

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK¹
prof. dr hab. MAREK JAKUBOWSKI²

¹Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-688 Kraków
ul. Medyczna 9

²Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Miedź i jej związki nieorganiczne

- w przeliczeniu na Cu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

NDS: 0,2 mg/m³

NDSCh: -

NDSP: -

DSB: -

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 29.09.2006

Weryfikacja: czerwiec 2009 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 6.11.2009

Słowa kluczowe: miedź, dymy i pyły, drogi oddechowe, najwyższe dopuszczalne stężenie.

Keywords: copper, fumes and dusts, respiratory tract, maximum admissible concentration.

Miedź jest metalem szlachetnym stosowanym do produkcji: drutu, kabli, blachy, rur oraz do otrzymywania stopów, a także w: elektrotechnice, elektronice, budownictwie i motoryzacji. Związki miedzi znalazły zastosowanie jako: fungicydy, pestycydy, algicydy, składniki nawozów mineralnych i dodatki paszowe. Narażenie zawodowe na dymy miedzi występuje u wytapiaczy i odlewników, natomiast podczas spawania, cięcia metali oraz szlifowania i polerowania przedmiotów z miedzi i mosiądzu występuje narażenie na pyły miedzi.

Dymy miedzi powodują podrażnienie górnych dróg oddechowych i wrażenie metalicznego lub słodkiego smaku. Pobieranie miedzi drogą pokarmową prowadzi do zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego i wątroby. Na podstawie danych otrzymanych w badaniach epidemiologicznych wykazano, że narażenie na miedź zwiększa ryzyko umieralności na choroby naczyń mózgowych i chorobę Parkinsona oraz sprzyja rozwojowi miażdżycy naczyń krwionośnych. Pod względem ostrej toksyczności związki miedzi można zakwalifikować do substancji szkodliwych. Pyły i rozpuszczalne związki

¹ Wartość NDS miedzi i jej związków nieorganicznych jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 lipca 2010 r. DzU nr 141, poz. 950.

Metoda oznaczania stężenia miedzi i jej związków nieorganicznych jest zawarta w normach: PN-77/Z-04106.01, PN-79/Z-04106.02 i PN-Z-04106-03:2002, a także została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2011 nr 1(67).

miedzi podawane do tchawicy zwierząt wywoływały zmiany zapalne w płucach. W warunkach narażenia powtarzanego zwierząt drogą pokarmową związki miedzi działały hepatotoksycznie i nefrotoksycznie oraz wywoływały: niedokrwistość mikrocytową, nadciśnienie tętnicze skurczowe i zmiany proliferacyjne nabłonka w przedżołądku.

W testach bakteryjnych związki miedzi nie działały mutagennie, natomiast w innych testach wykazywały działanie klastogenne (zmiany w strukturze chromosomów). Miedź i jej związki nie zostały sklasyfikowane pod względem działania rakotwórczego, natomiast wykazano, że związki miedzi działają embriotoksycznie, fetotoksycznie i teratogenne.

Podstawą wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) miedzi i jej związków nieorganicznych było działanie drażniące dymów, pyłów i rozpuszczalnych soli miedzi. Narażenie zawodowe na dymy miedzi o stężeniach do 0,4 mg/m³ nie powodowało zmian chorobowych u osób narażonych i dlatego stężenie to przyjęto za wartość NOAEL dymów miedzi. Wychodząc z tej wartości i przyjmując wartość współczynnika niepewności związanego z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi na poziomie 2, otrzymujemy proponowaną wartość NDS dla dymów miedzi równą 0,2 mg/m³. Ponieważ nie ma nowszych danych na temat skutków zdrowotnych narażenia na pyły miedzi, dlatego proponuje się przyjęcie dla pyłów takiej samej wartości NDS jak dla dymów. Proponowana wartość NDS powinna wynosić 0,2 mg/m³ (w przeliczeniu na Cu) dla wszystkich postaci miedzi i jej związków nieorganicznych, natomiast nie ma podstaw do zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólną charakterystykę miedzi i jej związków nieorganicznych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Charakterystyka miedzi i jej związków nieorganicznych (IPCS 1998; ACGIH 2009; Toxicol... 2002)

Dane ogólne	Miedź	Tlenek miedzi(I)	Wodortlenek miedzi(II)	Siarczan miedzi(II)	Chlorek miedzi(II)	Chlorek miedzi(I)	Tlenek miedzi(II)
Wzór sumaryczny	Cu	Cu ₂ O	Cu(OH) ₂	CuSO ₄	CuCl ₂	CuCl	CuO
Nazwa CAS	copper	copper(I) oxide	copper hydroxide	copper sulphate	copper chloride	copper(I) chloride	copper(II) oxide
Numer CAS	7440-50-8	1317-39-1	20427-59-2	7758-98-7	7447-39-4	7758-89-6	1317-38-0
Numer indeksowy		029-002-00-X		029-004-00-0		029-001-00-4	

Związki miedzi, zgodnie 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 dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (zwane rozporządzeniem CLP), (Dz.Urz. UE z dnia 31.12.2008 r. nr L 353 ze zm.), zostały sklasyfikowane następująco: tlenek miedzi(I) jako produkt szkodliwy, działający szkodliwie po połyknięciu (nr indeksowy 029-002-00-X: Xn; R22), siarczan miedzi jako produkt szkodliwy, działający szkodliwie po połyknięciu (Xn; R22) oraz jako produkt drażniący, działający drażniąco na oczy i skórę (Xi;

R36/38), naftienian miedzi jako produkt łatwopalny (R10) i szkodliwy, działający szkodliwie po połknięciu (Xn; R22).

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie, zgodnie z tabelą 3.1. 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 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 2. i na rysunku 1.

Tabela 2.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego Rady nr 1272/2002 (Dz.Urz. WE L 353)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody haseł ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
029-002-00-X	dicopper oxide; copper (I) oxide	215-270-7	1317-39-1	Acute Tox. 4 (*) Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H302 H400 H410	GHS07 GHS09 Wng	H302 H410		
029-004-00-0	copper sulphate	231-847-6	7758-98-7	Acute Tox. 4 (*) Eye Irrit. 2 Skin Irrit. 2 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H302 H319 H315 H400 H410	GHS07 GHS09 Wng	H302 H319 H315 H410		
029-001-00-4	copper chloride; copper (I) chloride; cuprous chloride	231-842-9	7758-89-6	Acute Tox. 4 (*) Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H302 H400 H410	GHS07 GHS09 Wng	H302 H400 H410		
029-003-00-5	naphthenic acids, copper salts; copper naphthenate	215-657-0	1338-02-9	Flam. Liq. 3 Acute Tox. 4 (*) Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H226 H302 H400 H410	GHS02 GHS07 GHS09 Wng	H226 H302 H410		

Objaśnienia:

- Flam. Liq. 3 – substancje ciekłe łatwopalne, kategoria zagrożenia 3.
- H226 – łatwopalna ciecz i pary
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.
- H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 4.
- H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 4.

- H302 – działa szkodliwie po połknięciu
- Skin Corr. 1B – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożeń 1B
- H314 – powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.

GHS02: symbol



GHS05: symbol



GHS07: symbol



Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne miedzi i jej związków nieorganicznych (IPCS 1998; ACGIH 2009; Toxicol... 2002) przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Właściwości fizykochemiczne miedzi i jej związków nieorganicznych

Oznaczenia i parametry	Miedź	Tlenek miedzi (II)	Wodorotlenek miedzi (II)	Siarczan miedzi (II)	Chlorek miedzi (II)
Postać	ciało stałe barwy czerwono- nobrązowej	ciało stałe barwy czarnej	ciało stałe barwy bladoniebieskiej	ciało stałe barwy niebieskiej	ciało stałe barwy ciemnobrązowej
Masa cząsteczkowa	63,55	79,55	97,56	159,6	134,45
Temperatura topnienia, °C	1083,4	1026	rozkład	> 250	620
Temperatura wrzenia, °C	2567	–	140 (rozkład)	650 (rozkład)	993 (rozkład)
Ciężar właściwy, w temp. 20/4 °C	8,94	6,4	–	3,60	3,386 (w temp. 25°)
Prężność par, kPa	1,33 (1870 °C)	–	–	–	–
Rozpuszczalność w wodzie	nierozpuszczalna; rozpuszczalna w rozcieńczonym i stężonym HNO ₃ oraz stężonym H ₂ SO ₄	nierozpuszczalny; rozpuszczalny w NH ₄ Cl i KCN	2,9 mg/l (w temp. 25 °C)	320 g/l (w temp. 20 °C)	706 g/l (w temp. 0 °C)

Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Miedź jest metalem szlachetnym występującym w przyrodzie w postaci pierwiastka oraz w wielu rudach. Do najpopularniejszych rud miedzi należą: kupryt (Cu_2O), malachit ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$), azuryt ($2\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$), chalkopiryty (CuFeS_2), chalkozyn (Cu_2S) i bornit (Cu_5FeS_4). Zawartość miedzi w rudach wynosi $0,5 \div 5\%$ wag. Najważniejszymi źródłami metalicznej miedzi są: chalkozyn, chalkopiryty i malachit (Toxicol... 2002).

Miedź metaliczna jest otrzymywana z wymienionych rud dwiema metodami, tj. metodą suchą, czyli hutniczą (konwertorową) przez prażenie i wytapianie oraz metodą mokrą (cementacji) z zastosowaniem elektrochemii. Otrzymana w ten sposób miedź surowa jest poddawana procesowi rafinacji w sposób elektrolityczny.

Ponad 50% światowej produkcji rafinowanej miedzi, tj. około 11 mln ton rocznie pochodzi z kopalń w: Chile, USA i Kanadzie. Pozostałe ilości miedzi w skali globalnej są produkowane w: Rosji, Australii, Zambii, Indonezji, Peru, Chinach i w Polsce na bazie własnych rud miedzi. Szacuje się, że około 15 mln ton miedzi rocznie (40%) pochodzi z recyklingu (IPCS 1998).

Światowe zużycie miedzi w ciągu roku wynosi około 15 mln ton. Około 65% tej ilości wykorzystuje się do produkcji drutu, kabli oraz w elektrotechnice i elektronice. Miedź walcowana jest powszechnie stosowana w budownictwie (np. w pokryciach dachowych, rynnach, kaloryferach) i motoryzacji (chłodnice) w ilości około 15%. Pozostałe 20% miedzi wykorzystuje się do budowy m.in. instalacji elektrycznych, klimatyzacyjnych i chłodniczych (IPCS 1998).

Miedź jest składnikiem wielu stopów, m.in. mosiądzu (70% miedzi i do 30% cynku lub 23 ÷ 26% niklu i 1% cynku; temp. topnienia $538 \div 718 \text{ }^\circ\text{C}$), (Cohen, Powers 2000), brązu (4 ÷ 20% cyny), brązu glinowego (5 ÷ 12% glinu) i konstantanu (60% miedzi i 40% niklu).

Związki miedzi, zwłaszcza siarczan, są stosowane jako: fungicydy, pestycydy, algicydy oraz dodatki paszowe dla zwierząt i składniki nawozów sztucznych. Miedź jest także głównym składnikiem wielu amalgamatów stosowanych w stomatologii (IPCS 1998).

Narażenie na miedź jest wynikiem jej obecności w źródłach naturalnych i antropogennych. Średnia globalna emisja roczna miedzi z niektórych źródeł naturalnych wynosi: pyły przenoszone przez wiatry – $0,9 \div 15$ tys. ton, pożary lasów – $0,1 \div 7,5$ tys. ton, cząstki wulkaniczne – $0,9 \div 10$ tys. ton, przemiany biogenne – $0,1 \div 6,4$ tys. ton i rozpylanie wody morskiej – $0,2 \div 6,9$ tys. ton (Nriagu 1989).

Średnie stężenia miedzi w powietrzu atmosferycznym na terenach wiejskich są bardzo małe i wynoszą $5 \div 50 \text{ ng/m}^3$, podczas gdy na obszarach miejskich sięgają $30 \div 200 \text{ ng/m}^3$ (IPCS 1998).

