroby	710	↓ masy ciała; zmniejszenie oddawania kału; drżenie; przyspieszony oddech; zwiększona aktywność; śmierć 1/15	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu; ↓ erytrocytów	↑ względnej masy wątroby; ↑ względnej masy nerek; przekrwienie wątroby
1200	↓ masy ciała; ↓ spożycia paszy; zmniejszenie oddawania kału; drżenie; przyspieszony oddech; zwiększona aktywność; padnięcia zwierząt 1/15	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu; ↓ erytrocytów	↑ względnej masy wątroby; ↑ względnej masy nerek; przekrwienie wątroby	1400	↓ masy ciała; ↓ spożycia paszy; zmniejszenie oddawania kału; drżenie; przyspieszony oddech; zwiększona aktywność; padnięcia zwierząt 12/15	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu; ↓ erytrocytów	↑ względnej masy wątroby; ↑ względnej masy nerek; przekrwienie wątroby
Uwaga: większość objawów klinicznych ustąpiła po 2 tygodniach doświadczenia				Uwaga: większość objawów klinicznych ustąpiła po 2 tygodniach doświadczenia			
Wartość NOAEL wyznaczona przez ekspertów JMPR FAO/WHO				57 mg/kg m.c.			
Efekt krytyczny				działanie hepato- i nefrotoksyczne, spadek poziomu hemoglobiny			
Podstawowe informacje na temat badania							
Gatunek zwierząt	Szczep	Liczebność	Czas i sposób narażenia	Rodzaj doświadczenia		Piśmiennictwo	
Szczur	Charles River	15/pleć/grupę	13 tygodni 6 h/dzień przez 5 dni w tygodniu	Inhalacyjne		Newton 1992	
Samce				Samice			
Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Obserwacje kliniczne	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Obserwacje kliniczne	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe
38	–	–	–	38	–	–	–
68	↑ wydzieliny z nosa; podrażnienie dróg oddechowych	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu; ↓ erytrocytów	–	68	↑ wydzieliny z nosa podrażnienie dróg oddechowych	–	–

cd. tab. 4.

230	↑ wydzieliny z nosa; podrażnienie dróg oddechowych; ↓ masy ciała; ↓ przyrostu masy ciała;	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu; ↓ erytrocytów	–	230	↑ wydzieliny z nosa; podrażnienie dróg oddechowych; ↓ masy ciała; ↓ przyrostu masy ciała;	–	–
830	↓ masy ciała; ↓ przyrostu masy ciała; ↑ wydzieliny z nosa; utrudnione oddychanie; łzawienie; drżenie; pobudzenie ruchowe; sfilcowana sierść; padnięcia zwierząt 1/15	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu; ↓ erytrocytów; ↓ białek i globulin w osoczu	↑ masy wątroby; ↑ względnej masy wątroby	830	↓ masy ciała; ↓ przyrostu masy ciała; ↑ wydzieliny z nosa; utrudnione oddychanie; łzawienie; -drżenie; pobudzenie ruchowe; sfilcowana sierść; padnięcia zwierząt 2/15	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu; ↓ erytrocytów ↑ leukocytów; ↓ glukozy w osoczu	↑ masy wątroby; ↑ względnej masy wątroby
Wartość NOAEL wyznaczona przez ekspertów JMPR FAO/WHO				38 mg/m <sup>3</sup>			
Efekt krytyczny				objawy niedokrwistości, podrażnienie górnych dróg oddechowych			
Podstawowe informacje na temat badania							
Gatunek zwierząt	Rasa	Liczebność	Czas trwania	Rodzaj doświadczenia	Piśmiennictwo		
Pies	Beagle	2/pleć/grupę	8 tygodni	paszowe: 0; 600; 1000; 3000 i 6000 ppm)	<i>Goldenthal</i> 1988c		
Samce				Samice			
Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje kliniczne	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe	Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje kliniczne	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe
18	–	–	–	19	–	–	–
30	–	–	↑ masy wątroby; ↓ masy jąder	29	–	–	↑ masy wątroby
86	osowiałość; wychudzenie; ataksja; drżenie; zaburzenia czynności kończyn; płytki oddech; ↓ spożycia paszy	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu; ↓ erytrocytów	↑ masy wątroby; ↓ masy jąder	94	–	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu; ↓ erytrocytów	↑ masy wątroby

cd. tab. 4.

170	osowiałość; wychudzenie; ataksja; drżenie; zaburzenia czynności kończyn; płytki oddech; ↓ spożycia paszy; ↓ przyrostu masy ciała; padnięcia zwierząt 1/2	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu; ↓ erytrocytów; ↑ aktywności ALAT; ↑ aktywności ASPAT ↑ azotu mocznikowego	–	200	osowiałość; wychudzenie; ataksja; drżenie; zaburzenia czynności kończyn; płytki oddech; ↓ spożycia paszy; ↓ przyrostu masy ciała; padnięcia zwierząt 2/2	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu; ↓ erytrocytów; ↑ aktywności ALAT; ↑ aktywności ASPAT	–
Wartość NOAEL wyznaczona przez ekspertów JMPR FAO/WHO				18 mg/kg m.c.			
Efekt krytyczny				wzrost bezwzględnej masy wątroby			
Podstawowe informacje na temat badania							
Gatunek zwierząt	Rasa	Liczebność	Czas trwania	Rodzaj doświadczenia		Piśmiennictwo	
Pies	Beagle	4/płeć/grupę	52 tygodnie	paszowe: 0; 100; 500 i 2500 ppm		<i>Goldenthal 1990a</i>	
Samce				Samice			
Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje kliniczne	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe	Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje kliniczne	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe
2,6 14	– –	– –	– –	2,8 14	– ↓ spożycia paszy w pierwszym tygodniu	– –	– –
66	↓ spożycia paszy w pierwszym tygodniu	↓ hemoglobiny ↓ hematokrytu; ↓ erytrocytów	↑ względnej i bezwzględnej masy wątroby	75	↓ spożycia paszy w pierwszym tygodniu	↑ leukocytów i neutrofilii; ↑ aktywności ALAT	–
Wartość NOAEL wyznaczona przez ekspertów JMPR FAO/WHO				14 mg/kg m.c.			
Efekt krytyczny				działanie hepatotoksyczne, niedokrwistość, wzrost liczby leukocytów			
Podstawowe informacje na temat badania							
Gatunek	Rasa	Liczebność	Czas trwania	Rodzaj doświadczenia		Piśmiennictwo	
Mysz	Charles River CD-1	60/płeć/grupę	18 miesięcy	paszowe: 0; 100; 2500 i 5000 ppm		<i>Goldenthal 1990b</i>	
Samce				Samice			
Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje kliniczne	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe	Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje kliniczne	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe
14	–	–	–	17	–	–	–



cd. tab. 4.

350	–	–	↑ względnej masy wątroby; stłuszczenie wątroby nowotwory w pęcherzykach oskrzeli	410	–	–	↑ względnej masy wątroby; przebarwienia wątroby
690	pobudzenie ruchowe (w pierwszym tygodniu)	–	↑ względnej masy wątroby; przebarwienia wątroby; stłuszczenie wątroby gruczolaki oskrzelowo-pęcherzykowe płuc	830	pobudzenie ruchowe (w pierwszym tygodniu)	–	↑ względnej masy wątroby; przebarwienia wątroby; gruczolaki oskrzelowo-pęcherzykowe płuc
Wartość NOAEL wyznaczona przez ekspertów JMPR FAO/WHO				14 mg/kg m.c.			
Efekt krytyczny				działanie kancerogenne			

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Na podstawie wyników dostępnych w piśmiennictwie badań stwierdzono, że pyretryny:

- nie wywoływały mutacji genowych w teście *Amesa* z użyciem 5 szczepów *Salmonella typhimurium* (TA100, TA98, TA1535, TA1537 i TA1538) oraz szczepu *Escherichia coli* WP2*hcr* bez aktywacji metabolicznej i z aktywacją metaboliczną frakcją S9 (Moriya i in. 1983, San, Springfield 1989)

- nie wywoływały mutacji genowych w teście z użyciem komórek chłoniaka myszy L5178Y, locus *Tk* bez i z aktywacją metaboliczną frakcją S9 (Steenwinkel 2001)
- nie wywoływały aberracji chromosomowych w teście z użyciem komórek jajnika chomika chińskiego bez aktywacji metabolicznej i z aktywacją metaboliczną frakcją S9 (Pulman, Morris 1989)

- nie powodowały nieplanowej syntezy DNA w teście z użyciem pierwotnych hepatocytów szczura (Curren 1989).

