

dr KATARZYNA
MIRANOWICZ-DZIERŻAWSKA
Centralny Instytut Ochrony Pracy –
Państwowy Instytut Badawczy
00-701 Warszawa
ul. Czerniakowska 16

Disiarczek dimetylu

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 2,5 mg/m³
NDSCh: 5 mg/m³
NDSP: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.03.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 14.10.2003

Słowa kluczowe: disiarczek dimetylu, narażenie, toksyczność, wartości normatywne.

Key words: dimethyl disulfide, exposure, toxicity, exposure limits.

Disiarczek dimetylu (DMDS) jest cieczą o nieprzyjemnym zapachu, typowym dla merkaptanów. Stosowany jest w budownictwie, przemyśle papierniczym, włókienniczym, petrochemicznym oraz metalurgicznym. Jest związkiem występującym w środowisku naturalnym.

Disiarczek dimetylu można zaliczyć do substancji szkodliwych. Wyznaczona wartość LD₅₀ dla szczurów po podaniu dożołądkowym wynosi od 470 do 535 mg/kg m.c. Na podstawie wyników badań na szczurach narażanych inhalacyjnie na związek przez 4 h wyznaczono wartość LC₅₀ par disiarczku dimetylu na poziomie 3139 lub 3155 mg/m³.

Disiarczek dimetylu ma stosunkowo słabe działanie miejscowo drażniące na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych oraz skórę.

DMDS hamuje aktywność enzymów biorących udział w syntezie białek, wpływa na gruczoł tarczowy i czynność ośrodkowego układu nerwowego.

Związek wchłania się do organizmu przez drogi oddechowe i układ pokarmowy.

DMDS nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames.

* Wartości stężeń NDS i NDSCh disiarczku dimetylu zostały przedłożone ministrowi gospodarki i pracy celem wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania disiarczku dimetylu opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2004, nr 4(42).

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) disiarczku dimetylu wynoszącą 2,5 mg/m³ obliczono z wartości NOAEL równej 39,2 mg/m³ wyznaczonej w 90-dniowych badaniach na zwierzętach. Proponuje się, aby wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) disiarczku dimetylu wynosiła 5 mg/m³, ze względu na działanie drażniące związku.

W świetle istniejących danych nie ma podstaw do oznaczenia substancji indeksem o wchłanianiu przez skórę. Nie ma też podstaw do ustalania wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB) disiarczku dimetylu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (*Genium's* 1999; *Richardson* 1993; *Sax* 2000; *CHEMINDEX* 2001):

– wzór sumaryczny	C ₂ H ₆ S ₂
– wzór strukturalny	CH ₃ – S – S – CH ₃
– nazwa chemiczna (IUPAC)	dimethyl disulfide
– numer CAS	624-92-0
– numer RTECS	JO1927500
– numer EINECS	210-871-0
– synonimy i nazwy handlowe:	dimethyl disulfide ; dimethyl disulphide; 2,3-ditiobutane; DMDS; MDS; (methyl-dithio)methane; Sulfahitech; AI3-25305; disulfure de dimethyle i disulfure de methyle.

Właściwości fizykochemiczne (*Genium's* 1999; *Richardson* 1993; *Sax* 2000; *Patty's...* 1994; *NTP* 1991; *HSDB* 2002; *CHEMINFO* 2002):

– postać	ciecz
– masa cząsteczkowa	94,20
– zapach	silny nieprzyjemny, typowy dla merkaptanów
– gęstość	1,046 g/ml
– temperatura topnienia	- 84,7 °C
– temperatura wrzenia	109,8 °C
– prężność pary	38,13 hPa (w temp. 25 °C)
– gęstość par (powietrze = 1)	3,24
– gęstość pary nasyconej	1,3 kg/m ³
– temperatura zapłonu (zamknięty tygiel)	24 °C
– temperatura samozapłonu	300 °C
– granice wybuchowości w powietrzu	1,1% (v/v) – dolna 16% (v/v) – górna
– rozpuszczalność w wodzie	nierozpuszczalny
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	substancja dobrze rozpuszczalna w 95- -procentowym etanolu (> 100 mg/ml w temp. 20 °C), acetonie (> 100 mg/ml w temp. 20 °C) i DMSO (> 100 mg/ml w temp. 20 °C)

- współczynnik podziału oktanol/woda $\log K_{O/W} = 1,77$
- próg wyczuwalności zapachu $0,029 \text{ mg/m}^3$ (rozpoznanie)
 $0,003 \div 0,014 \text{ mg/m}^3$ (wykrycie)
- współczynniki przeliczeniowe $1 \text{ ppm} \approx 3,92 \text{ mg/m}^3$; $1 \text{ mg/m}^3 \approx 0,26 \text{ ppm}$
- klasyfikacja i oznakowanie
disiarczek dimetylu nie jest umieszczony w wykazie substancji niebezpiecznych zgodnie z załącznikiem do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 199/2003, poz. 1948).