Miedź występuje w żywności pochodzenia roślinnego i zwierzęcego. Dzielne pobranie miedzi u dorosłych sięga $0,9 \div 2,2$ mg, podczas gdy u dzieci $0,6 \div 0,8$ mg ($0,07 \div 0,1 \text{ mg/kg m.c./dzień}$), (IPCS 1998). Ocenia się, że dziennie zapotrzebowanie miedzi przez osobę dorosłą wynosi $1,2$ mg u kobiet i $1,3$ mg u mężczyzn. Według innych źródeł wartości te mają wynosić $0,9$ mg Cu/dzień przy większym zapotrzebowaniu w okresie ciąży lub karmienia piersią ($1,0 \div 1,9$ mg/dzień), (Ellingren i in. 2007).

Narażenie zawodowe na miedź i jej związki występuje w różnych gałęziach przemysłu. Górnicy i hutnicy są narażeni na pyły skał zawierających miedź oraz pyły rud miedzi. Narażenia te mają charakter mieszany, ponieważ na ogół oprócz miedzi występują: nikiel, arsen i ditlenek krzemu. Narażenie na dymy miedzi występuje u wytapiaczy i odlewników podczas wytapiania i odlewania samej miedzi lub mosiądzu. Narażenie na pyły miedzi występuje również podczas spawania i cięcia metali oraz szlifowania i polerowania powierzchni miedzianych i mosiężnych (Gleason 1968; IPCS 1998).

U spawaczy miedzi wykonujących: spawanie, cięcie, żłobienie plazmowe lub spawanie elektrodą otulinową, średnie stężenia ważone dymów miedzi w strefie oddychania wynosiły: pył

całkowity $0,7 \div 7,6 \text{ mg/m}^3$ (średnia arytm. $3,1 \text{ mg/m}^3$, średnia geometr. $2,3 \text{ mg/m}^3$), frakcja respirabilna pyłu $0,3 \div 7,2 \text{ mg/m}^3$ (średnia arytm. $2,1 \text{ mg/m}^3$, średnia geometr. $1,2 \text{ mg/m}^3$). Średnie stężenie miedzi w pyłe całkowitym sięgało $0,47 \text{ mg/m}^3$ ($0,1 \div 0,91 \text{ mg/m}^3$), co odpowiadało wartości miedzi w dymie średnio 17%. W pyłe całkowitym 84% miedzi i 75% we frakcji respirabilnej występowało w postaci nierozpuszczalnej (Matczak 2000).

Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi w 2000 r. w Polsce 451 osób było narażonych na dymy tlenków miedzi i rozpuszczalne sole miedzi, a 58 osób było narażonych na pyły tlenków miedzi i nierozpuszczalne sole miedzi powyżej wartości NDS.

Według danych GIS w 2007 r. 415 osób było narażonych na dymy tlenków i sole rozpuszczalne miedzi powyżej wartości NDS ($0,1 \text{ mg/m}^3$), głównie przy produkcji metali i wyrobów z metali oraz 484 osoby były narażone na pyły tlenków i soli nierozpuszczalnych powyżej wartości NDS (1 mg/m^3) podczas produkcji metali, wyrobów z metali, metalowych wyrobów gotowych oraz w transporcie.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Narażenie na dymy miedzi u ludzi powoduje: podrażnienie górnych dróg oddechowych, wrażenie metalicznego lub słodkiego smaku w ustach oraz zespół objawów chorobowych określanych mianem „gorączki metalicznego dymu” (MFF, gorączka metaliczna), a w niektórych przypadkach odbarwienie skóry i włosów. Narażenie na dymy miedzi w zakresie stężeń $1 \div 3 \text{ mg/m}^3$ w procesie spawania miedzi przez krótki okres prowadziło do zmiany wrażeń smakowych, ale nie powodowało nudności, a gdy stężenia dymów miedzi wynosiły $0,02 \div 0,4 \text{ mg/m}^3$ nie zgłaszano żadnych dolegliwości (ACGIH 2009). Obserwacje pracowników zajmujących się spawaniem i rafinacją miedzi w Wielkiej Brytanii potwierdziły pogląd, że narażenie zawodowe na dymy miedzi o stężeniach do $0,4 \text{ mg/m}^3$ nie powoduje zmian chorobowych u osób narażonych (Luxon 1972).

Przyjęto powszechnie, że narażenie inhalacyjne na dymy i pyły miedzi powoduje „gorączkę metalicznego dymu” (MFF). Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że nie ma wystarczających dowodów na to, że narażenie zawodowe na pyły i dymy miedzi powoduje MFF (Borak i in. 2000; Blanc 1993; Hansen 1911; Koelsch 1923; Freiberg 1947; Schiotez 1949; Armstrong i in. 1983). Gorączka odlewników była bardzo rzadko opisywanym skutkiem narażenia, głównie na miedź w formie aerozolu tworzącego się podczas: spawania, termicznego przecinania i innych prac „na gorąco”. Przypuszczalnie ilość miedzi w postaci cząstek respirabilnych powstających w procesach przemysłowych jest niewystarczająca do zainicjowania tego procesu. Cohen i Powers (1994) wykazali, że narażenie na miedź w odlewni mosiądzu obejmuje przede wszystkim duże cząstki miedzi, które nie mogą być klasyfikowane jako dym. Na podstawie wyników badania pobranych próbek powietrza wykazano, że tylko 5% całkowitej miedzi to cząstki respirabilne (w przeciwieństwie do tlenku cynku, gdzie frakcja respirabilna stanowi 50%). Tylko 15% masy aerozolu stałego odpowiadało frakcji respirabilnej, natomiast pozostałe 85% zawierało cząstki o średnicy powyżej $10 \mu\text{m}$ (frakcja nierespirabilna).

Borak i in. (2000) dokonali przeglądu siedmiu publikacji z ostatnich lat na temat MFF i podobnego zespołu i doszli do wniosku, że brak jest wystarczającego dowodu na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między narażeniem na miedź i występowaniem tych zespołów chorobowych. Przyczyną tego jest brak udokumentowanej oceny wielkości narażenia, nietypowe dolegliwości i objawy chorobowe oraz brak zgodności między objawami chorobowymi i rodzajem wykonywanej pracy. Wiodącą pracą, wśród cytowanych publikacji, była praca Gleasona (1968),

która była uznawana przez 30 lat za podstawę ustalania limitów narażenia zawodowego na miedź. Z opisu klinicznego wynika, że początkowo u pracowników obserwowano wiele typowych objawów charakterystycznych dla MFF. U pracowników polerujących powierzchnie miedziane lub mosiężne wystąpiła gorączka metaliczna, gdy stężenia pyłów miedzi w powietrzu środowiska pracy wynosiły $0,30 \div 0,75 \text{ mg/m}^3$, a w strefie oddychania pracowników średnio $0,12 \text{ mg/m}^3$, co świadczyło, że pracownicy zdecydowanie przystosowywali się do istniejących warunków pracy. U badanych objawy chorobowe ustępowały, gdy zastosowano nowoczesną wentylację, która znacznie ograniczyła narażenie na miedź. Oprócz miedzi w powietrzu środowiska pracy występowały też inne metale, np. glin, dlatego uważa się, że badanie *Gleasona* nie może stanowić podstawy do wyrowadzenia normatywu higienicznego dla miedzi.

Trzy kolejne badania dotyczyły narażenia na mieszaniny metali. U dwudziestu sześciu pracowników, którzy cięli rury mosiężne, wystąpiły objawy gorączki metalicznej manifestujące się: podwyższoną temperaturą ciała, dreszczami, bólami głowy, dusznością i nudnościami. Objawy te pojawiały się najwcześniej po $7 \div 10 \text{ h}$ od rozpoczęcia narażenia i utrzymywały się od 7 do ponad 120 h po jego zakończeniu. W skład rur mosiężnych wchodziły: miedź (90%), nikiel (10%) i nieznaczne ilości cynku. Również i w tym przypadku nie dokonano oceny wielkości narażenia na miedź (*Armstrong* i in. 1983).

Opisano przypadek pracownika odlewni narażonego na dymy stopu miedzi, berylu i glinu, u którego wystąpiły: bóle głowy, kaszel, zadyszka, dreszcze i bóle w klatce piersiowej po 15 min od rozpoczęcia narażenia (*Hopper* 1978). Wielkość narażenia nie była oceniana.

W dwóch ostatnich raportach opisano narażenie na miedź o bardzo dużym stężeniu. W obu przypadkach nie opisano jednak objawów MFF związanych z narażeniem. Podano, że narażenie obejmowało cząstki pyłu miedzi o wymiarach powyżej $1 \mu\text{m}$ (*Freiberg* 1947; *Schiotz* 1949).

Po doustnym pobraniu krystalicznego siarczanu miedzi(II) w ilości 250 g przez 42-letniego mężczyznę w celach samobójczych już po 10 min od połknięcia obserwowano: ciężkie bóle brzucha w okolicy żołądka, wymioty oraz metaliczny smak w ustach. Wymioty utrzymywały się przez 10 h. W trzecim dniu ostrego zatrucia $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ doszło niemal do 100-krotnego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny oraz aktywności kinazy fosfokreatynowej (CPK) w surowicy krwi. Zmiany te cofnęły się w ciągu tygodnia w wyniku zastosowania terapii chelatowej. U pacjenta nie wystąpiły objawy hemolizy oraz zaburzenia czynności nerek wyrażone skąpomoczem. Stężenie miedzi w surowicy krwi wynosiło $1423 \mu\text{g/dl}$, gdy norma wynosi $100 \mu\text{g/dl}$ (*Jantsch* i in. 1984-1985).

U 65-letniej kobiety opisano kontaktowe uczulenie na miedź (potwierdzone dodatnim testem płatkowym na siarczan miedzi) spowodowane plombą dentystyczną z amalgamatem miedziowym (*Gerhardsson* i in. 2002).

W podsumowaniu można stwierdzić, że ostre zatrucie dymami i pyłami miedzi manifestuje się zaburzeniami ze strony układu oddechowego, natomiast zatrucie jonami miedzi(II) drogą pokarmową objawia się zaburzeniami czynnościowymi wątroby i przewodu pokarmowego.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

U ludzi obserwowano zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego w postaci: nudności, bólów brzucha, wymiotów i biegunki w warunkach powtarzanego pobierania miedzi z wodą do picia. U osób zamieszkałych w pobliżu kopalni miedzi występowały powtarzające się epizody dolegliwości żołądkowo-jelitowych po $5 \div 20 \text{ min}$ od porannego wypicia wody z kranu. Objawy te obserwowano przez okres 1,5 roku. Stężenie miedzi w wodzie wyrażone wartością mediany wynosiło $3,1 \text{ mg/l}$, podczas gdy pojedyncze stężenia maksymalne sięgały $7,8 \text{ mg/l}$. U innych osób, które piły wodę o medialnym stężeniu Cu $1,58$ lub $0,02 \text{ mg/l}$ nie występowały objawy toksycznego działania związku. Zmiana wody o mniejszym stężeniu miedzi doprowadziła do cofnięcia się objawów żołądkowo-jelitowych (*Spitalny* i in. 1984).

U trójki dzieci w wieku od roku do 2,5 lat obserwowano biegunki i spadek masy ciała w wyniku spożywania wody zawierającej $0,22 \div 1$ mg miedzi/l. Objawy te ustępowały po zmianie wody do picia na wodę zawierającą mniejsze stężenia miedzi (*Stenhammar 1979*).

W innych badaniach wykazano, że woda do picia o zawartości miedzi powyżej 1,3 mg/l może być przyczyną stosunkowo częstych biegunek, kurczów brzucha i nudności, zwłaszcza u niemowląt i małych dzieci oraz u osób dorosłych (*Knobeloch i in. 1994*).

Wynikiem przewlekłego narażenia na siarczan miedzi(II) obecny w mieszaninie Bordeaux, stosowanej do ochrony winorośli przed mączniakiem było tzw. „płuco opryskiwaczy winnic” (ang. *vineyard sprayer's lung*), (*Pimental, Marques 1969; Stark 1981*). U narażonych obserwowano: duszność, osłabienie, brak łaknienia, spadek masy ciała, zaciemnienia płuc w obrazie radiologicznym oraz obecność miedzi w tkance płucnej. W miejscach cofającego się zaciemnienia płuc pojawiało się zwapnienie. U osób narażonych na mieszaninę Bordeaux przez $3 \div 15$ lat obserwowano również ziarniniaki wątroby zawierające miedź (*Pimental, Menezes 1975*).