W dostępnym piśmiennictwie i specjalistycznych bazach danych nie znaleziono danych na temat badania mutagennego działania pyretryn w testach w warunkach *in vivo*.

Eksperti FAO/WHO orzekli, że pyretryny nie są substancjami działającymi mutagenie i genotoksycznie (JMPR 2000; 2004).

### Działanie rakotwórcze

Pyretryny nie były oceniane pod względem działania rakotwórczego przez IARC. W klasyfikacji ACGIH są one zaliczone do grupy A4 (tzn. nieklasyfikowane pod względem działania rakotwórczego na człowieka). W bazie danych NTP pyretryny nie znajdują się na liście substancji, dla których opracowano raport na temat rakotwórczości.

## Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie, specjalistycznych bazach danych oraz w internecie nie znaleziono informacji na temat działania rakotwórczego pyretryn na ludzi.

## Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W 18-miesięcznym eksperymencie na myszach wykonanym w celu rejestracji zaobserwowano, że w grupie zwierząt otrzymujących największe dawki pyretryn (samce 690 mg/kg m.c. i samice 830 mg/kg m.c.) występowała zwiększona liczba gruczolaków i nowotworów zlokalizowanych w pęcherzykach oskrzeli (*Goldenthal 1990b*). Przeprowadzono więc kolejne, 104-tygodniowe badanie kancerogenności, w którym szczurom rasy Charles River podawano w paszy nieco mniejsze dawki pyretryn (samce: 0; 4; 43 i 130 mg/kg m.c., samice: 0; 5; 56 i 170 mg/kg m.c.). W czasie trwania eksperymentu nie zaobserwowano ani w zachowaniu się zwierząt, ani w wynikach badań (mas narządów, zmian hematologicznych, zaburzeń pracy nerek i zaburzeń oftalmologicznych) żadnych objawów działania toksycznego związku, z wyjątkiem niewielkiego spadku masy ciała u szczurów otrzymujących największą dawkę pyretryn. Ponadto, u samców otrzymujących największą dawkę stwierdzono istotny wzrost aktywności transaminaz w osoczu. U samic otrzymujących największą dawkę pyretryn wykazano wzrost liczby przypadków gruczolaków wątroby i przypadków przerostu tarczycy oraz gruczolaków w pęcherzykach tarczycy. Różnice te, w stosunku do grupy odniesienia, były istotne statystycznie. U samców z grupy o największym dawkowaniu znamiennej częściej stwierdzano przypadki przerostu tarczycy. Zwiększona liczba przypadków nowotworów tarczycy u zwierząt ze środkowej grupy narażenia, choć nieistotna statystycznie, to jednak zdaniem autorów, była większa niż wartość górnego przedziału dla tzw. kontroli historycznej. W badaniach histopatologicznych u samców z grupy o największym dawkowaniu stwierdzano również istotnie większą liczbę przypadków występowania na skórze zmian torbielowatych oraz rogowiaków kolczystokomórkowych (*Goldenthal 1990c*). Na podstawie wyników uzyskanych w tym eksperymencie, eksperci FAO/WHO ustalili wartość NOAEL pyretryn na poziomie 4 mg/kg m.c. · dzień<sup>-1</sup> (JMPR 2000). Szczegółowe dane na temat wyników uzyskanych w niniejszym badaniu przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5.**

**Przypadki zmian neoplastycznych u szczurów otrzymujących pyretryny w paszy przez 104 tygodnie. Liczebność grup 60/pleć/dawkę (*Goldenthal 1990c*)**

Dawka, mg/kg m.c.	Wątroba		Tarczyca			Skóra	
	Nowotwory z komórek mięsistych		Rozrost	Nowotwory pęcherzykowe		Torbiele	Rogowiak kolczystoko- mórkowy
	Gruczolaki	Raki		Gruczolaki	Raki		
Samce							
0	6	1	2	2 <sup>a</sup>	0	5	4
0	1	0	0	1	1	2	5
4	0	0	2	4	1	1	4
43	3	0	5	5 <sup>b</sup>	2	5	4
130	3	1	7	5 <sup>b</sup>	2	9	11 <sup>a</sup>

cd. tab. 5.

Dawka, mg/kg m.c.	Wątroba		Tarczyca			Skóra	
	Nowotwory z komórek miąższowych		Rozrost	Nowotwory pęcherzykowe		Torbiele	Rogowiak kolczysto- mórkowy
	Gruzołaki	Raki		Gruzołaki	Raki		
Samice							
0	0	1	0	0	1	0	0
0	1	0	2	1	1	3	0
5	0	0	1	2	0	2	1
56	1	0	1	3 <sup>b</sup>	0	2	1
170	5 <sup>a,b</sup>	0	5	5 <sup>b</sup>	1	0	0

<sup>a</sup> Różnica istotna statystycznie,  $p < 0,05$ .

<sup>b</sup> Wartość większa od górnego przedziału dla danych kontroli historycznej.

Na podstawie przedstawionych wyników, można było przypuszczać, że przyczyną powstawania zmian neoplastycznych w wątrobie i tarczycy może być indukcja niektórych enzymów związanych z metabolizmem substancji endo- i egzogennych, dlatego eksperci FAO/WHO uznali za konieczne przeprowadzenie dodatkowych badań mających na celu dokładne wyjaśnienie mechanizmu kancerogennego działania pyretryn. Przedstawione wyniki badań zostały włączone do monografii JMPR na temat pyretryn (JMPR 2004). Szczegółowe dane na temat tego doświadczenia (*Finch i in. 2002; Lake 2002*) przedstawiono w tabeli 6. Na podstawie wyników tych badań można bez wątplenia stwierdzić, że mechanizm działania pyretryn polega na indukcji kompleksu wątrobowych enzymów związanych z cytochromem P-450 oraz UDP-glukuronylotransferazy tyroksynowej, skutkiem czego następuje zwiększone wydalanie hormonów tarczycy z organizmu. Wykazano, że mechanizm indukowania przez pyretryny zmian nowotworowych w wątrobie i tarczycy jest zbliżony do innych niegenotoksycznych kancerogenów (np. fenobarbitalu), które są induktorami enzymów wątrobowych. Substancje takie wykazują próg działania na takim poziomie, którego osiągnięcie u ludzi, w przypadku pyretryn, jest mało prawdopodobne (*Finch i in. 2002; Lake 2002*).

**Tabela 6.**

**Wyniki uzyskane w badaniach mających na celu określenie mechanizmu kancerogennego działania pyretryn na wątrobę i tarczycę**

Podstawowe informacje na temat badania <sup>a</sup>					
Gatunek zwierząt	Szczep	Liczebność	Czas trwania	Rodzaj doświadczenia	Piśmiennictwo
Szczur	Sprague-Dawley	15/pleć/grupę	42 dni	paszowe (0; 100; 3000; 8000 ppm)	<i>Finch i in. 2002; Lake 2002</i>
Samce			Samice		
Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe	Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe
			6,02 ÷ 7,68	↓ trójiodotyroniny (42 d)	

cd. tab. 6.