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe (CESARS 2001; Patty's... 1994)

Narażenie zawodowe na disiarczek dimetylu (DMDS) dotyczy osób zatrudnionych przy jego produkcji. Związek jest stosowany jako środek nasiarczający, w budownictwie (wykonywanie pierwszej warstwy tynku, tzw. obrzutki) oraz w przemyśle papierniczym i włókienniczym (przy produkcji krochmalu). Disiarczek dimetylu jest stosowany także przy produkcji szkockiej wisky (Prentice i in. 1998), gdzie uwalnia się podczas destylacji z metionalu ($\text{H}_3\text{C} - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CHO}$; 3-metylotiopropionowy aldehyd). Disiarczek dimetylu jest stosowany ponadto w przemyśle petrochemicznym, w celu zapobiegania powstawaniu osadu węglowego na wężownicach oraz w przemyśle metalurgicznym ze względu na swe właściwości antykorozyjne (ATOFINA 2000).

Disiarczek dimetylu występuje również w przyrodzie jako związek naturalny. W niektórych grzybach jest uwalniany z metioniny w wyniku procesu dysymilacji. Występuje w organizmach bakteryjnych, może tworzyć się w niewłaściwie przechowywanych rybach, znajduje się w gnijącej żywności, znaleziono go również w glebie, osadach dennych i roślinach. Wskutek parowania DMDS jest obecny także w powietrzu atmosferycznym, gdzie jest rozkładany fotochemicznie i tworzy z wolnymi rodnikami hydroksylowymi ditlenek siarki (SO_2), formaldehyd (HCHO) oraz tioazotyn metylu (CH_3SNO).

Disiarczek dimetylu jest feromonem występującym w wydzielinie pochwy samicy chomika w okresie płodnym (Kołodziejczyk 1998; Petrulis 1993).

W USA wg NIOSH (National Occupational Exposure Survey 1983), (cyt. za TOXNET) na disiarczek dimetylu może być narażonych potencjalnie 3485 pracowników. W powietrzu na stanowiskach pracy w przemyśle papierniczym oznaczono stężenia disiarczku dimetylu na poziomie od $0,196$ do $5,88 \text{ mg/m}^3$, zaś w oczyszczalniach ścieków na poziomie od $10,46$ do $73,22 \text{ mg/m}^3$. Jappinen (1993) podaje, że w trzech zakładach papierniczych w Finlandii disiarczek dimetylu występował w powietrzu o stężeniach od $94,14$ do $669,44 \text{ mg/m}^3$.

Nie ma danych na temat liczby osób narażonych zawodowo na disiarczek dimetylu w Polsce.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W dostępnej literaturze nie znaleziono doniesień na temat przypadków wystąpienia ostrego zatrucia disiarczkiem dimetylu u ludzi.

Toksyczność przewlekła

Klingberg i in. (1988) przeprowadzili ocenę wpływu narażenia 18 pracowników szwedzkiego przemysłu papierniczego na trzy organiczne siarczki (merkaptan metylowy, siarczek dimetylu i disiarczek dimetylu), które występują w powietrzu środowiska pracy, na zaburzenia metabolizmu hemu w erytrocytach. Grupę odniesienia stanowili pracownicy pobliskiego zakładu nie narażeni na organiczne siarczki na stanowiskach pracy. Średnie stężenie siarczków w powietrzu, w tym disiarczku dimetylu, nie przekraczało $0,196 \text{ mg/m}^3$ (okresu narażenia nie podano). U pięciu pracowników stwierdzono niewielki (statystycznie nieistotny) spadek aktywności dwu enzymów mitochondrialnych: syntazy kwasu delta-aminolewulinowego i syntazy hemo-wej w retikulocytach krwi. Nie stwierdzono zmian w składnikach morfologicznych krwi. Wzrost stężenia żelaza i transferyny oraz spadek stężenia ferrytyny w surowicy krwi osób narażonych może wskazywać na zaburzenia metabolizmu hemu.