U $75 \div 100$ pracowników narażonych na pyły miedzi w badaniu radiologicznym klatki piersiowej wykazano liniowe zwłóknienie płuc, a w niektórych przypadkach guzkowatość. W pierwszym roku pracy robotnicy byli narażeni na miedź o stężeniu 434 mg/m^3 , a w trzech następnych latach narażenie to zmniejszyło się do 111 mg/m^3 (*Suciu i in. 1981*). U sześciu pracowników, spośród jedenastu narażonych na: pyły zasadowego azotanu miedzi(II), krzemianu miedzi(II) i tlenku miedzi(II), przy czym brak danych dotyczących wielkości narażenia, obserwowano zwiększone unaczynienie śluzówki nosa przez powierzchniowe naczynia krwionośne (*Askergren, Mellgren 1975*).

Na podstawie przytoczonych danych z piśmiennictwa należy sądzić, że symptomatologia przewlekłego zatrucia miedzią zależy od drogi narażenia na ten metal. W przypadku narażenia *per os* dominują objawy ze strony układu trawiennego, natomiast w wyniku narażenia drogą oddechową przeważają zmiany i zaburzenia czynnościowe płuc i wątroby.

Badania epidemiologiczne

Dotychczas przeprowadzono kilka badań epidemiologicznych, w których próbowano wykazać negatywne skutki zdrowotne narażenia ludzi na miedź (tab. 4.).

Tabela 4.

Badania epidemiologiczne nad zdrowotnymi skutkami narażenia na miedź

Rodzaj badania	Liczebność kohorty, czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Prospektywne	3550 mężczyzn narażonych na miedź w latach 1946 ÷ 1975 przez co najmniej 12 miesięcy	zwiększona umieralność na choroby naczyń mózgowych (SMR = 183), na nowotwory złośliwe ogółem (SMR = 130) oraz nowotwory układu trawiennego i otrzewnej (SMR = 127)	<i>Logue i in. 1982</i>
Kliniczno-kontrolne	144 mężczyzn i kobiet w wieku 50 lat (grupa badana) oraz 464 osoby (grupa kontrolna)	u narażonych ponad 20 lat na samą miedź wykazano zwiększone ryzyko choroby Parkinsona (OR = 2,49; 95% CI: 1,06 ÷ 5,89)	<i>Gorell i in. 1999</i>
Badanie przekrojowe	58 mężczyzn narażonych na miedź oraz 33 osoby bez narażenia	podwyższone stężenia cholesterolu całkow., LDL-C, apoproteiny AI i B, obniżony poziom HDL-C oraz	<i>Adam i in. 2001</i>

cd. tab. 4.

Rodzaj badania	Liczebność kohorty, czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
		dodatnia korelacja między stężeniem miedzi i LDL-C w surowicy krwi u osób narażonych	

Objaśnienia:

- SMR = standaryzowany wskaźnik umieralności – OR = iloraz szans
- CI = przedział ufności
- LDL-C = cholesterol lipoprotein małej gęstości
- HDL-C = cholesterol lipoprotein dużej gęstości.

W kohorcie 3550 mężczyzn zatrudnionych przez co najmniej 12 miesięcy w rafinerii miedzi w latach 1946 ÷ 1975 umieralność ogólna (z wszystkich przyczyn) nie różniła się od umieralności w populacji generalnej (SMR = 97), natomiast umieralność specyficzna na choroby naczyń mózgowych i z powodu nowotworów złośliwych ogółem oraz nowotworów układu trawiennego i otrzewnej była znamienne większa. Ograniczeniem tego badania był brak analizy czynników zakłócających, a zwłaszcza palenia tytoniu (*Logue i in.* 1982).

W badaniu kliniczno-kontrolnym 50-letnich mężczyzn i kobiet (144 osoby – grupa badana i 464 osoby – grupa kontrolna) pracujących od 18 roku życia przez co najmniej 6 miesięcy w narażeniu na miedź wykazano zwiększone ryzyko choroby Parkinsona (OR = 2,49; 95% CI: 1,06 ÷ 5,89) tylko u osób, które były narażone ponad 20 lat (*Goreli i in.* 1999).

W badaniu przekrojowym grupy 58 mężczyzn zatrudnionych w miedziowym przemyśle przetwórczym i 33 osób z grupy kontrolnej oceniono wskaźniki choroby wieńcowej serca. U osób narażonych na miedź wykazano podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, apoprotein Apo AI i Apo B oraz obniżony poziom HDL-C w surowicy krwi. Stężenie miedzi w surowicy krwi dodatnio korelowało ze stężeniem LDL-C (*Adam i in.* 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Ostra toksyczność związków miedzi u zwierząt laboratoryjnych po podaniu do żołądka jest stosunkowo słabo zaznaczona (tab. 5.). Zgodnie z kryteriami ostrej toksyczności związki te można zakwalifikować do substancji szkodliwych, dla których wartości LD_{50} *per os* u szczurów mieszczą się w zakresie 200 ÷ 2000 mg/kg m.c.

U królików ostra toksyczność wodorotlenku miedzi(II) podawanego drogą oddechową (wyrażona wartością LC_{50}) wynosiła powyżej 1303 mg Cu/m³ (*A word...* 1994).

Świnki morskie narażano drogą oddechową na respirabilną frakcję aerozolu tlenku miedzi(II) o stężeniu 1,6 mg/m³ (1,3 mg Cu/m³; mediana średnicy cząstek około 0,03 μm) przez 60 min. Podczas narażenia i po 60 min po jego zakończenia u zwierząt stwierdzono statystycznie znamienne spadki: objętości oddechowej (TV), objętości minutowej (MV) i podatności płuc (LC) (*Chen i in.* 1991).

Samce szczurów Wistar otrzymywały dotchawczo roztwory wodne siarczanu miedzi(II) jednorazowo w dawce 20 μg Cu/szczura i były zabijane po: 0,5; 3 lub 12 h oraz po 1 dniu i po: 2, 3 i 7 dniach. W innych grupach zwierzęta otrzymujące w taki sam sposób siarczan miedzi w dawkach: 0; 2,5; 5; 10; 30 lub 50 μg Cu/szczura zabijano po 2 dniach. W płucach szczurów stwierdzono zależny od dawki wzrost aktywności ceruloplazminy (CP) i dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) oraz stężenia metalotioneiny (MT). Ponadto obserwowano, zależny od wielkości dawki i czasu, wzrost liczby makrofagów i komórek z wielokształtnymi jądrami (PMN) oraz

wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i β -glukuronidazy w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych. Wartość LOAEL wynosiła 5 μg Cu/szczura (Hirano i in. 1990).

W podobnym doświadczeniu oceniono działanie tlenku miedzi(II) podanego jednorazowo dotchawczo w postaci zawiesiny. Podobnie jak w poprzednim doświadczeniu, również i w tym przypadku stwierdzono odpowiedź zapalną układu oddechowego (Hirano i in. 1993).

Tabela 5.

Medialne dawki śmiertelne dla zwierząt po podaniu związków miedzi *per os*

Związki miedzi	Gatunek zwierząt	LD ₅₀ , mg/kg m.c.	W przeliczeniu na miedź, mg/kg m.c.	Piśmiennictwo
Azotan miedzi(II), trihydrat	szczur	940	247	Smyth i in. 1969
Chlorek miedzi(II)	szczur	140	66	Lehman 1951
Octan miedzi(II), monohydrat	szczur	710	226	Smyth i in. 1969
Siarczan miedzi(II), pentahydrat	szczur	960	244	Smyth i in. 1969
Węglan miedzi(II)	szczur	159	82	Lehman 1951
Zasadowy węglan miedzi(II)	szczur ♂ szczur ♀	1350 1495	388 430	Hasegawa i in. 1989
Tlenek miedzi(I)	szczur	470	417	Smyth i in. 1969
Tlenochlorek miedzi(II)	szczur	700 ÷ 800	417 ÷ 476	A word... 1994

Przytoczone dane wskazują, że związki miedzi pobierane drogą oddechową działały toksycznie na płuca zwierząt, co manifestowało się zmianami spirometrycznymi oraz biochemicznymi i morfologicznymi, które świadczyły o występowaniu stanów zapalnych w płucach.

Toksyczność przewlekła

Toksyczność związków miedzi w warunkach narażenia powtarzanego zwierząt była przedmiotem kilku badań (tab. 6.). Wyniki tych badań wskazują, że miedź działa hepatotoksycznie i nefrotoksycznie oraz indukuje niedokrwistość, wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego i zmiany proliferacyjne w przedzłożądku.

Tabela 6.

Toksyczność związków miedzi w badaniach na zwierzętach doświadczalnych w warunkach narażenia powtarzanego

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Przebieg doświadczenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury F344/N po 10 samców i 10 samic w grupie	siarczan miedzi(II) pentahydrat podawano w paszy w dawce: 0; 500; 1000; 2000; 4000 lub 8000 mg/kg paszy przez 13 tyg. Oszacowane pobranie miedzi wynosiło: 0; 8; 17; 34; 67 lub 138 mg Cu/kg m.c./dzień. W 5., 21. i	zahamowanie przyrostu masy ciała u samców po dawce 4000 mg/kg i u obu płci po dawce 8000 mg/kg łącznie ze spadkiem spożycia paszy; rozrost i nadmierne rogowacenie nabłonka przedzłożądka począwszy od dawki	Hébert i in. 1993

cd. tab. 6.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Przebieg doświadczenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1, 10 samców i 10 samic w grupie	<p>93. dniu wykonano badania hematologiczne i biochemiczne krwi, a w 19. i 93. dniu badania moczu; po dawce 8000 mg/kg wykonano badania histologiczne wątroby, nerek i przedłożadka</p> <p>w paszy podawano siarczan miedzi(II) pentahydrat o stężeniach: 0; 1000; 2000; 4000; 8000 lub 16 000 mg/kg paszy przez 13 tyg. Pobranie Cu wynosiło: 0; 44; 97; 187; 398 lub 815 mg/kg m.c./dzień u samców oraz: 0; 52; 126; 267; 536 lub 1058 mg Cu/kg m.c./dzień u samic; wykonano badania histologiczne przedłożadka, wątroby i nerek</p>	<p>2000 mg/kg; zmiany zapalne w wątrobie u 1/10 samców po dawce 2000 mg/kg, u 6/10 samic po dawce 4000 mg/kg i u wszystkich szczurów po dawce 8000 mg/kg. W nerkach krople białkowe w cytoplazmie komórek nabłonkowych po dawkach 4000 i 8000 mg/kg; powiększenie jąder i zwyrodnienie komórek nabłonka kanalikowego po dawce 8000 mg/kg; spadek stężenia żelaza w śledzionie i niedokrwistość mikrocytowa począwszy od dawki 2000 mg/kg w 21. i 93. dniu doświadczenia; wzrost aktywności ALT, SDH i 5'-NT w surowicy oraz NAG w moczu począwszy od dawki 2000 mg/kg; wartość NOAEL = 17 mg Cu/kg m.c./dzień.</p> <p>spadek przyrostu masy ciała zależny od wielkości stężenia związku u obu płci, począwszy od dawek 2000 i 4000 mg/kg odpowiednio u samców i samic; makroskopowe i mikroskopowe zmiany w przedłożadku (rozrost i nadmierne rogowacenie nabłonka począwszy od dawki 4000 mg/kg); wartość NOAEL = 44 i 126 mg/kg m.c./dzień odpowiednio u samców i samic</p>	<p><i>Hébert i in.</i> 1993</p>
Szczury Wistar odstawione od matek, 16 samców w grupie	<p>szczury karmiono paszą zawierającą 0 lub 3000 mg CuSO₄/kg przez 15 tyg. (pobranie miedzi 270 mg/kg m.c./dzień, zabijano po cztery szczury w grupie, pobierano wątroby do badań, a pozostałe karmiono paszą zawierającą badany związek o stężeniu 6000 mg/kg przez następne 3 tyg.</p>	<p>w wątrobie po 2 i 5 tyg. suplementacji miedzią widoczna odpowiednio ogniskowa martwica i zmiany zapalne lub rozsiana i rozległa martwica; po 15 tyg. suplementacji objawy regeneracji mięszu wątrobowego; po dawce 6000 mg/kg utrzymująca się martwica i przewlekłe zapalenie wątroby; ujemna korelacja między masą ciała i stężeniem miedzi w wątrobie</p>	<p><i>Haywood, Loughran</i> 1985</p>