Samce			Samice		
Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe	Dawka, mg/kg m.c.	Obserwacje biochemiczne	Obserwacje makro- i mikroskopowe
300 ÷ 503	↓ ASPAT ↑ bilirubiny (14 d) ↓ tyroksyny ↓ trójjodotyroniny (7 i 14 d) ↑ TSH (14 i 42 d) ↑ aktywności enzymów <sup>b</sup> ↑ P-450	↑ masy wątroby ↑ masy tarczycy przerost komórek pęcherzykowych tarczycy (14 i 42 d)	163 ÷ 223	↓ ASPAT ↓ ALAT (42 d) ↓ trójjodotyroniny (42 d) ↑ TSH (7 i 14) ↑ aktywności enzymów <sup>b</sup> ↑ P-450	↑ masy wątroby ↑ masy tarczycy przerost komórek pęcherzykowych tarczycy (14 i 42 d)
			262 ÷ 618	↓ ASPAT ↓ ALAT (7 i 42 d) ↑ bilirubiny (42 d) ↓ trójjodotyroniny (42 d) ↑ TSH ↑ aktywności enzymów <sup>b</sup> ↑ P-450	↑ masy wątroby ↑ masy tarczycy przerost komórek pęcherzykowych tarczycy (14 i 42 d)

<sup>a</sup> Badania biochemiczne wykonywano w: 7., 14. i 42. dniu eksperymentu; jeżeli nie zaznaczono, dany skutek występował w ciągu całego doświadczenia; u wszystkich zwierząt obserwowane skutki w wątrobie ustępowały po przerwaniu narażenia.

<sup>b</sup> Badano aktywność następujących enzymów (zanotowano wzrost aktywności w porównaniu z grupą odniesienia):

- 7-etoksyrezorufino-*O*-deetylaza (do 2,5 razy)
- 7-pentoksyrezorufino-*O*-depentylaza (do 40 razy)
- 16β-hydroksylaza testosteronu (do 26 razy)
- 6β-hydroksylaza testosteronu (do 4,4 razy)
- UDP glukuronylotransferaza tyroksynowa (do 2,5 razy).

### Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Szczurom podawano na 3 tygodnie przed kojarzeniem paszę zawierającą pyretryny o stężeniu odpowiadającym dawce około 250 mg/kg m.c. Po odstawieniu młodych z pierwszego miotu od karmienia mlekiem, szczury z pokolenia F<sub>0</sub> skojarzono ponownie. Masa ciała młodych z obydwu miotów była istotnie mniejsza w porównaniu z masą ciała zwierząt z grupy odniesienia, nie stwierdzono jednak żadnych zmian w ich wyglądzie. Narażenie na pyretryny nie wpłynęło na zdolności reprodukcyjne zwierząt (*Griffin* 1973).

Między 6. a 15. dniem ciąży samicom szczurów rasy Charles River podawano sondą do żołądka: 0; 5; 25 lub 75 mg pyretryn/kg m.c. W 20. dniu ciąży samice poddano sekcji. W żadnej z grup dawkowania nie stwierdzono działania fetotoksycznego pyretryn, a na podstawie wyników badań morfologicznych wykluczono działanie teratogenne (*Schardein* 1987a).

W analogicznym eksperymencie wykorzystano samice królików rasy New Zealand SPF, którym między 7. a 19. dniem ciąży podawano pyretryny w dawkach: 0; 25; 100 lub 250 mg/kg m.c. W 29. dniu poddawano je sekcji. W porównaniu z grupą odniesienia nie stwierdzono u narażanych zwierząt: żadnych różnic w zakresie liczebności miotów, liczby implantacji, liczby resorpcji, masy ciała płodów i rozkładu płci.

Nie stwierdzono również zwiększenia częstotliwości występowania wad rozwojowych (*Schardein* 1987b).

W badaniu teratogenności, samice szczurów rasy Wistar, między 6. a 15. dniem ciąży otrzymywały dożołądkowo pyretryny w dawkach: 0; 50; 100 i 150 mg/kg m.c. Ciężarne samice zabijano w ostatnim dniu ciąży i badano liczbę ciałek żółtych, żywotność i wygląd płodów oraz liczbę resorpcji. Oceniano również rozwój szkieletu i występowanie defektów trzewnych. U samic narażonych na pyretryny stwierdzono znamienne większą, w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej, liczbę resorpcji. Jednak zdaniem autorów pracy, na wynik ten wpłynął wyjątkowo mały odsetek resorpcji w grupie odniesienia. Przy porównaniu wyników z innymi grupami odniesienia występującymi w opisywanym doświadczeniu, wyniki z grupy zwierząt narażonych na pyretryny nie różniły się znacząco. Ponadto u płodów obserwowano obecność dodatkowych żeber i nieprawidłowy rozwój jednego z segmentów mostka, ale częstotliwość występowania tych zmian nie różniła się znamienne od zwierząt z grupy kontrolnej (*Khera* i in. 1982).

W dwupokoleniowych badaniach toksyczności reprodukcyjnej przeprowadzonych na szczurach rasy Charles River, zwierzęta z pokolenia rodzicielskiego  $F_0$  oraz z drugiego pokolenia  $F_1$  otrzymywały w paszy pyretryny (w dawkach: 0; 10; 100 lub 300 mg/kg m.c.) przez około 3 miesiące przed kojarzeniem. Jedynymi skutkami obserwowanymi w dwóch grupach o większym narażeniu były: zmniejszenie masy ciała i spożycia paszy u zwierząt z pokolenia  $F_1$  oraz dodatkowo w pokoleniu  $F_1$  i  $F_2$  zmniejszenie masy urodzeniowej ciała oraz masy ciała osesków. Nie stwierdzono żadnych zaburzeń w zakresie rozrodczości, długości trwania ciąży, liczebności miotów oraz liczby żywych urodzeń (*Schardein* 1989).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na dwóch gatunkach zwierząt wynika jednoznacznie, że pyretryny nie wykazują działania teratogenne, embrio- i fetotoksycznego oraz nie wpływają na rozrodczość.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie oraz specjalistycznych bazach danych nie znaleziono danych na temat wchłaniania i rozmieszczenia pyretryn u ludzi i zwierząt po narażeniu drogą oddechową.

Wchłanianie pyretryn przez skórę badano u sześciu ochotników, którym na skórę przedramienia naniesiono preparat zawierający 0,3% pyretryn znakowanych izotopem węgla  $^{14}\text{C}$ . Po pół godzinie skórę dokładnie umyto mydłem. W godzinę po aplikacji pyretryn na skórę we krwi nie stwierdzono śladów radioaktywności. Wydajność wchłaniania pyretryn przez skórę oszacowano na 1,9% (*Wester* i in. 1994).

U szczurów, którym *per os* podawano pyretryny znakowane izotopem węgla  $^{14}\text{C}$ , wchłanianiu ulegało 55 ÷ 90% podanej dawki. Śladową radioaktywność (poniżej 1% podanej dawki) stwierdzano we wszystkich badanych tkankach i narządach, niezależnie od płci, z wyjątkiem tkanki tłuszczowej, w której stężenie znakowanych związków było dwukrotnie większe u samic niż u samców (*Selim* 1995).

Biorąc pod uwagę opisy i wyniki doświadczeń, w których badano różne aspekty toksyczności pyretryn, należy sądzić, że pyretryny przedostając się do krążenia wątrobowego po podaniu *per os*, bardzo szybko wchłaniają się z przewodu pokarmowego.

## Metabolizm i wydalanie

Niewielka toksyczność pyretryn dla organizmów stałocieplnych wynika z ich szybkiej biotransformacji do produktów o wiele mniej toksycznych niż substancje macierzyste. Są one szybko wydalane z organizmu z moczem i kałem (*Elliott* i in. 1972a; 1972b; *Griffin* 1973).

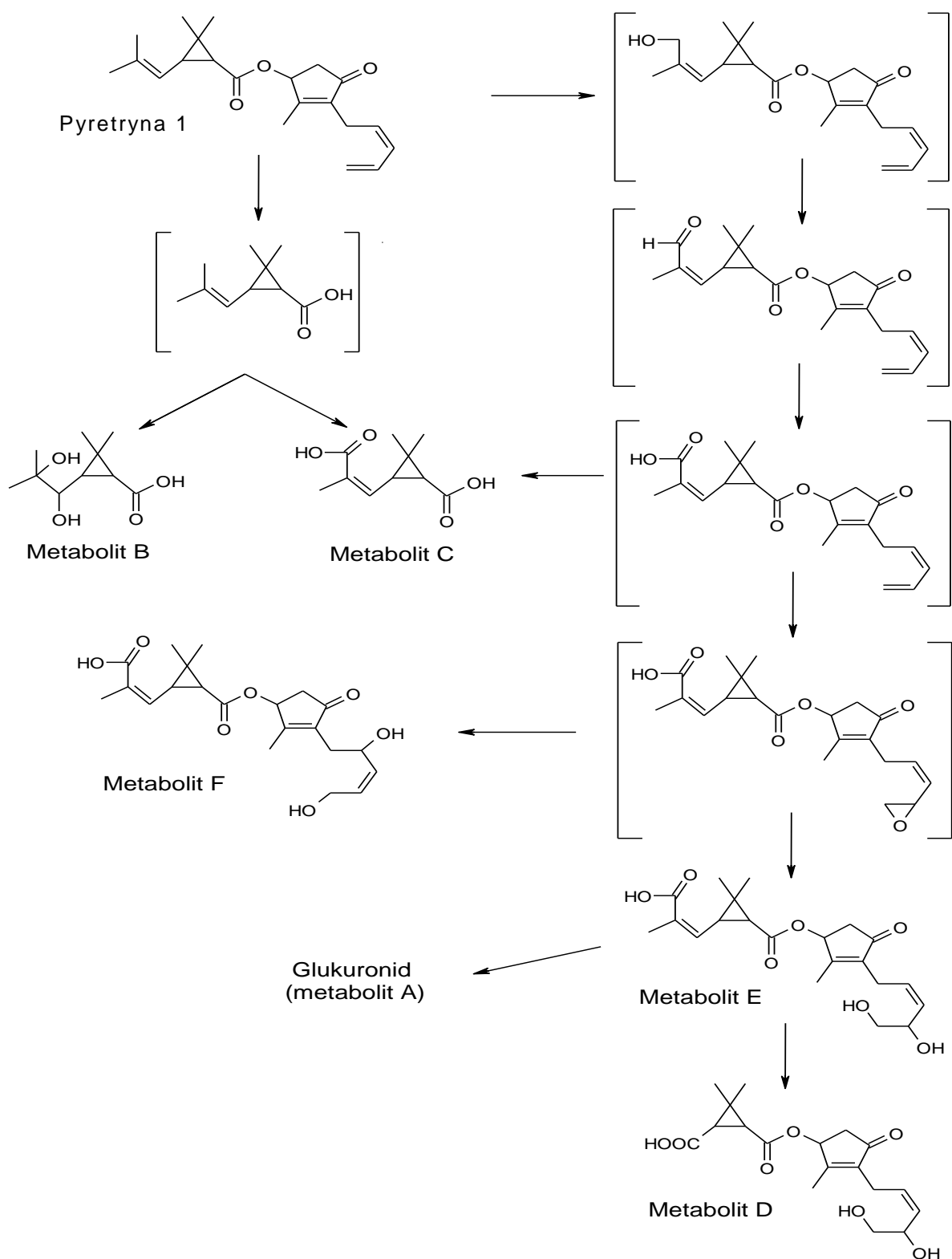
Procesy oksydacyjne pyretryn zachodzą przede wszystkim we frakcji mikrosomalnej wątroby przy udziale oksydaz o mieszanej funkcji zależnych od NADPH (*Griffin* 1973).

Na podstawie wyników badań nad metabolizmem pyretryn prowadzonych w latach 70. XX wieku, w których wykorzystywano związki znakowane izotopami, stwierdzono, że pierwszym etapem przemian jest utlenienie grupy *trans*-metylowej kwasu chryzantemowego (pyretryny I) bądź metoksykarbonylowej kwasu pyretrowego (pyretryny II) do grupy karboksylowej. W drugim etapie przemian następuje utlenienie fragmentu pentadienylowego części alkoholowej pyretryn z wytworzeniem nietrwałego epoksydu przekształcającego się szybko do dioli. Metabolity o takiej budowie wykrywano w moczu i kale badanych szczurów. Ponadto w kale (ale nie w moczu) stwierdzano obecność niewielkich ilości niezmetabolizowanych substancji macierzystych. W badaniach tych nie znaleziono metabolitów powstałych na skutek rozpadu wiązania estrowego pyretryn czy hydroksylacji cyklopropanu (*Casida* i in. 1971; *Elliott* i in. 1972a; 1972b). Na podstawie wyników badań z wykorzystaniem pyretryn znakowanych izotopami  $^{14}\text{C}$  i  $^3\text{H}$  wykazano, że utlenianie grupy metoksykarbonylowej w cząsteczkach pyretryn II jest procesem bardzo szybkim – połowa radioaktywności podanej dawki została usunięta z wydechaniem ditlenkiem węgla w ciągu 2,5 h. Spośród dwóch pierścieni alifatycznych obecnych w cząsteczce pyretryn, w procesie biotransformacji rozpadowi może ulegać pierścień cyklopropanu (jednak w niewielkim procencie), natomiast nienaruszony pozostaje pierścień cyklopentenowy (*Elliott* i in. 1972a).

Innymi, stwierdzanymi w warunkach *in vitro*, potencjalnymi kierunkami przemian metabolicznych pyretryn były: epoksydacja i hydroksylacja grupy 2-metyloprop-1-enylowej we fragmencie kwasu chryzantemowego (pyretryny I) oraz epoksydacja i hydroksylacja grupy pentaenylowej w części alkoholowej cząsteczki (pyretryny I i II), (*Class* i in. 1990).

W późniejszych badaniach w warunkach *in vivo* wykazano, że istnieje jednak możliwość hydrolizy wiązania estrowego w cząsteczce pyretryn (*Selim* 1995).

Uproszczony schemat metabolizmu pyretryn, na przykładzie pyretryny I, przedstawiono na rysunku 1.



**Rys. 1.** Uproszczony schemat metabolizmu pyretryn u szczura na przykładzie pyretryny I (wg Casida i in. 1971; Class 1990; Elliott i in. 1972a; 1972b; FAO 2001; HCN 2004; JMPR 2000). Oznaczenia metabolitów przyjęto za FAO (2001)

Zmetabolizowane pyretryny są wydalane z moczem i kałem, zarówno w formie niezwiązanej, jak również w połączeniu z resztami kwasu glukuronowego i siarkowego. U szczurów, którym podano pyretryny znakowane  $^{14}\text{C}$ , zanotowano następujące odzyski radioaktywności w moczu i kale, odpowiednio: dla samców –  $32 \div 47\%$  i  $55 \div 71\%$ ; dla samic –  $50 \div 57\%$  i  $50 \div 52\%$ . Tak więc, są one wydalane z moczem i kałem w równych proporcjach. Okresy półtrwania pyretryn oszacowano na 5 h (samce) i 7 h (samice), (Selim 1995). W innych badaniach, w ciągu 100 h w wydalinach szczurów odzyskano  $64 \div 71$  trytu ( $^3\text{H}$ ) z podanej szczurom dawki.