cd. tab. 6.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Przebieg doświadczenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury samce odstawione od matek, 36 zwierząt w grupie	szczury karmiono paszą zawierającą 0 lub 2000 mg CuSO ₄ /kg (dawka pobrana 100 mg/kg m.c./dzień) przez 1, 2, 3, 6, 9 i 15 tyg.	w wątrobie zmiany zapalne, rozległa martwica i przerost przewodów żółciowych w 3. i 6. tyg.; w 9. i 15. tyg. wyraźna regeneracja hepatocytów, chociaż widoczne zwłóknienie i słabo zaznaczony przerost przewodów żółciowych; w nerkach kwasochłonne krople białkowe w cytoplazmie komórek proksymalnych kanalików krętych i łuszczenie się tych komórek do światła kanalikowego w 3. i 6. tyg.; całkowita regeneracja w 15. tyg.	<i>Haywood</i> 1980
Szczury Wistar samce normotoniczne lub szczury z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (SHR), 10 zwierząt w grupie	szczury karmiono paszą zawierającą 18 lub 100 mg węgla miedzi (II)/kg (pobranie miedzi odpowiednio: 1,7 i 9,6 mg/kg m.c./dzień) przez 15 tyg; pomiar ciśnienia tętniczego krwi 3 razy/tydz.	u szczurów otrzymujących większą dawkę miedzi stwierdzono wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze szczurami po mniejszej dawce i z SHR; stężenie hemoglobiny u tych szczurów było również podwyższone przy niezmiennych stężeniach cholesterolu całk., triglicerydów i glukozy we krwi	<i>Liu, Medeiros</i> 1986

Szczury F344/N w grupach liczących po 10 samców i 10 samic otrzymywały z paszą siarczan miedzi(II) (pentahydrat) o stężeniach: 0; 500; 1000; 2000; 4000 lub 8000 mg/kg paszy codziennie przez 13 tygodni. Oszacowane pobranie miedzi wynosiło: 0; 8; 17; 34; 67 lub 138 mg/kg m.c./dzień. W 5. i 21. dniu doświadczenia i po jego zakończeniu wykonano badania hematologiczne i biochemiczne krwi, a w 19. dniu i na końcu doświadczenia – badanie moczu. Po zakończeniu doświadczenia wykonano badania histologiczne żołądka, wątroby i nerek u szczurów otrzymujących siarczan miedzi o stężeniu 8000 mg/kg paszy.

Wszystkie szczury przeżyły doświadczenie. U samców otrzymujących siarczan miedzi o stężeniu 4000 mg/kg w paszy oraz u obu płci po narażeniu na związek o stężeniu 8000 mg/kg wystąpił spadek masy ciała oraz spożycia paszy. W grupach otrzymujących siarczan miedzi o stężeniach 2000 mg/kg i większych obserwowano rozrost i rogowacenie nabłonka przedżołądka oraz zmiany zapalne w wątrobie u 1/10 samców, 6/10 samic oraz u wszystkich samców i samic po narażeniu na siarczan miedzi o stężeniach odpowiednio: 2000; 4000 lub 8000 mg/kg. U zwierząt otrzymujących siarczan miedzi o stężeniach 4000 lub 8000 mg/kg w nerkach występowały krople białkowe w cytoplazmie komórek nabłonka kanalikowego oraz powiększenie jąder komórkowych i zwyrodnienie komórek tego nabłonka po narażeniu na związek o stężeniu 8000 mg/kg. W 21. dniu doświadczenia i po jego zakończeniu obserwowano spadek stężenia żelaza w śledzionie, niedokrwistość mikrocytową, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), dehydrogenazy sorbitolowej (SDH) i 5'-nukleotyduazy (5'-NT) oraz wzrost stężenia azotu mocznikowego i spadek stężenia białka całkowitego i albumin w surowicy krwi. W moczu obserwowano wzrost

aktywności *N*-acetylo- β -glukozaminidazy (NAG) i aminotransferazy asparaginowej (AST). Większość zmian biochemicznych w surowicy i moczu występowała zarówno u samców, jak i samic, począwszy od dawki 2000 mg siarczanu miedzi/kg. Wartość NOAEL dla miedzi u szczurów określono na poziomie 17 mg/kg m.c./dzień (Hébert i in. 1993).

Myszy B6C3F1 po 10 samców i 10 samic w grupie otrzymywały w paszy siarczan miedzi(II) o stężeniach: 0; 1000; 2000; 4000; 8000 lub 16 000 mg/kg codziennie przez 13 tygodni. Pobranie miedzi u samców wynosiło odpowiednio: 0; 44; 97; 187; 398 lub 815 mg/kg m.c./dzień, podczas gdy u samic odpowiednio: 0; 52; 126; 267; 536 lub 1058 mg/kg m.c./dzień. Stwierdzono zahamowanie przyrostu masy ciała w zależności od wielkości stężenia miedzi w paszy, począwszy od dawki 2000 (samce) i 4000 mg/kg (samice). Obserwowano ponadto rozrost i rogowacenie nabłonka przedzołądka w grupach myszy otrzymujących siarczan miedzi o stężeniach 4000 mg/kg i większych. Wartości NOAEL oszacowano na poziomie 44 i 26 mg/kg/dzień odpowiednio u samców i samic (Hébert 1993). Dane te wskazują, że myszy B6C3F1 są mniej wrażliwe na toksyczne działanie miedzi niż szczury F344/N.

Szczury Wistar, samce odstawione od matek (po 16 zwierząt w grupie), karmiono paszą zawierającą 0 lub 3000 mg siarczanu miedzi(II)/kg paszy przez 15 tygodni. Pobranie miedzi wynosiło 270 mg/kg m.c./dzień. W 15. tygodniu doświadczenia zabito po 4 szczury w każdej grupie w celu oceny zmian w wątrobie. Pozostałe szczury karmiono paszą zawierającą badany związek o stężeniu 6000 mg/kg przez kolejne 3 tygodnie. W wątrobie szczurów otrzymujących siarczan miedzi o stężeniu 3000 mg/kg przez 2 i 5 tygodni obserwowano odpowiednio ogniskową martwicę hepatocytów, zmiany zapalne lub rozsianą i rozległą martwicę. Po 15 tygodniach doświadczenia wystąpiły wyraźne objawy regeneracji mięszu wątrobowego. U szczurów otrzymujących siarczan miedzi o stężeniu 6000 mg/kg paszy martwica hepatocytów i przewlekłe zapalenie wątroby utrzymywały się nadal, natomiast brak było objawów regeneracji mięszu wątrobowego. Ponadto wykazano ujemną korelację między stężeniem miedzi w wątrobie i masą ciała (Haywood, Loughran 1985).

W innym doświadczeniu samcom szczurów (nie podano informacji o szczepie) odstawionym od matek (36 zwierząt) podawano paszę zawierającą siarczan miedzi o stężeniu 0 lub 2000 mg/kg (pobrana dawka miedzi 100 mg/kg m.c./dzień) przez: 1 tydzień, 2 i 3 tygodnie oraz 6, 9 i 15 tygodni. Już w 3. i 6. tygodniu doświadczenia wystąpiły zmiany zapalne w wątrobie, rozległa martwica komórek mięszowych oraz przerost przewodów żółciowych. W 9. i 15. tygodniu doświadczenia obserwowano wyraźną regenerację mięszu wątrobowego oprócz niewielkiego zwłóknienia i słabo zaznaczonego przerostu przewodów żółciowych. W nerkach zwracały uwagę kwasochłonne krople białkowe w cytoplazmie komórek nabłonkowych proksymalnych kanalików krętych i łuszczenie się tych komórek do światła kanalikowego. Zmiany te występowały w 3. i 6. tygodniu narażenia, natomiast całkowicie cofały się w 15. tygodniu (Haywood 1980).

Wyniki obu prac wskazują, że zmiany patologiczne w wątrobie i nerkach zwierząt indukowane przez miedź zależały od wielkości i czasu trwania narażenia. Przy niższych poziomach narażenia obserwowane zmiany miały przebieg dwufazowy, tj. obejmowały fazę wyraźnych zmian patologicznych oraz fazę adaptacyjną, w której dochodziło do cofania się tych zmian pomimo trwającego narażenia. Po narażeniu zwierząt na miedź o większych stężeniach (6000 mg/kg paszy) występowała tylko faza toksycznego uszkodzenia, natomiast brak było fazy adaptacyjnej.

Samce szczurów Wistar i szczurów z samoistnym naciśnieniem tętniczym (SHR), po 10 zwierząt w grupach, karmiono paszą zawierającą 19 lub 100 mg węglanu miedzi (II)/kg paszy. Pobranie miedzi wynosiło odpowiednio 1,7 i 9,6 mg/kg m.c./dzień, podczas gdy narażenie trwało 15 tygodni. U szczurów otrzymujących większą dawkę miedzi obserwowano podwyższone ciśnienie tętnicze skurczowe w porównaniu z grupą szczurów otrzymujących mniejszą dawkę tego pierwiastka (grupa kontrolna) lub ze szczurami z SHR (grupa referencyjna), (Liu, Medeiros 1986).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Badania nad genotoksycznością związków miedzi nie były powszechnie prowadzone. Siarczan miedzi(II) nie indukował mutacji punktowych u *Salmonella* Typhimurium T98, T100 i T102 w obecności i bez udziału układu aktywowującego (Marzin, Phi 1985). Brak aktywności mutagennej tego związku obserwowano w przypadku *Escherichia coli* PQ37 w teście SOS Chromotest (Olivier, Marzin 1987), *Bacillus subtilis* H17 i M45 (Matsui 1980) oraz w testach oporności na penicylinę i streptomycynę *Micrococcus aureus* FDA209 (Clark 1953).

Siarczan miedzi(II) w zakresie stężeń $7,9 \div 8,5$ $\mu\text{mol/l}$ indukował nieplanową syntezę DNA w hepatocytach szczura po 20 h inkubacji w warunkach in vitro (Denizeau, Marion 1989).

U myszy, jednorazowe, dootrzewnowe podanie $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ w dawkach $0,28 \div 1,7$ mg Cu/kg m.c. indukowało zależny od dawki wzrost częstości aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego po 6 h od podania (Agarwal i in. 1990). Klastogenna aktywność siarczanu miedzi(II) nie została potwierdzona w teście mikrojądrowym u myszy otrzymujących ten związek w jednorazowych dawkach: 1,7; 3,4 lub 5,1 mg Cu/kg m.c. (Tinwell, Ashby 1990).

Również chlorek miedzi(II) nie działał mutagenie u *Salmonella* Typhimurium TA98, TA102, TA1535 i TA1537 w obecności i bez udziału układu aktywowującego (Wong 1988), a także chlorki miedzi(I i II) nie były aktywne mutagenie u *Bacillus subtilis* H17 i M45 (Kanematsu i in. 1980).

Azotan miedzi(II) o zakresie stężeń $0,01 \div 0,1$ mmol/l indukował zależne od dawki mutacje (oporność na 8-azoguaninę) w komórkach V79 chomika chińskiego, a w zakresie stężeń $0,01 \div 0,5$ mmol/l – wymiany chromatyd siostrzanych w tych komórkach (Sideris i in. 1988).

Przytoczone dane z piśmiennictwa wskazują, że związki miedzi nie działają mutagenie w testach bakteryjnych, natomiast mogą działać mutagenie na komórki ssaków oraz mogą wywierać działanie klastogenne (czynnik wywołujący złamanie chromosomów, mogący spowodować przemieszczenie się jego części w obrębie tego samego chromosomu i dołączenie tej części do innego chromosomu lub nawet jej utratę).

Działanie rakotwórcze

Rakotwórcze działanie miedzi u ludzi i zwierząt doświadczalnych było przedmiotem kilku badań. W kohorcie liczącej 7088 górników rud miedzi umieralność ogólna w latach 1969-1988 była podwyższona (SMR = 149; 95% CI: $139 \div 160$). Również umieralność na nowotwory złośliwe ogółem (SMR = 123; 95% CI: $109 \div 139$) oraz na nowotwory złośliwe żołądka (SMR = 131; 95% CI: $105 \div 161$) i nowotwory złośliwe płuc (SMR = 147; 95% CI: $112 \div 189$) była znamienne większa niż w populacji generalnej. Ryzyko zgonu z powodu nowotworów złośliwych płuc rosło z czasem trwania narażenia na miedź. U górników zatrudnionych pod ziemią i u „wiertaczy” ryzyko to wyrażone wartością SMR wynosiło odpowiednio 173 i 193. Wartości te były istotne statystycznie. Wyniki te wskazują, że narażenie na pyły miedzi zwiększa ryzyko umieralności na nowotwory złośliwe płuc. U górników tych bowiem największe ryzyko zdrowotne było związane z pylicą krzemową (SMR = 1198; 95% CI: $994 \div 1432$), (Chen i in. 1993), która sprzyja rozwojowi nowotworów złośliwych płuc.

Prospektywne badanie epidemiologiczne populacji generalnej liczącej 10 532 osób w wieku 5 i więcej lat przeprowadzono w okresie $6 \div 9$ lat. Badaną grupę podzielono na 5 podgrup (kwintyle) na podstawie stężenia miedzi w surowicy krwi. Stężenia miedzi w surowicy 64 osób zmar-

łych na nowotwory złośliwe i 62 zmarłych na choroby sercowo-naczyniowe porównano z odpowiednio dobraną grupą kontrolną pod względem płci, wieku i palenia tytoniu. Średnie poziomy miedzi w surowicy osób zmarłych na nowotwory złośliwe (1,33 mg/l) nie różniły się znamienne od stężenia tego pierwiastka w grupie kontrolnej (1,25 mg/l). U osób z najwyższym kwintylem poziomu miedzi w surowicy ($> 1,43$ mg/l) względne ryzyko zgonu na nowotwory złośliwe standaryzowane na różne czynniki wynosiło 3,7 (95% CI: 1,5 ÷ 9,1) w porównaniu z ryzykiem względnym zgonu u osób, u których stężenie miedzi wynosiło 1,05 ÷ 1,43 mg/l (połączone kwintyle 2 ÷ 4). U osób z najniższym kwintylem stężenia miedzi w surowicy ($< 1,05$ mg/l) standaryzowane względne ryzyko zgonu na nowotwory złośliwe wynosiło 1,8 (95% CI: 0,7 ÷ 4,7) w porównaniu z osobami, u których stężenie miedzi w surowicy było w zakresie 1,05 ÷ 1,43 mg/l (Kok i in. 1988).

Na podstawie wyników badań kliniczno-kontrolnych wykazano, że pobranie miedzi i jej stężenia w surowicy u chorych na nowotwory złośliwe przełyku (Prasad i in. 1992) i raka piersi (Cavallo i in. 1991; Overvad i in. 1993) nie różniły się znamienne w stosunku do odpowiednich grup kontrolnych.

Ponadto oceniano rolę miedzi w chemicznej kancerogenezie indukowanej przez znane czynniki rakotwórcze. Szczury Sprague-Dawley (50 lub 58 samców) otrzymywały dietę z niedoborem miedzi (1 mg Cu/kg paszy; pobranie miedzi 0,05 mg/kg m.c./dzień) lub z nadmiarem (800 mg Cu/kg paszy; pobranie miedzi 40 mg/kg m.c./dzień) przez 9 miesięcy. Każdą z tych grup podzielono na trzy podgrupy. Jedną traktowano jak grupę kontrolną, natomiast dwie pozostałe jak grupy badane, w których podawano znane kancerogeny – aminofluoren (AAF) w paszy lub dimetylonitrozoaminę (DMN) w wodzie do picia. U 57% szczurów (17/30) z niedoborem miedzi otrzymujących DMN stwierdzono nowotwory nerek, natomiast brak było tego rodzaju nowotworów (0/29) u zwierząt pozostających na diecie z nadmiarem miedzi i narażonych na ten kancerogen. W przypadku narażenia na AAF nie obserwowano u zwierząt nowotworów nerek, natomiast stwierdzono nowotwory pozawątrobowe, które występowały u 11/27 szczurów z niedoborem miedzi i u 5/30 szczurów otrzymujących dietę z nadmiarem miedzi (Carlton, Price 1973).

Wyniki tych badań zostały potwierdzone przez Greena i in. (1987), którzy szczurom Sprague-Dawley (po 10 szczurów w grupie) pozostającym na diecie z normalną (25 mg/kg), małą (0,6 mg/kg) i dużą (100 mg/kg) zawartością miedzi podawali podskórnie dimetylohydrazynę (DMH) w dawce 20 mg/kg m.c. przez 16 tygodni. U szczurów otrzymujących dietę o małej zawartości miedzi wystąpił istotny wzrost liczby nowotworów okrężnicy ($3,14 \pm 0,39$ nowotworów/cm) w porównaniu z pozostałymi grupami zwierząt ($0,75 \pm 0,08$ nowotworów/cm). Wyniki obu prac wskazują na rolę miedzi w diecie jako czynnika przeciwnowotworowego.

Miedź i jej związki nie zostały sklasyfikowane pod względem działania rakotwórczego.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Wpływ związków miedzi na ontogenetyczny rozwój organizmów był przedmiotem kilku badań (tab. 7.).

Siarczan miedzi(II) nie działał gonadotoksycznie na samce i samice myszy B6C3F1 i szczurów F344/N (Hébert i in. 1993). Octan miedzi(II) wywierał działanie embriotoksyczne i hamował proces kostnienia u płodów szczurów Wistar (Haddad i in. 1991). Siarczan miedzi(II) działał fetotoksycznie i teratogenie na myszy C57BL i DBA (Lecyk 1980) oraz wykazywał działanie toksyczne w okresie pourodzeniowym u nerek (Aulerich i in. 1982).

Tabela 7.

Wpływ związków miedzi na ontogenezę zwierząt doświadczalnych

Gatunek, liczba, płeć zwierząt	Warunki doświadczenia	Wyniki badań	Piśmiennictwo
Myszy B6C3F1, grupy liczące po 10 samców i 10 samic	uwodniony siarczan miedzi (II) podawano w paszy (0; 1000; 4000 lub 8000 mg/kg; pobrane dawki Cu: 0; 44; 187 lub 398 mg/kg m.c./dz. u samic) przez 92 dni; oceniono morfologię nasienia i cytologię pochwy	brak zmian masy jąder i najądrzy oraz liczby spermatyd i ruchliwości plemników; niezmienną długość cyklu estralnego u samic	<i>Hébert i in.</i> 1993
Myszy C57BL i DBA, grupy 7 ÷ 22 samic oraz samce	samce i samice otrzymywały: 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3 lub 4 g uwodnionego siarcznanu miedzi(II)/kg paszy (pobrane dawki Cu: 0; 27; 53; 80; 106; 159 lub 213 mg/kg m.c./dz.) przez 30 dni; samice narażano na Cu przez 19 dni ciąży	w grupach ≥ 80 mg Cu/kg m.c./dz. zmniejszona liczba potomstwa w miocie, mniejsza liczba żywych noworodków i zmniejszona ich masa ciała; ≥ 159 mg Cu/kg m.c. zmiany teratogenne (wodogłowie, przepuklina mózgowa, nieprawidłowe żebra i kręgi); NOAEL = 53 mg/kg m.c./dz.	<i>Lecyk</i> 1980
Myszy C3H/HeN i C3H/HeJ, samice	myszy pojono wodą zawierającą 0 lub 6 mg siarcznanu miedzi (II)/l (pobranie Cu: 1,6 mg/kg m.c./dz.) od 13. dnia ciąży do porodu, a następnie 50% samic otrzymywało roztwór tego związku do picia (5 mg/l, pobranie Cu: 1,3 mg/kg m.c./dz.) w okresie laktacji	brak danych nt. liczebności potomstwa i zmian patologicznych; brak zmian masy ciała oraz masy mózgu, wątroby i nerek u noworodków w 24 h po urodzeniu; w 7. ÷ 13. dniu po urodzeniu spadek masy ciała osesków, a w 13. dniu spadek zawartości białka w mózgu, wątrobie i nerkach; wzrost aktywności SOD i oksydazy cytochromowej w mózgu i wątrobie	<i>Kasama, Tanaka</i> 1988
Szczury F344/N, grupy po 10 samców i 10 samic	siarczan miedzi(II) podawano w paszy o stężeniach: 0; 500; 2000 lub 4000 mg/kg (pobranie Cu: 0; 8; 34 lub 67 mg/kg m.c./dz.) przez 92 dni	u samców brak zmian masy jąder i najądrzy, liczby spermatyd i ruchliwości plemników; u samic brak zmian w długości cyklu astralnego	<i>Hébert i in.</i> 1993
Szczury Holtzman, grupy po 10 samców	szczury otrzymywały 0 lub 2600 mg octanu miedzi(II)/kg paszy (pobranie Cu: 45 mg/kg m.c./dz.) przez 21 tyg.; kontrolna dieta zawierała 18 mg Cu/kg paszy (pobranie Cu: 1 mg/kg m.c./dz.)	wzrost względnej masy jąder w grupie narażonej na Cu w 21. tyg. doświadczenia	<i>Llewellyn i in.</i> 1985
Szczury Wistar, łącznie 27 samic	wzrastające stężenia octanu miedzi(II) w wodzie do picia (do 0,185%) pobranie Cu: do około 65 mg/kg m.c./dz. podawano przez 7 tyg. przed kojarzeniem i podczas ciąży; samice zabijano 11,5 i 21,5 dnia ciąży oraz po porodzie	brak objawów toksyczności miedzi u samic; liczba potomstwa i masa płodów w 21,5 dniu ciąży bez zmian; zahamowanie procesu kostnienia u płodów, a u noworodków w 3 punktach (kręgi szyjne, ogonowe, paliczki kończyn tylnych); w 11,5 dniu ciąży zmniejszona średnica woreczka żółtkowego, długości ciemieniowo-pośladkowej zarodków i średniej liczby somitów	<i>Haddad i in.</i> 1991

cd. tab. 7.

Gatunek, liczba, płeć zwierząt	Warunki doświadczenia	Wyniki badań	Piśmiennictwo
Norki, 4 samce i 12 samic w grupach	samce i samice otrzymywały siarczan miedzi(II) z paszą (0; 25; 50; 100 lub 200 mg/kg; pobranie Cu: 0; 3; 6; 12 lub 24/kg m.c./dz.) przez 9 mies. przed kojarzeniem i przez 3 mies. po kojarzeniu	brak objawów działania toksycznego miedzi u dorosłych norek; w okresie do 4 tyg. po urodzeniu zwiększona śmiertelność potomstwa w grupach 100 i 200 mg Cu/kg paszy (odpowiednio 38% i 32%, w grupie kontrolnej 12%); zmniejszona masa potomstwa w grupach narażonych na Cu	<i>Aulerich i in.</i> 1982

Zamieszczone w tabeli 7. dane wskazują, że miedź i jej związki nieorganiczne wywierają działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Wyniki badań radioizotopowych wskazują, że miedź wchłania się w jelicie cienkim oraz w niewielkich ilościach w żołądku (*Van Campen, Mitchell* 1965). Zasugerowano, że miedź jest wchłaniana w postaci kompleksów z aminokwasami. Transport miedzi przez barierę śluzówkową ma prawdopodobnie charakter biernej dyfuzji. W przypadku pobierania małych ilości miedzi wchłanianie tego metalu zachodzi przy udziale mechanizmu transportu aktywnego, cechującego się kinetyką wysycenia. Przy pobieraniu dużych dawek tego metalu dochodzi do głosu mechanizm biernej dyfuzji lub ułatwionej dyfuzji oraz zjawisko konkurencji z innymi metalami przejściowymi (*Linder* 1991). W przypadku małej zawartości ⁶⁵Cu w diecie (pobranie 0,78 mg Cu/dobę) wchłanianie wynosiło 55,6% dawki, natomiast w przypadku dużych dawek tego metalu (pobranie 1,68 i 7,53 mg Cu/dobę) wchłanianie to było mniejsze i wynosiło odpowiednio 36,3 i 12,4% (*Turnlund i in.* 1989).