Okres półtrwania pyretryn u ludzi po podaniu na skórę oszacowano na około 50 h (Wester i in. 1993).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Silne właściwości owadobójcze i porażające pyretryn są związane z ich szybkim działaniem na układ nerwowy. Jest ono zbliżone do skutku wywoływanego przez DDT czy lindan. Neurotoksyczne działanie pyretryn wynika z ich zdolności do blokowania kanałów sodowych w komórkach nerwowych, hamowania aktywności ATP-azy wapniowej i wapniowo-magnezowej, czego konsekwencją jest zaburzenie transportu kationów we włóknie osiowym nerwu. Ponadto pyretryny oddziałują z postsynaptycznymi receptorami, m.in. GABA czy ACh, wzmagając zaburzenia procesów neuroprzekątnictwa. Pyretryny mogą zaburzać równowagę błon komórkowych, w których umiejscowionych jest wiele enzymów i receptorów (ATSDR 2003; Dorman, Beasley 1991; Moore 1966; The e-Pesticide... 2000).

Działanie toksyczne pyretryn na ssaki zależy od dawki i czasu narażenia. W przypadku narażenia ostrego i podostrego dominują objawy związane z neurotoksycznością, których mechanizm jest analogiczny jak w przypadku owadów. O stosunkowo wysokim pułapie dawki niezbędnej do wywołania takich objawów decyduje szybka biotransformacja pyretryn po dostaniu się do krążenia wątrobowego (ATSDR 2003; Dorman, Beasley 1991; Verschoyle, Barnes 1972).

Po narażeniu przewlekłym i podprzewlekłym na pyretryny ujawnia się ich działanie hepatotoksyczne związane z indukcją enzymów zlokalizowanych w siateczce śródplazmatycznej hepatocytów (ATSDR 2003; Springfield i in. 1973).

Pojawiło się również doniesienie sugerujące możliwość zaburzania przez pyretryny homeostazy układu hormonalnego (*endocrine disruption*) wg mechanizmu kompetytywnego wiązania się z receptorem androgenowym i potencjalnej możliwości działania androgennego bądź antyandrogennego. Zdaniem autorów, do wywołania takiego skutku w warunkach *in vivo* niezbędne jednak byłyby bardzo duże dawki pyretryn (Eil, Nisula 1990).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Działanie neurotoksyczne pyretryn ulega nasileniu w przypadku łącznego podania wraz z substancją o działaniu synergistycznym, z których najlepiej znaną i najczęściej wykorzystywaną jest piperonylobutoksyd. Kombinacja pyretryn i piperonylobutoksydu sprawia, że biologiczne działanie pyretryn jest kilkakrotnie silniejsze (ACGIH 2003; Griffin 1993; Maciver i in. 1997).

Łączne podanie szczurom pyretryn w kombinacji z drugą substancją (m.in. alkoholem etylowym, kofeiną, piperonylobutoksydem czy sulfotlenkiem piperonylu)



wpłynęło na zwiększenie się toksyczności ostrej pyretryn. Podobnie objawy związane z krótkoterminowym i podprzewlekłym działaniem toksycznym pyretryn uległy zaostrzeniu w przypadku ich połączenia z kofeiną, nikotyną, piperonylobutoksydem i sulfotlenkiem piperonylu (Bond i in. 1973). W „The e-Pesticide manual 2000-2001” oceniono jednak, że synergistyczne działanie piperonylobutoksydu ujawnia się jedynie w przypadku owadów, natomiast nie dotyczy ssaków.

Kimbrough i in. (1969) wykazali również synergistyczne działanie pyretryn i DDT w zakresie toksycznego działania na hepatocyty szczurów (wakuolizacja i hipertrofia).

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia ilustrują wyniki uzyskane w niepublikowanych raportach przekazanych do WHO przez Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria, które syntetycznie przedstawiono w tabelach 4., 5. i 6.

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

### Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce obowiązuje wartość NDS pyretryn na poziomie 5 mg/m<sup>3</sup> (DzU 2002). Zestawienie istniejących normatywów higienicznych omawianej substancji obowiązujących na świecie przedstawiono w tabeli 7. Wartości NDS w różnych państwach wynoszą również 5 mg/m<sup>3</sup>.

**Tabela 7.**

**Wartości normatywów higienicznych pyretryn w poszczególnych państwach** (wg ACGIH 2005; DzU nr 217 z 2002 r., poz. 1833, ze zm.: DzU 212 z 2005 r. poz. 1769; HCN 2004; RTECS 2005; aktualizacja 2008)

Państwo/organizacja/ instytucja	NDS, mg/m <sup>3</sup>	NDSh, mg/m <sup>3</sup>	Uwagi
Australia	5	–	–
Austria (2006)	5	10	–
Belgia (2002)	5	–	–
Dania (2002)	5	–	–
Finlandia (2005)	1	–	–
Francja (2006)	5	–	–
Hiszpania	5 (1) <sup>a</sup>	–	–
Holandia	5 (1) <sup>a</sup>	–	–
Irlandia (2002)	5	10	–
Niemcy (2002)	5	10	–
Niemcy (2008)	–	–	Sh – może działać uczulająco na skórę
Norwegia	5	–	–

cd. tab. 7.

Państwo/organizacja/ instytucja	NDS, mg/m <sup>3</sup>	NDSCh, mg/m <sup>3</sup>	Uwagi
Nowa Zelandia (2001)	5	–	–
Polska (2002)	5	–	–
Wielka Brytania (2005)	5	10	–
Unia Europejska, dyrektywa 2006/15/WE	1	–	–
USA:		–	A4 <sup>b</sup>
– ACGIH (1996)	5	–	–
– OSHA	5	–	–
– NIOSH	5	–	–

<sup>a</sup> W dokumentacji wartości NDS opracowanej w listopadzie 2004 r. założono zmniejszenie wartości normatywu higienicznego do 1 mg/m<sup>3</sup>. Wartość ta będzie wartością obowiązującą.

<sup>b</sup> *not classifiable as human carcinogen.*

Wartość Indicative OEL obowiązująca w Unii Europejskiej, zgodnie z dyrektywą 2006/15/WE dla pyretrum (oczyszczonego, bez uczulających laktonów), wynosi 1 mg/m<sup>3</sup>.

W listopadzie 2004 r. w Holandii przyjęto nową dokumentację NDS, w której zaproponowano przyjęcie wartości równej 1 mg/m<sup>3</sup> (HCN 2004). Podstawą proponowanego normatywu był jeden z niepublikowanych raportów przygotowanych do celów rejestracji, które zostały przekazane do WHO przez Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria. Wartość ta w ostatnich dniach zastąpiła, bądź wkrótce zastąpi, dotychczas obowiązującą dopuszczalną wartość stężenia. Należy jednak podkreślić, że normatyw ten został obliczony na podstawie niejasnych przesłanek, bowiem wartość NOAEL równą 38 mg/m<sup>3</sup>, uzyskaną w 13-tygodniowym eksperymencie inhalacyjnym na szczurach, podzielono przez współczynnik niepewności 27 uwzględniający zmienność międzygatunkową i osobniczą oraz różnice między warunkami doświadczenia a modelem narażenia w środowisku pracy. Dostępna wiedza na temat pyretryn oraz opis doświadczenia nie uzasadniają przyjęcia tak wysokiego współczynnika.