Część wchłanianej miedzi w jelicie cienkim ulega wydaleniu z kałem w wyniku szybkiej wymiany komórek nabłonka jelitowego. Miedź wchłonięta do śródbłonka naczyń jelitowych może być sekwestrowana przez metalotioneinę lub może przechodzić do krążenia wrotnego. Tak więc, metalotioneina może pośredniczyć w całkowitym lub częściowym przechodzeniu wchłanianej miedzi do krwi krążącej (*Felix i in.* 1990). Większość miedzi jest transportowana przez błonę surowiczą jelita przy udziale miedziowej translokazy. Jelitowa metalotioneina pełniąc rolę tymczasowego magazynu metali może uczestniczyć w detoksykacji nadmiaru miedzi.

Wchłanianie miedzi w drogach oddechowych zachodzi podczas narażenia na pyły, dymy i mgły. Miejscowe podawanie związków miedzi jako czynników chroniących przed infekcją może skutkować wchłanianiem miedzi przez skórę.

Rozmieszczenie i metabolizm

Po wchłonięciu miedź ulega we krwi rozmieszczeniu pomiędzy erytrocytami i osoczem, gdzie jest wiązana z białkami, a ponadto występuje w postaci labilnych, niskocząsteczkowych kompleksów. Około 50% miedzi we krwi pełnej występuje w SOD (desmutaza ponadtlenkowa) ery-

trocytów. W osoczu krwi człowieka około 95% miedzi silnie wiąże się z ceruloplazminą, a pozostałe 5% z albuminą i aminokwasami.

U ssaków wątroba jest głównym narządem odpowiedzialnym za rozmieszczenie miedzi (Sternlieb 1980).

Miedź wchłonięta do organizmu jest głównie wbudowywana do trzech, cytozolowych frakcji białek wątrobowych, tj. nie całkiem zidentyfikowanej frakcji o dużej masie cząsteczkowej, frakcji o masie cząsteczkowej 30 000 kDa (prawdopodobnie SOD) i frakcji o masie cząsteczkowej 10 000 kDa złożonej głównie z metalotioneiny.

Transport miedzi z wątroby do obwodowych tkanek wymaga udziału ceruloplazminy lub osoczowej albuminy (Linder i in. 1998). Wątroba syntetyzuje i reguluje poziom obu białek. Ceruloplazmina jest silnie glikozylowaną α_2 -globuliną o masie cząsteczkowej 160 kDa wiążącą 6 ÷ 8 atomów Cu(II). Wykazuje ona aktywność oksydazy żelazowej, przez co ułatwia utlenienie Fe^{2+} do Fe^{3+} (IPCS 1998).

U szczurów karmionych paszą zawierającą krystaliczny siarczan miedzi(II) o stężeniu 2000 mg/kg przez 15 tygodni obserwowano stopniowe narastanie poziomów miedzi w wątrobie i nerkach do wartości maksymalnych w 6. tygodniu, a następnie ich spadek pomimo trwania narażenia. Stężenia miedzi w wątrobie narażonych szczurów były 45 ÷ 190 razy większe, natomiast w nerkach 2,5 ÷ 42,5 razy większe w porównaniu ze szczurami z grup kontrolnych (Haywood 1980). Oznacza to, że wątroba jest narządem odpowiedzialnym za kumulację miedzi w organizmie.

U osób dorosłych zawartość miedzi w wątrobie wynosi 20% całkowitej miedzi ustrojowej i stanowi główny zapas tego metalu, który może być mobilizowany w stanach ujemnego bilansu miedzi. Mięśnie zawierają około 40% miedzi ustrojowej, mózg do 20%, natomiast tkanka łączna, krew i nerki po 8%. W tkankach pozawątrobowych miedź jest głównie związana z takimi białkami enzymatycznymi, jak: SOD, tyrozynaza, oksydaza cytochromu c i oksydaza lizynowa (IPCS 1998).

W tkankach zmarłych wytopiaczy miedzi narażonych zawodowo na: miedź, cynk i kadm, największe stężenia miedzi stwierdzono we włosach i paznokciach, a następnie w: wątrobie, mózgu, nerkach i płucach. Stężenia miedzi w mózgu, płucach i w nerkach były znamienne większe niż w grupie kontrolnej, nienarażonej. Poziomy miedzi w płucach wytopiaczy dodatkowo korelowały z ich wiekiem, a ponadto stężenia miedzi w nerkach i paznokciach wykazywały dodatnią korelację ze stężeniami cynku (Gerhardsson i in. 2002).

Wydalenie

Po wkropleniu do tchawicy szczurom roztworu siarczanu miedzi(II) w soli fizjologicznej w ilości odpowiadającej 20 μ g Cu/szczura zmierzony biologiczny okres półtrwania miedzi w płucach wynosił 7,5 h (Hirano i in. 1990). W przypadku zawiesiny tlenku miedzi(II) wkropionej do tchawicy również w dawce 20 μ g Cu/szczura wartość biologicznego okresu półtrwania w tkance płucnej była niemal 4-krotnie większa i wynosiła 37 h (Hirano i in. 1993). Oznacza to, że deponowanie miedzi w płucach zwiększa się wraz ze spadkiem rozpuszczalności jej związków w wodzie.

Po wchłonięciu miedź ulega we krwi rozmieszczeniu między erytrocytami i osoczem, gdzie jest wiązana z białkami, a ponadto występuje w postaci labilnych, niskocząsteczkowych kompleksów.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Miedź jest pierwiastkiem niezbędnym do prawidłowej czynności co najmniej 30 enzymów uczestniczących w reakcjach utleniania i redukcji w organizmie dzięki zdolności Cu(II) do przechodzenia w Cu(I) i odwrotnie. Toksyczność miedzi wynika ze zdolności miedzi do generowania rodników ponadtlenkowych i hydroksylowych w reakcjach redoksowych z jej udziałem (*Camaris i in.* 1999). Liczne mechanizmy homeostazy zapewniają fizjologicznie niezbędne stężenie miedzi. Homeostaza miedzi obejmuje: regulację wchłaniania, transport do komórki, transport wewnątrzkomórkowy, magazynowanie, wypływ z komórki oraz wydalanie z organizmu. Wchłanianie miedzi z przewodu pokarmowego spada wraz ze wzrostem ilości tego pierwiastka w diecie (*Turnland i in.* 1989).

Lizosomy odgrywają ważną rolę w wątrobowym metabolizmie miedzi. Nadmiar miedzi jest sekwestrowany w lizosomach komórek mięsaszowych, gdzie jest kompleksowany z metalotioneiną. Ponieważ proces ten cechuje kinetyka wysycenia, dlatego nadmiar miedzi może uszkadzać hepatocyty. U szczurów obciążonych miedzią lizosomy są powiększone, łamliwe i wykazują mniejszą płynność błon (*Myers i in.* 1993). Zaproponowano, że wysycenie lizosomów miedzią prowadzi do akumulacji tego metalu w jądrach komórkowych, co prowadzi do ich uszkodzenia (*Fuentealba i in.* 1989). Zwrócono uwagę na oksydacyjne uszkodzenia (obejmujące peroksydację lipidów) związane z nadmiarem miedzi. Ponadto zaproponowano, że oksydacyjne uszkodzenie mitochondriów w hepatocytach może inicjować martwicę tych komórek (*Sokol i in.* 1993).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Ocena łącznego działania toksycznego miedzi z innymi metalami była przedmiotem kilku badań.

U dziewiętnastu pracowników odlewni przemysłu zbrojeniowego, narażonych na: ołów (stężenie we krwi $160 \div 640 \mu\text{g/l}$), miedź i cynk, prędkość przewodzenia bodźców w ruchowych i czuciowych włóknach nerwu promieniowego i pośredniego była mniejsza niż w grupie kontrolnej. Stężenia miedzi i cynku w surowicy były dodatnio skorelowane z szybkością przewodnictwa nerwowego, natomiast stężenie ołowiu wykazywało ujemną korelację z przewodnictwem nerwowym. W konkluzji autorzy stwierdzili, że miedź i cynk antagonizują neurotoksyczne działanie ołowiu (*Araki i in.* 1993).

Ryzyko choroby Parkinsona oceniono w badaniu kliniczno-kontrolnym 144 mężczyzn i kobiet (grupa kontrolna 464 osoby) narażonych łącznie na: mangan, miedź, ołów, żelazo, rtęć i cynk. U osób z ponad 20-letnim łącznym narażeniem na ołów i miedź ryzyko to wyrażone ilorazem szans wynosiło: OR = 5,24; 95% CI: 1,59 \div 17,21, natomiast w przypadku łącznego narażenia na żelazo i miedź OR = 3,69; 95% CI: 1,40 \div 9,71 (*Gorell i in.* 1999).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W grupach szczurów F344/N liczących po 10 samców i 10 samic karmionych przez 13 tygodni paszą zawierającą uwodniony siarczan miedzi(II) o stężeniach: 0; 500; 1000; 2000; 4000 lub 8000 mg/kg paszy (pobranie miedzi wynosiło odpowiednio: 0; 8; 17; 34; 67 lub 138 mg/kg m.c./dzień), stwierdzono zahamowanie przyrostu masy ciała u samców po narażeniu na związek o stężeniu 4000 mg/kg oraz u obu płci łącznie ze spadkiem spożycia paszy po narażeniu na związek o stężeniu 8000 mg/kg. Ponadto zaobserwowano nadmierny rozrost i rogowacenie nabłonka przedzołądka po narażeniu na miedź o stężeniach 2000 \div 8000 mg/kg, zmiany zapalne w wątro-

bie u 1/10 samców po narażeniu na związek o stężeniu 2000 mg/kg oraz u 6/10 samic po narażeniu na związek o stężeniu 4000 mg/kg, a także u wszystkich samców i samic po narażeniu na związek o stężeniu 8000 mg/kg. Zaobserwowano również krople białkowe w cytoplazmie komórek nabłonka kanalików nerkowych po narażeniu na miedź o stężeniach 4000 i 8000 mg/kg, powiększenie jąder tych komórek, gdy stężenie miedzi wynosiło 8000 mg/kg, spadek stężenia żelaza w śledzionie i niedokrwistość mikrocytową, gdy stężenia związku wynosiły 2000 ÷ 8000 mg/kg w 21. i 93. dniu doświadczenia, a także podwyższoną aktywność ALT, SDH i 5'-NT w surowicy oraz NAG w moczu, gdy stężenia związku wynosiły 2000 ÷ 8000 mg/kg pod koniec doświadczenia. Wartość NOAEL oszacowano na poziomie 17 mg Cu/kg m.c./dzień, podczas gdy wartość LOAEL – na poziomie 34 mg Cu/kg m.c./dzień (Hébert i in. 1993).

Samce szczurów Wistar (po 10 zwierząt w grupie) karmiono paszą zawierającą węglan miedzi(II) w ilości: 0; 19 lub 100 mg/kg paszy przez 15 tygodni. Pobranie miedzi oszacowano na poziomie: 0; 1,7 i 9,6 mg/kg m.c./dzień. W grupie zwierząt karmionych paszą o stężeniu 100 mg CuCO₃/kg paszy wystąpił wzrost ciśnienia tętniczego skurczowego. W tym doświadczeniu wartość NOAEL miedzi ustalono na poziomie 1,7 mg Cu/kg m.c./dzień, natomiast wartość LOAEL – 9,6 mg Cu/kg m.c./dzień (Liu, Medeiros 1986).

Myszy B6C3F1 (po 10 samców i 10 samic w grupach) otrzymywały przez 13 tygodni paszę zawierającą uwodniony siarczan miedzi(II) o stężeniach: 0; 1000; 2000; 4000; 8000 lub 16000 mg/kg paszy. Pobranie miedzi oszacowano na: 0; 44; 97; 187; 398 lub 815 mg/kg m.c./dzień u samców oraz: 0; 52; 126; 267; 536 lub 1058 mg/kg m.c./dzień u samic. U obu płci obserwowano zahamowanie przyrostu masy ciała, począwszy od narażenia na miedź o stężeniach 2000 i 4000 mg/kg, odpowiednio u samców i samic, makroskopowe i mikroskopowe zmiany w przedłożadku w postaci nadmiernego rozrostu i rogowacenia nabłonka, gdy stężenia wynosiły: 4000 ÷ 16 000 mg/kg. Wartości NOAEL miedzi oszacowano na poziomie 44 i 126 mg Cu/kg m.c./dzień odpowiednio u samców i samic, natomiast wartości LOAEL odpowiednio na poziomie 97 mg/kg m.c./dzień u samców i 267 mg/kg m.c./dzień u samic (Hébert i in. 1993).

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

Istniejące wartości NDS

Istniejące wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla miedzi i jej związków w niektórych państwach przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8.

Wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla miedzi i jej związków w niektórych państwach (ACGIH 2009; DFG 2005; Patty's... 2005)

Państwo/institucja/ organizacja	Postać fizykochemiczna	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
Polska	miedź [7440-50-8] i jej związki - w przeliczeniu na Cu: a) dymy tlenków i sole rozpuszczalne b) pyły tlenków i sole nierozpuszczalne	0,1 1	0,3 2

cd. tab. 8.

Państwo/institucja/ organizacja	Postać fizykochemiczna	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
Belgia (2002)	pyły dymy	1,0 0,2	– –
Dania (2002)	proszek, pyły jako Cu dymy jako Cu	0,1 1,0	– –
Finlandia (2005)	metal, pyły związki nieorganiczne	1	–
Francja (2006)	dymy pyły	0,2 1,0	– –
Holandia	dymy pyły	0,2 1,0	– –
Irlandia (2002)	dymy pyły i mgły	0,2 1	– 2
Niemcy zmiana w 2005 r.	miedź i jej związki nieorganiczne (jako Cu)	0,1	0,2 – II(2) C
Szwajcaria (2009)	miedź i jej związki nieorganiczne	0,1	0,2
Szwecja	miedź – metal i jej związki nieorganiczne (jako Cu) pył całkowity pył respirabilny	1 0,2	– –
Wielka Brytania (2005)	dymy pyły i mgły (jako Cu)	0,2 1	– 2
USA:	miedź		
– ACGIH (1990)	dymy pyły i mgły (jako Cu)	0,2 1,0	– –
– OSHA	pyły i/lub mgły (jako Cu) dymy (jako Cu)	1 0,1	– –
– NIOSH	pyły i/lub mgły (jako Cu) dymy (jako Cu)	1,0 0,1	– –

Objaśnienia:

C – substancje, w przypadku których nie oczekuje się uszkodzenia zarodków i płodów, jeżeli jest przestrzegana wartość MAK.

II(2) – górne ograniczenie stężeń, kategoria II (2) – wartość dwukrotnie większa niż wartość MAK-TWA, cztery razy w ciągu zmiany po 15 min w odstępach 1 h.

Obecnie w Polsce dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego dla miedzi i jej związków są wyrażone wartościami NDS i NDSCh. Wartości te są mniejsze dla dymów tlenków miedzi i jej rozpuszczalnych soli w porównaniu z niemal 10-krotnie większymi wartościami dla pyłów tlenków miedzi i jej soli nierozpuszczalnych w wodzie. Dokumentacja zawierająca uzasadnienie tych wartości nie jest dostępna.

W 2005 r. w Niemczech ustalono wartość MAK dla miedzi i jej związków nieorganicznych bez uwzględniania ich postaci fizycznej (dym lub pył) i chemicznej oraz rozpuszczalności w wodzie (DFG 2005). Miedź zaliczono do II kategorii substancji o działaniu układowym. Przyjęto współczynnik 2, co oznacza, że górna wartość ograniczająca chwilowe wzrosty stężeń wynosi 2 razy wartość MAK z częstotliwością cztery razy w ciągu zmiany po 15 min w odstępach 1 h.

Podstawą normatywu ustalonego w 1965 r. przez ACGIH zarówno dla dymów miedzi na poziomie 0,2 mg/m³ (1975 r.), jak i pyłów oraz mgły na poziomie 1 mg/m³ było działanie drażniące miedzi na górne drogi oddechowe, wrażenie metalicznego lub słodkiego smaku, nudności, gorączka metaliczna, a w niektórych przypadkach odbarwienie skóry i włosów. W 1986 r. usunięto wartość TLV-STEL, która dla pyłów i mgły wynosiła 2 mg/m³ (ACGIH 2009).

W SCOEL rozpoczęto prace nad określeniem wartości OEL dla miedzi i jej związków nieorganicznych.

Podstawy proponowanej wartości NDS

W warunkach narażenia zawodowego na dymy i pyły miedzi narządem krytycznym są drogi oddechowe.

U pracowników narażonych na dymy miedzi o stężeniach $1 \div 3 \text{ mg/m}^3$ przez krótki okres występowały zaburzenia smakowe, podczas gdy osoby narażone na dymy miedzi w zakresie stężeń $0,02 \div 0,4 \text{ mg/m}^3$ nie zgłaszały żadnych dolegliwości (Whitman 1957). Na podstawie wyników badań prowadzonych w Wielkiej Brytanii przy spawaniu i rafinacji miedzi wykazano, że narażenie zawodowe na dymy miedzi o stężeniach do $0,4 \text{ mg/m}^3$ nie powodowało zmian chorobowych u osób narażonych (Luxon 1972).

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa wykazano, że nie ma wystarczających dowodów na to, że narażenie zawodowe na pyły i dymy miedzi powoduje gorączkę odlewników (MFF), (Borak i in. 2000; Blanc 1993; Hansen 1911; Koelsch 1923; Gleason 1983). Gorączka odlewników była bardzo rzadko opisywanym skutkiem narażenia, głównie na miedź w formie aerozolu tworzącego się podczas: spawania, termicznego przecinania i innych prac „na gorąco”. Brak jest wystarczającego dowodu na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między narażeniem na miedź i występowaniem MFF.

Podstawą proponowanej wartości NDS dla dymów miedzi są dane dotyczące narażenia ludzi w warunkach narażenia zawodowego (Whitman 1957; Luxon 1972). Narażenie zawodowe na dymy miedzi o stężeniach do $0,4 \text{ mg/m}^3$ nie powodowało zmian chorobowych u osób narażonych. Stężenie to przyjęto za wartość NOAEL dla dymów miedzi.

Przyjmując tę wartość, obliczamy wartość NDS dla dymów miedzi na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{0,4 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = \frac{0,4 \text{ mg/m}^3}{2} = 0,2 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

$A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,

$B = 1$ – badania ludzi narażonych zawodowo na dymy miedzi,

$C = 1$ – ze względu na działanie miejscowe nie uwzględniono współczynnika związanego z czasem narażenia,

$D = 1$ – zastosowano wartość NOAEL,

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

W piśmiennictwie nie znaleziono uzasadnienia, dlaczego w większości państw dla pyłów miedzi przyjęto wartość 1 mg/m^3 . Wobec braku nowszych danych na temat skutków zdrowotnych narażenia na pyły miedzi, proponuje się przyjęcie dla pyłów takiej samej wartości NDS jak dla dymów.

Proponowana wartość NDS miedzi powinna wynosić $0,2 \text{ mg/m}^3$ (w przeliczeniu na Cu) dla wszystkich postaci miedzi i jej związków, natomiast nie proponuje się określenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) miedzi. Zaproponowane wartości normatywne powinny chronić pracowników przed skutkami narażenia na dymy, mgły i pyły miedzi i jej nieorganiczne związki. Brak jest podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) miedzi ze względu na duże zróżnicowanie jej stężeń we krwi w populacji europejskiej oraz ze względu na brak zmian w poziomie miedzi we krwi u osób zawodowo narażonych na miedź o stężeniu do 1 mg/m^3 .

Istniejące dane doświadczalne dotyczące skutków narażenia na rozpuszczalne w wodzie sole miedzi pobierane drogą pokarmową nie mogą być podstawą do propozycji wartości NDS ze względu na mechanizmy regulujące wchłanianie miedzi z przewodu pokarmowego i zarazem ograniczające to wchłanianie.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA 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 wątrobę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT, AspAT i GGTP), gospodarka lipidowa (cholesterol całkowity, HDL i LDL), zdjęcie rtg. klatki piersiowej i spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i wątrobę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT, AspAT i GGTP), gospodarka lipidowa (cholesterol całkowity, HDL i LDL), spirometria, a w zależności od wskazań zdjęcie rtg. klatki piersiowej.

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 wątrobę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT, AspAT i GGTP), gospodarka lipidowa (cholesterol całkowity, HDL i LDL), spirometria, zdjęcie rtg. klatki piersiowej.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy i wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła choroba obturacyjna płuc i astma oskrzelowa oraz choroby przebiegające z uszkodzeniem miąższu wątroby i miażdżyca tętnic.

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.

Ze względu na działanie drażniące na układ oddechowy, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku nałogu palenia papierosów.

PIŚMIENNICTWO

A world compendium – The pesticide manual, incorporating the agrochemicals handbook (1998) [Red.] C. Tomlin. London, Crop Protection Publications [cyt. za IPCS 1998].

ACGIH (2009) Copper [komputerowa baza danych].

ACGIH (2009) Threshold limit values for chemical substances and physical agents & Biological Exposure Indices.

Adam B., Aslan S., Bedir A., Alvur M. (2001) The interaction between copper and coronary risk indicators. *Jpn. Heart J.* 42, 281–286.

Araki S., Murata K., Uchida E., Aono H., Ozawa H. (1993) Radial and median nerve conduction velocities in workers exposed to lead, copper, and zinc: a follow-up study for 2 years. *Environ. Res.* 61, 308–316.

Armstrong C.L., Moore R., Hackler R., Miller G.B. (1983) An outbreak of metal fume fever. Diagnostic use of urinary copper and zinc determinations. *J. Occup. Med.* 25, 886–888.

Askergren A., Mellgren M. (1975) Changes in the nasal mucosa after exposure to copper salt dust. A preliminary report. *Scand. J. Work Environ. Health* 1, 45–49.

Aulerich R.J., Ringer R.K., Bleavins M.R., Napolitano A. (1982) Effects of supplemental dietary copper on growth, reproductive performance and kit survival of standard dark mink and the acute toxicity of copper to mink. *J. Animal Sci.* 55, 337–343.

A world (1994) A world compendium – The pesticide manual, incorporating the agrochemicals handbook. Tomlin C. (ed.), London, Crop Protection Publications [cyt. za IPCS 1998].

Blanc P., Boushey H.A. (1993) The lung in metal fume fever. *Semin. Resp. Med.* 14, 212–225.

Borak J., Cohen H., Hethmon T.A. (2000) Copper exposure and metal fume fever: lack of evidence for a causal relationship. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 61, 832–836.

Camakaris J., Voskoboynik I., Mercer J.F. (1999) Molecular mechanisms of copper homeostasis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 261, 225–232.

Carlton W.W., Price P.S. (1973) Dietary copper and the induction of neoplasms in the rat by acetylaminofluorene and dimethylnitrosamine. *Fd. Cosmet Toxicol.* 11, 827–840.

Cavallo F., Gerber M., Marubini E., Richardson S., Barbieri A., Costa A., DeCarli H., Pujol A. (1991) Zinc and copper in breast cancer: A joint study in Northern Italy and Southern France. *Cancer* 67, 738–745.

Chen L.C., Peoples S.M., Amdur M.O. (1991) Pulmonary effects of sulfur oxides on the surface of copper oxide aerosol. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 52, 187–191.