Ponadto, zgodnie z informacjami dostępnymi w niektórych witrynach internetowych centralnych urzędów odpowiedzialnych za ustalanie wartości NDS w państwach UE, normatyw higieniczny dla pyretryn równy 1 mg/m<sup>3</sup> zostanie również wkrótce przyjęty w Hiszpanii.

W USA również obowiązuje normatyw 5 mg/m<sup>3</sup> przyjęty przez ACGIH, NIOSH i OSHA. Normatyw ten jest uznany za wystarczający, w celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka wystąpienia objawów układowych, jednakże może on być niewystarczający w przypadku osób nadwrażliwych, szczególnie uczulonych na pyłki kwiatów. Ekspert ACGIH ani nie ustalili wartości STEL, ze względu na brak wystarczających danych, ani nie przyznali pyretrynom indeksu „Skin” czy „SEN” (ACGIH 2005).

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

### Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Do wyznaczenia wartości NDS wykorzystano wyniki pracy, której streszczenie znalazło się w niedawno opublikowanej monografii JMPR (2000).

W doświadczeniu (Newton 1992), którego najważniejsze wyniki przedstawiono syntetycznie w tabeli 4., po 15 szczurów rasy Charles River/płeć/grupę narażano na aerozol pyretryn o stężeniach: 0; 38; 68; 230 lub 830 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 13 tygodni. W grupie o największym narażeniu zaobserwowano padnięcie jednego zwierzęcia, prawdopodobnie związaną z narażeniem. W grupie tej obserwowano takie objawy, jak: utrudnione oddychanie, pobudzenie ruchowe, obfite łzawienie i drżenie. Objawy podrażnienia dróg oddechowych o nasileniu związanym z wielkością narażenia były już widoczne u zwierząt z grup narażanych na związek o stężeniu 68 mg/m<sup>3</sup>. W dwóch grupach o największym narażeniu zaobserwowano zmniejszenie tempa przyrostu masy ciała, zmniejszoną masę ciała oraz zmniejszenie spożycia paszy. U samców o trzech wyższych poziomach narażenia oraz u samic o największym poziomie narażenia zanotowano objawy niedokrwistości (tj. istotne zmniejszenie poziomu hemoglobiny, hematokrytu i liczby erytrocytów we krwi). Innymi zmianami, które obserwowano na ogół u zwierząt narażonych na związek o największym stężeniu, były m.in.: zwiększenie liczby leukocytów we krwi i obniżenie poziomu glukozy w osoczu (samice), obniżenie poziomu białek i globulin w osoczu (samce), a także wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby u zwierząt obu płci. Ponadto, w badaniu mikroskopowym obserwowano zmiany w: krtani, małżowinie nosa, części nosowej gardła i płucach. Zmiany te były szczególnie widoczne w grupie o największym narażeniu, ale były obecne również w pozostałych grupach narażonych zwierząt. Na podstawie wyników tego badania eksperci FAO/HO przyjęli, że wartość NOAEL dla działania systemowego (efekt krytyczny – niedokrwistość) wynosi 38 mg/m<sup>3</sup>, jednak nie można wykluczyć, że narażenie to nie wywoływało miejscowego działania drażniącego na układ oddechowy. Podobna wątpliwość pojawia się również w holenderskim uzasadnieniu wartości NDS (HCN 2004).

Biorąc powyższe pod uwagę, należałoby, przy wyznaczeniu wartości NDS, uwzględnić następujące współczynniki niepewności:

- A = 2, dla różnic wrażliwości osobniczej ludzi
- B = 2, dla różnic międzygatunkowych
- C = 2, dla przejścia z badań podprzewlekłych do przewlekłych
- D = 1, do wyliczeń przyjęto wartość NOAEL
- E = 1, współczynnik modyfikacyjny.

Tak więc, wartość NDS wyznaczona na podstawie wyników opisanego 13-tygodniowego doświadczenia inhalacyjnego na szczurach byłaby równa:

$$\text{NDS} = \frac{38 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1} = \frac{38 \text{ mg/m}^3}{8} = 4,75 \text{ mg/m}^3 \approx 5 \text{ mg/m}^3.$$

Pomimo że w wyniku wyliczenia uzyskano wartość NDS dla pyretryn równą 5 mg/m<sup>3</sup>, tj. takim, jaki obowiązuje dotychczas w Polsce, to jednak wartość NDS dla pyretryn ustalono na poziomie 1 mg/m<sup>3</sup>, zgodnie z dyrektywą Komisji 2006/15/WE z dnia 7 lutego 2006 r. Zaproponowana wartość normatywu higienicznego powinna zabezpieczyć osoby narażone zawodowo na działanie pyretryn przed skutkiem ich szkodliwego działania.

Ze względu na brak działania drażniącego przy tak małym narażeniu, proponowanie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) nie znajduje uzasadnienia. Nie ma też podstaw merytorycznych do ustalania wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Biorąc pod uwagę, że działanie uczulające pyretryn jest związane niemal wyłącznie z obecnością zanieczyszczeń obecnych w surowym ekstrakcie (laktony seskwiterpenowe) proponuje się, aby nie wprowadzać do wykazu wartości NDS oznakowania pyretryn literą „A” (substancja o działaniu uczulającym).

## **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 skórę i układ oddechowy.  
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań spirometria.

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i badanie dermatologiczne.  
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań spirometria.  
Częstotliwość badań okresowych: raz w roku.

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

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

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

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i badanie dermatologiczne. W zależności od wskazań spirometria.

### **Narządy (układy) krytyczne**

Skóra i układ oddechowy.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Choroby skóry o etiologii alergicznej, przewlekłe stany zapalne skóry, astma oskrzelowa i przewlekłe zapalenie oskrzeli.

## U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Uzasadnienie wartości TLV-TWA dla pyretrum [komputerowa baza danych].

Agropak (2005) [Informacja przekazana przez Pana Grzegorza Brzezińskiego w rozmowie telefonicznej w dniu 8 sierpnia 2005 r.].

ATSDR (2003) Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

*Baer R.L., Ramsey D.L., Biondi E.* (1973) The most common contact allergens. *Arch. Dermatol.* 108, 74–78.

*Bond H., Mauger K., DeFeo J.J.* (1973) The oral toxicity of pyrethrum, alone and combined with synergists and common drugs, and pathological effects produced. *Pyrethrum Post* 12, 59–64.

*Carlson J.E., Villaveces J.W.* (1977) Hypersensitivity pneumonitis due to pyrethrum. *J.A.M.A.* 237, 1718–1719.

*Carpenter C.P.* i in. (1950) Comparative acute and subacute toxicities of allethrin and pyrethrins. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 2, 420–432.

Casarett and Doull's Toxicology (1986) [Red.] J. Doull i in. 3rd ed. New York, MacMillan Co., Inc., 553 [cyt. za HSDB 2005].

*Casida J.E.* (1980) Pyrethrum flowers and pyrethroid insecticides. *Environ. Health Perspect.* 34, 189–202.

*Casida J.E.* i in. (1971) Oxidative metabolism of pyrethrin in mammals. *Nature* 230, 326–327.

*Chandler S.E.* (1952) Applications of pyrethrum in public health and related fields. *Pyrethrum Post* 3(1), 2–6.

CHEMINFO (2004) Chemical profiles created by Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Pyrethrins [komputerowa baza danych].

*Class T.J., Ando T., Casida J.E.* (1990) Pyrethroid metabolism: microsomal oxidase metabolites of (S)-Bioallethrin and the six natural pyrethrins. *J. Agric. Food Chem.* 38, 529–537.

*Curren R.D.* (1989) Unscheduled DNA synthesis assay in rat primary hepatocytes with a confirmatory assay. Unpublished report, laboratory study No. T8729.380009, MRID #41344501 from Microbiological Associates Inc. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].

*Dorman C.D., Beasley V.R.* (1991) Neurotoxicology of pyrethrin and the pyrethroid insecticides. *Vet. Hum. Toxicol.* 33, 238–243.

*Dubois K.P., Geiling E.M.K.* (1959) Textbook of toxicology. New York, Oxford Univ. Press [cyt. za Griffin 1973].

*Eil C., Nisula B.C.* (1990) The binding properties of pyrethroids to human skin fibroblast androgen receptors and to sex hormone binding globulin. *J. Steroid Biochem.* 35, 409–414 [cyt. za ATSDR 2003; HCN 2004].

*Elliott M.* i in. (1972a) Metabolic fate of pyrethrin I, pyrethrin II, and allethrin administered orally to rats. *J. Agr. Food Chem.* 20, 300–313.

*Elliott M.* i in. (1972b) Mammalian metabolites of pyrethroids. *Pyrethrum Post* 11(3), 94–103.

EXTOXNET (1994) Extension Toxicology Network. Pesticide Information Profiles. Pyrethrins and Pyrethroids [<http://extoxnet.orst.edu/pips/pyrethri.htm>].

FAO (2001) Pesticide residues in food – 2000. Evaluations 2000. Part I – Residues. FAO Plant Production and Protection Paper 165, WHO, FAO, Rome, 685-774 [[http://www.fao.org/WAI-CENT/FAOINFO/AGRICULT/AGP/AGPP/Pesticid/JMPR/Download/2000\\_eval/16pyrethrins.pdf](http://www.fao.org/WAI-CENT/FAOINFO/AGRICULT/AGP/AGPP/Pesticid/JMPR/Download/2000_eval/16pyrethrins.pdf)].

*Finch J.M.* i in. (2002) Definitive mechanistic toxicity study in rats with pyrethrins. Unpublished report No. 21029 (Project No. 455790) from Inveresk Research, Tranent, Scotland. Submitted to WHO by Pyrethrins Joint Venture [cyt. za JMPR 2004].

*Gabriel D.* (1992) Summary of results of acute oral toxicity study. Unpublished report, No. 92-7529A from Biosearch Inc., Philadelphia, Pennsylvania, USA. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre. Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].

*Garcia-Bravo B.* i in. (1995) Airborne erythema-multiforme-like eruption due to pyrethrum. *Contact Dermatitis* 33, 433.

*Goldenthal E.I.* (1988a) Evaluation of pyrethrum extract in a 13-week dose range-finding study in mice. Unpublished report, laboratory project ID: 556-008, MRID #43358201 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].

*Goldenthal E.I.* (1988b) Evaluation of pyrethrum extract in a 13-week dose range-finding study in rats. Unpublished report, laboratory project ID: 556-010 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].

*Goldenthal E.I.* (1988c) Toxicity study in dogs. Unpublished report, laboratory project ID 556-006 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].

*Goldenthal E.I.* (1990a) Evaluation of pyrethrum extract in a 1-year chronic toxicity study in dogs. Unpublished report, laboratory project ID 556-007, MRID #4149652 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].

*Goldenthal E.I.* (1990b) Evaluation of pyrethrum extract in a 18-month dietary oncogenic study in mice. Unpublished report, laboratory project ID 556-013, MRID #4159401 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].

*Goldenthal E.I.* (1990c) Evaluation of pyrethrum extract in a two-year dietary toxicity and oncogenicity study in rats. Unpublished report, laboratory project ID 556-011, MRID #41559501 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].

*Gosselin R.E., Smith R.P., Hodge H.C.* (1984) Clinical toxicology of commercial products. Section III, 5th ed. Therapeutic Index, 352–355. Williams and Wilkins, Baltimore [cyt. za ACGIH 2005].

*Griffin C.S.* (1973) Mammalian toxicology of pyrethrum. *Pyrethrum Post* 12(2), 50–58.

- Gunasekara A.S.* (2004) Environmental fate of pyrethrins. California, Department of Pesticide Regulation [<http://www.cdpr.ca.gov/docs/emppm/pubs/pyrethfate.pdf>].
- HCN (2004) Health Council of the Netherlands: Committee on Updating of Occupational Exposure Limits. Pyrethrum (pyrethrins). Health-based reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. The Hague, 2000/15OSH/138.
- Head S.W.* (1969) The composition of pyrethrum extract. *Pyrethrum Post* 10 (2), 17–21.
- Hermansky S.J., Hurley J.M.* (1993) Acute oral neurotoxicity study with pyrethrins in rats (Sprague Dawley). Unpublished report, laboratory project ID 92N1036, MRID #42925801 from Bushy Run Research Center. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JIMPR 2000].
- HSDB (2005) [komputerowa baza danych].
- JIMPR (2000) Pesticide Residues in Food – 1999. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Evaluations 1999. Part II – Toxicological. Pyrethrum extracts (pyrethrins). International Programme on Chemical Safety, WHO, WHO/PCS/00.4, 273–291.
- JIMPR (2004) Pesticide Residues in Food – 2003. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Evaluations 2003. Part II – Toxicological. Pyrethrins (addendum). International Programme on Chemical Safety WHO, WHO/PCS/04.1, 321–328.
- Khera K.S., Whalen C., Angers G.* (1982) Teratogenicity study on pyrethrum and rotenone (natural origin) and ronnel in pregnant rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 10, 111–119.
- Kieć-Świerczyńska M., Krecisz B., Świerczyńska-Machura D.* (2003) Contact allergy in agricultural workers. *Exog. Dermatol.* 2, 246–251.
- Kimbrouh R.D., Gaines T.B., Hayes Jr. W.J.* (1968) Combined effect of DDT, pyrethrum, and piperonyl butoxide on rat liver. *Arch. Environ. Health* 16, 333–341.
- Lake B.G.* (2002) An investigation of some hepatic enzyme activities in liver samples derived from Inveresk study 455790: Definitive mechanistic toxicity study in rats with pyrethrins. Unpublished report No. 4024/2/2/2002 from TNO BIBRA. Submitted to WHO by Pyrethrins Joint Venture [cyt. za JIMPR 2004].
- Lehman A.J.* (1949) Pharmacological considerations of insecticides. *Quart. Bull. Assoc. Food Drug Off. U.S.* 13, 65–70 [cyt. za ACGIH 2005; *Griffin* 1973].
- Lord K.A., Johnson C.G.* (1947) The production of dermatitis by pyrethrum and attempts to produce a non-irritant extract. *Br. J. Dermatol.* 59, 367–375 [cyt. za ACGIH 2005; HCN 2004].
- Maciver D.R.* i in. (1997) Pyrethrins and piperonyl butoxide as public health insecticides. *Pyrethrum Post* 20(1), 3–21.
- Malone J.C., Brown N.C.* (1968) Toxicity of various grades of pyrethrum to laboratory animals. *Pyrethrum Post* 9, 3–8.
- Martin J.T., Hester K.H.C.* (1941) Dermatitis caused by insecticidal pyrethrum flowers (*Chrysanthemum cinerariaefolium*). *Br. J. Dermatol.* 53, 127–142 [cyt. za ACGIH 2005; *Head* 1969; HCN 2004].
- Mbaria J.M., Maitho T.E., Muchiri D.J.* (1993) Median lethal doses, clinical signs and post-mortem changes in acute pyrethrins toxicity in sheep and rabbits. *Pyrethrum Post* 19(1), 26–29.
- McCord C.P., Kilker C.H., Minister D.K.* (1921) Pyrethrum dermatitis. A record of the occurrence of occupational dermatoses among workers in the pyrethrum industry. *J.A.M.A.* 77, 448–449 [cyt. za ACGIH 2005; HCN 2004].