- Chen R., Wei L., Huang H. (1998) Mortality from lung cancer among copper miners. *Br. J. Ind. Med.* 50, 505–509.
- Clark J.B. (1953) The mutagenic action of various chemicals on *Micrococcus aureus*. *Proc. Okla. Acad. Sci.* 34, 114–118 [cyt. za IPCS 1998].
- Cohen H.J., Powers B.J. (2000) Particulate size characterizations of copper and zinc oxide exposures of employees working in a nonferrous foundry using cascade impactors. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 61, 422–430.
- Denizeau F., Marion M. (1989) Genotoxic effects of heavy metals in rat hepatocytes. *Cell. Biol. Toxicol.* 5, 15–25.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2005) List of MAK and BAT Values 2005. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA.
- Ellingren D.S. in: (2007) Copper [W:] Handbook on the toxicology of metals. Elsevier 529–546.
- Felix K., Nagel W., Hartmann H.J., Weser U. (1990) Copper transfer through the intestinal wall. Serosal release of metallothionein. *Biol. Metab.* 3, 141–145.
- Freiberg L., Thrysin E. (1947) Copper fume fever in industry. *Nord. Hyg. Tskr.* 28, 5–18.
- Fuentealba I., Haywood S., Foster J. (1989) Cellular mechanisms of toxicity and tolerance in the copper-loaded rats. II. Pathogenesis of copper toxicity in the liver. *Exp. Mol. Pathol.* 50, 26–37.
- Gerhardsson L., Englyst V., Lundström N.G., Sandberg S., Nordberg G. (2002) Cadmium, copper and zinc in tissues of deceased copper smelter workers. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 16, 261–266.
- Gleason R.P. (1968) Exposure to copper dust. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 29, 461–462.
- Gorell J.M., Johnson C.C., Rybicki B.A., Peterson E.L., Kortsha G.X., Brown G.G., Richardson R.J. (1999) Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 20, 239–248.
- Greene F.L., Lamb L.S., Barwick M., Pappas N.J. (1987) Effect of dietary copper on colonic tumor production and aortic integrity in the rat. *J. Surg. Res.* 42, 503–512.
- Haddad D.S., Al-Alousi L.A., Kantarjian A.H. (1991) The effect of copper loading on pregnant rats and their offspring. *Funct. Develop. Morphol.* 1, 17–22.
- Hansen C.A. (1911) Copper poisoning. *Metallurg. Chem. Engin.* 9, 67.
- Harris E.D. (1991) Copper transport. An overview. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 196, 130–140.
- Hasegawa R., Nakaji Y., Kurokawa Y., Tobe M. (1989) Acute toxicity tests on 113 environmental chemicals. Research Institute of the Tohoku University, Scientific Report No. 36, 10–16 [cyt. za IPCS 1998].
- Haywood S. (1980) The effect of excess dietary copper on the liver and kidney of the male rat. *J. Comp. Path.* 90, 217–238.
- Haywood S., Loughran M. (1985) Copper toxicosis and tolerance in the rat. II. Tolerance – a liver protective adaptation. *Liver* 5, 267–275.
- Hébert C.D., Elwell M.R., Travlos G.S., Fitz C.J., Bucher J.R. (1993) subchronic toxicity of cupric sulfate administered in drinking water and feed to rats and mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 21, 461–475.
- Hirano S., Sakai S., Ebihara H., Kodama N., Suzuki K.T. (1990) Metabolism and pulmonary toxicity of intratracheally instilled cupric sulfate in rats. *Toxicology* 64, 223–233.
- Hirano S., Ebihara H., Sakai S., Komada N., Suzuki K.T. (1993) Pulmonary clearance and toxicity of intratracheally instilled cupric oxide in rats. *Arch. Toxicol.* 67, 312–317.
- Hopper W.F. (1978) Case report. Metal fume fever. *Postgrad. Med.* 63, 123–127.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1998) Environmental Health Criteria 200. Copper. World Health Organization, Geneva.
- Jantsch W., Kulig K., Rumack B.H. (1984-85) Massive copper sulfate ingestion resulting in hepatotoxicity. *Clin. Toxicol.* 22, 585–588.

- Kanematsu N., Hara M., Kada T.* (1980) Rec assay and mutagenicity studiem on metal compounds. *Mutat. Res.* 77, 109–116.
- Kasama T., Tanaka H.* (1988) Effects of copper administration on fetal and neonatal mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 34, 595–605.
- Knobeloch L., Ziarnik M., Howard J., Theis B., Darryll F., Anderson H., Proctor M.* (1994) Gastrointestinal upsets associated with ingestion of copper-contaminated water. *Environ. Health Perspect.* 102, 958–961.
- Koelsch F.* (1923) Metal-fume fever. *J. Ind. Hyg.* 5, 87–91.
- Kok F.J., Van Duijn C.M., Hofman A., Van Der Voit G.B., De Wolff F.A., Paays C.H.C., Valkenburg H.A.* (1988) Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease. *Am. J. Epidemiol.* 128, 352–359 [cyt. za IPCS 1998].
- Lecyk M.* (1980) Toxicity of CuSO₄ in mice embryonic development. *Zoolog. Pol.* 28, 101–105.
- Lehman A.J.* (1951) Chemicals in foods – A report to the association of food and drug officials on current developments: Part II. Pesticides. *Q Bull. Assoc. Food Drug Off.* 15, 122–133 [cyt. za IPCS 1998].
- Linder M.C.* (1991) The biochemistry of copper. Plenum Press, New York [cyt. za IPCS 1998].
- Linder M.C., Wooten L., Cerveza P., Cotton S., Shulze R., Lomeli N.* (1998) Copper transport. *Am. J. Clin. Nutr.* 67 (suppl. 5), 965/S-971/S.
- Liu C.C.F., Medeiros D.M.* (1986) Excess diet copper increases systolic blood pressure in rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 9, 15–24.
- Llewellyn G.C., Floyd E.A., Hoke G.D., Weekley L.B., Kimbrough T.D.* (1985) Influence of dietary aflatoxin, zinc, and copper on bone size, organ weight, and body weight in hamsters and rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 35, 149–156.
- Logue J.N., Koontz M.D., Hattwick M.A.W.* (1982) A historical prospective mortality study of workers in copper and zinc refineries. *J. Occup. Med.* 24, 398–408.
- Luxon S.G.* (1972) Letter to ACGIH from Industrial Hygiene Unit, H.M. Factory Inspectorate, London, England UK [cyt. za ACGIH 2009].
- Matczak W.* (2000) Ocena narażenia zawodowego spawaczy miedzi. *Med. Pracy* 51, 11–17.
- Marzin D.R., Phi H.V.* (1985) Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA 102. *Mutat. Res.* 155, 49–51.
- Matsui S.* (1980) Evaluation of a *Bacillus subtilis* rec-assay for the detection of mutagens which may occur in water environments. *Water Res.* 14, 1613–1619.
- Myers B.M., Prendergast F.G., Holman R.* (1993) Alterations in hepatocyte lysosomes in experimental hepatic copper overload in rats. *Gastroenterology* 105, 1814–1823.
- Nriagu J.O.* (1989) A global assessment of natural sources of atmospheric trace metals. *Nature (Lond.)* 338, 47–49.
- Olivier P., Marzin D.* (1987) Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutat. Res.* 189, 263–269.
- Overvad K., Wang D.Y., Olsen J., Allen D.S., Thorling E.B., Bulbrook R.D., Hayward J.L.* (1993) Copper in human mammary carcinogenesis: a case-cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 137, 409–414.
- Patty's Toxicology* (2005) 5th ed., vol. 8, 1122.
- Pimental J.C., Marques F.* (1969) Vineyard sprayer's lung: a new occupational disease. *Thorax* 24, 678–688.
- Pimental J.C., Menezes A.P.* (1975) Liver granulomas containing copper in vineyard sprayer's lung. A new etiology of hepatic granulomatosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 111, 189–195.
- Prasad M.P.R., Krishna T.P., Pasricha S., Krishnaswamy K., Quereshi M.A.* (1992) Esophageal cancer and diet a case-control study. *Nutr. Cancer* 18, 85–93.
- PZH, Państwowy Zakład Higieny (2006) Warszawa [informacja ustna].

- Schiotz E.H.* (1949) Metal fever produced by copper dust. *Proc. Int. Cong. Ind. Med.* 9, 198–201.
- Sideris E.G., Charalambous S.C., Tsolomyty A., Katsaros N.* (1988) Mutagenesis, carcinogenesis and the metal elements-DNA interaction. *Prog. Clin. Biol. Res.* 259, 13–25 [cyt. za IPCS 1998].
- Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C., Striegel J.A., Nycum J.S.* (1969) Range-finding toxicity data: list VII. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30, 470–476.
- Sokol R.J., Deveraux M.W., O'Brien K.* (1993) Abnormal hepatic mitochondrial respiration and cytochrome C oxidase activity in rats with long-term copper overload. *Gastroenterology* 105, 178–187.
- Spitalny K.C., Brondum J., Vogt R.L., Sargent H.E., Kappel S.* (1984) Drinking-water-induced copper intoxication in a Vermont family. *Pediatrics* 74, 1103–1106.
- Stark P.* (1981) Vineyard sprayer's lung – a rare occupational disease. *J. Can. Assoc. Radiol.* 32, 183–184.
- Stenhammar L.* (1979) Copper poisoning: A differential diagnosis of diarrhea in children. *Lakartidningen* 76, 2618–2620 [cyt. za IPCS 1998].
- Tinwell H., Ashby J.* (1990) Inactivity of copper sulphate in a mouse bone-marrow micronucleus assay. *Mutat. Res.* 245, 223–226.
- Sternlieb I.* (1980) Copper and the liver. *Gastroenterology* 78, 1615–1628.
- Stokinger H.E.* (1981) The Metals [W:] Patty's Industrial hygiene and toxicology. 3rd Rev. ed., Vol. 2A, Toxicology 1620–1630 [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. New York, John Wiley & Sons, Inc.
- Stoner G.D., Shimkin M.B., Troxell M.C., Thompson T.L., Terry L.S.* (1976) Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res.* 36, 1744–1747.
- Suciu I., Prodan L., Lazar V., Ilea E., Cocirla A., Olinici L., Paduraru A., Zagreanu O., Lengyel P., Gyrfi L., Andru D.* (1981) Research on copper poisoning. *Med. Lav.* 3, 190–197.
- Toxicol. Profile, Draft Toxicological Profile for Copper. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, September 2002.
- Turnlund J.R., Keyes W.R., Anderson H.L., Acord L.L.* (1989) Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope ⁶⁵Cu. *Am. J. Clin. Nutr.* 49, 870–878.
- Van Campen D.R., Mitchell E.A.* (1965) Absorption of Cu⁶⁴, Zn⁶⁵, Mo⁹⁹, and Fe⁵⁹ from ligated segments of the rat gastrointestinal tract. *J. Nutr.* 86, 120–124 [cyt. za IPCS 1998].
- Winge D.R., Mehra R.K.* (1990) Host defenses against copper toxicity. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 31, 47–83.
- Wong P.K.* (1988) Mutagenicity of heavy metals. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 40, 597–603.
- Whitman N.E.* (1957) Letter to ACGIH from Industrial Health Engineering. Bethlehem Steel Co., Bethlehem PA [cyt. za ACGIH 2009].

ANDRZEJ STAREK, MAREK JAKUBOWSKI

Copper and its inorganic compounds

Abstract

Copper is a reddish-brown metal that occurs free or in many ores. Copper metal is more resistant to corrosion than iron. Copper salts are usually colored, being blue or green. The most common salts are sulfate, carbonate, oxides, and sulfide. Copper is one of the most widely used structural metal due to its high electrical and thermal conductivity. Copper inorganic compounds are utilized in fungicides,

and pyrotechnics, as pigments, analytical reagents and fertilizer components, as well as, for electroplating and many other industrial applications.

The exposures to copper and its compounds occur in copper and brass foundries and smelters and in welding copper-containing metals. There is exposure to both fumes and dusts of this metal.

Health effects from copper fume and dust exposure consist of irritation of the upper respiratory tract, metallic or sweet taste sensation, nausea, metal fume fever, and in some instances, discoloration of the skin and hair. Concentrations of copper fume of 1-3 mg/m³ of air for short periods resulted in altered taste response but no nausea. However, the concentrations of from 0.02-0.4 mg/m³ did not cause complaints. If copper salts reach the gastrointestinal tract in sufficient concentration, they act as irritants producing salivation, nausea, vomiting, gastric pain, hemorrhagic gastritis, and diarrhea.

It was found that copper compounds exert klastogenic, embriotoxic, fetotoxic, and teratogenic effects. This metal and its compounds did not classified as carcinogens.

The MAC (TWA) value for copper and its inorganic compounds was calculated on the basis of the NOAEL (0.4 mg/m³) value and one uncertainty factor (UF=2). As a critical effect taken into account irritation of the upper respiratory tract in the workers exposed to fume and dust of copper and its compounds. The MAC (TWA) value of 0.2 mg/m³ is recommended. Sufficient data were not available to recommend TLV-STEL or BEI values.