- Mitchell J., Dupuis G., Towers G. (1972) Dermatitis from pyrethrum (*Chrysanthemum* sp.). The roles of pyrethrum, a sesquiterpine lacton, and of pyrethrin. Br. J. Dermatol. 86, 568–573 [cyt. za HCN 2004].
- Mocatta G. (2003) Pyrethrum – from ancient discovery to advanced agriculture. New Agriculturist on-line [<http://www.new-agri.co.uk/03-6/develop/dev04.html>].
- Moore J.B. (1966) Chemistry and biochemistry of pyrethrins. Pyrethrum Post 8, 27–31.
- Moriya M. i in. (1983) Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay system. Mutat. Res. 116, 185–216.
- Newton P.E. (1992) 90-day inhalation toxicity study of pyrethrum extract in the rat *via* whole body exposure. Unpublished report, project No. 91-8335, MRID #42478201 from Bio/dynamics, Inc. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].
- NIOSH (1996) Pyrethrum – IDLH Documentation [<http://www.cdc.gov/niosh/idlh/8003347.html>].
- Podbielkowski Z. (1989) Słownik roślin użytkowych. Wyd. VI. Warszawa, PWRiL.
- Putman D.L., Morris M.J. (1989) Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Unpublished report, laboratory study No. T8729.337, MRID #41344601 from Microbiological Associates Inc. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].
- Rickett F.E., Tyszkiewicz K., Brown N.C. (1972) Pyrethrum dermatitis. I. The allergenic properties of various extracts of pyrethrum flowers. Pestic. Sci 3, 57–66.
- Rickett F.E., Tyszkiewicz K. (1973) Pyrethrum dermatitis. II. The allergenicity of pyrethrum oleoresin and its cross-reactions with the saline extract of pyrethrum flowers. Pestic. Sci. 4, 810–810.
- Rejestr środków ochrony roślin dopuszczonych do obrotu i stosowania w Polsce (2005) Ministerstwo Rolnictwa i Rozwoju Wsi [<http://www.minrol.gov.pl>] → Informacje branżowe → Produkcja roślinna → Ochrona roślin → Rejestr środków ochrony roślin].
- 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, załącznik nr 1, punkt 364.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 199, poz. 1948, załącznik.
- RTECS (2004) [Baza danych] 2004/03 [<http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/ur401640.html>].
- San R.H.C., Springfield K.A. (1989) *Salmonella*/mammalian-microsome plate incorporation mutagenicity assay (Ames test) with a confirmatory assay. Unpublished report, laboratory study No. T8729.501014, MRID #41344701 from Microbiological Associates Inc. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].
- Schardein J.L. (1987a) Evaluation of pyrethrum extract in a definitive rat teratology study. Unpublished report, laboratory project ID 556-002, MRID #40288202 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].
- Schardein J.L. (1987b) Evaluation of pyrethrum extract in a definitive rabbit teratology study. Unpublished report, laboratory project ID 556-004, MRID #40288203 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].



*Schardein J.L.* (1989) Two generation reproduction study in rats with pyrethrum extract. Unpublished report, laboratory project ID 556-005, MRID #41327501 from International Research & Development Corp. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].

*Selim S.* (1995) Pharmacokinetics and metabolism of <sup>14</sup>C pyrethrin I in the rat. Unpublished report No. P1092006, MRID #43554304 from Biological Test Center. Submitted to WHO by Kenya Pyrethrum Information Centre, Oberalm, Austria [cyt. za JMPR 2000].

*Sequeira J.H.* (1936) Pyrethrum dermatitis. *Br. J. Dermatol* 48, 473–476 [cyt. za ACGIH 2005; HCN 2004].

*Soloway S.B.* (1976) Naturally occurring insecticides. *Environ. Health Perspect.* 14, 109–117.

*Springfield A.C., Carlson G.P., DeFeo J.J.* (1973) Liver enlargement and modification of hepatic microsomal drug metabolism in rats by pyrethrum. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 24.

*Steenwinkel M-J.S.T.* (2001) Gene mutation test at the TK-locus of L5178Y cells with pyrethrin. Unpublished report No. V2503/06 from TNO Nutrition and Food Research, 3700 AJ Zeist, The Netherlands. Submitted to WHO by Pyrethrin Joint Venture [cyt. za JMPR 2004].

The e-Pesticide Manual 2000-2001 (2001) [Red.] C.D.S. Tomlin. 12<sup>th</sup> ed. version 2.0. British Crop Protection Council.

*Verschoye R.D., Barnes J.M.* (1972) Toxicity of natural and synthetic pyrethrins to rats. *Pest. Biochem. Physiol.* 2, 308–311.

*Wagner S.L.* (1994) Allergy from pyrethrin or pyrethroid insecticides. *J. Agromed.* 1, 39–45.

*Wagner S.L.* (2000) Fatal asthma in a child after use of an animal shampoo containing pyrethrin. *West J. Med.* 173, 86–87 [cyt. za HCN 2004].

*Wax P.M., Hoffman R.S.* (1994) Fatality associated with inhalation of a pyrethrin shampoo. *Clin. Toxicol.* 32, 457–460.

*Wester R.C., Bucks D.A.W., Maibach H.I.* (1994) Human in vivo percutaneous absorption of pyrethrin and piperonyl butoxide. *Food Chem. Toxicol.* 31, 51–53.

*Zucker A.* (1965) Investigation of purified pyrethrum extracts. *Ann. Allergy* 23, 335–339.

*PAWEŁ STRUCIŃSKI*

## **Pyrethrins**

### **A b s t r a c t**

Pyrethrins is a collective term for a group of six insecticidally active constituents of pyrethrum oleoresin, which is extracted from the dried flower of *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Natural pyrethrins are contact poisons, which quickly penetrate the nervous system of insects. They are used to control a range of insects and mites in public health; on domestic and farm animals; on fruit, vegetables and field crops; on ornamental and glasshouse crops; and on home plants.

Allergic dermatitis and asthma are the most frequently reported human health effects associated with exposure to pyrethrins (and pyrethrum). Those allergic reactions are believed to be caused by impurities (e.g., lactones) no longer present in the currently purified extracts.

Pyrethrins show low acute toxicity to mammals and birds. Median lethal doses/concentrations ( $LD_{50}/LC_{50}$ ) for laboratory animals are relatively high, up to 3900 mg/kg b.w. after oral administration, 19800 mg/kg b.w. after dermal exposure and 6200  $mg/m^3$  after inhalation exposure. On the basis of signs of poisoning in mammals (hyperactivity, muscular tremors, incoordination, convulsions), the nervous system is the critical organ following acute and chronic exposure. Signs of chronic toxicity also include biochemical effects (induction of hepatic microsomal enzymes and a decrease in haemoglobin levels, haematocrit and erythrocyte count). The compounds are minimally irritating to the skin and eyes and show no potential for skin sensitization.

Pyrethrins have no genotoxic or mutagenic potential. No carcinogenic status for these compounds has been established by IARC. Pyrethrins appear to have low reproductive toxicity; they are not embryo- or fetotoxic.

Pyrethrins are rapidly absorbed following oral intake while the rate of their dermal uptake is very low. The compounds are rapidly and extensively metabolized by liver microsomes and excreted from the body with urine and faeces, which contributes to their low toxicity to mammals. They do not bioaccumulate in any tissue or organ.

The recommended health-based maximum exposure concentration (MAC) for pyrethrins of 5  $mg/m^3$  is based on NOAEL value (38  $mg/m^3$ ) derived from a 13-week inhalation experiment on rats, and relevant uncertainty factors. However, it has been decided to establish the MAC value at the level of 1  $mg/m^3$ , according to Directive 2006/15/EC. No STEL and BEI values have been proposed.