Kangas i in. (1984) oceniali skutki narażenia pracowników w zależności od wielkości narażenia na substancje chemiczne występujące w powietrzu w fabryce papieru (papier celulozowy i siarczanowy). Pracownicy uskarżali się na przewlekłe bóle głowy i zaburzenia koncentracji. Obserwowano również wzrastającą absencję chorobową. Stężenie DMDS w powietrzu na stanowiskach pracy nie przekraczało $5,88 \text{ mg/m}^3$. Dane te były jednak zbyt trudne do interpretacji ze względu na dużą liczbę związków emitowanych do powietrza środowiska pracy w zakładzie.

Badania epidemiologiczne

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

W tabeli 1. przedstawiono wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych disiarczku dimetylu dla zwierząt doświadczalnych.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD_{50}/LC_{50}) disiarczku dimetylu dla kilku gatunków zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierzęcia	Droga narażenia	Wartość LD_{50}/LC_{50}	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	535 mg/kg	<i>Patty's</i> 1981
Szczur	dożołądkowa	470 mg/kg	NTP 1991
Szczur	inhalacyjna	$3155 \text{ mg/m}^3/4 \text{ h}$	<i>Tansy</i> 1981
Szczur	inhalacyjna	$3139,5 \text{ mg/m}^3/4 \text{ h}$	CESARS2001
Mysz	inhalacyjna	$12,1 \text{ mg/m}^3/4 \text{ h}$	CESARS 2001

DMDS jest związkiem wykazującym niewielką toksyczność ostrą niezależnie od drogi podania. Wartości LD_{50} po podaniu *per os* w przypadku gryzoni ustalono na poziomie od

470 do 535 mg/kg m.c., natomiast wartość LC_{50} na poziomie 3139 mg/m³ po 4-godzinnym narażeniu inhalacyjnym. Wyniki te pozwalają na sklasyfikowanie disiarczku dimetylu jako związku szkodliwego.

Disiarczek dimetylu jest związkiem pierwotnie drażniącym. Działanie drażniące związku stwierdzono w badaniach *Ljunggrena* i in. (1943). Samice szczurów narażano inhalacyjnie na DMDS o stężeniach: 7100; 11 900; 12 900; 19 200 lub 26 000 mg/m³. Disiarczek dimetylu o stężeniach: 7100; 11 900 lub 12 900 mg/m³ powodował u zwierząt zatrzymanie oddychania i drgawki. Działanie to było całkowicie odwracalne po usunięciu zwierząt z komory inhalacyjnej. W badaniu histopatologicznym płuc szczurów narażanych na DMDS o stężeniu 12 900 mg/m³ obserwowano zgrubienie ścian pęcherzyków płucnych. Narażenie o większych stężeniach na DMDS wynoszących 19 200 lub 26 000 mg/m³ powodowało padnięcie zwierząt w ciągu 15 ÷ 35 min poprzedzone zaburzeniami oddychania i drgawkami. W płucach zwierząt stwierdzono w badaniu patomorfologicznym obecność płynu zabarwionego krwią i wybroczyny krwawe.

Zieve (1985) oceniał wpływ disiarczku dimetylu na wątrobę szczurów Sprague-Dawley, którym wykonano dwupłatową hepatektomię (wycięcie dwóch płatów wątroby). Po zabiegu jedna grupa zwierząt otrzymywała dootrzewnowo DMDS w dawkach od 33,0 do 48,0 mg/kg m.c., czterokrotnie w ciągu 24 h. W surowicy krwi zwierząt oceniano aktywność kinazy tymidynowej (TK). U dwu kolejnych grup zwierząt oceniano aktywność dekarboksylazy ornitynowej (ODC) po dootrzewnowym podawaniu tych samych dawek disiarczku dimetylu. Oceniano także wbudowywanie znakowanej H₃-tymidyny do wątrobowego DNA. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy stwierdzili, że wczesne procesy regeneracji wątroby są mniej zaburzane przez disiarczek dimetylu niż późniejsza faza naprawy, która opiera się na syntezie DNA.

Przeprowadzono badania wpływu DMDS na enzymy biorące udział w syntezie białek po uszkodzeniu wątroby wywołanym acetaminofenem w dawce 1400 mg/kg m.c. Samcom szczurów rasy Sprague-Dawley (*non-barrier-bred*) podawano pojedyncze dawki disiarczku dimetylu wynoszące od 9,6 do 18,8 mg/kg m.c. W surowicy krwi zwierząt stwierdzono zmniejszenie aktywności kinazy tymidynowej i dekarboksylazy ornitynowej odpowiednio o 85 i 83% w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. Dawka DMDS hamująca aktywność enzymów biorących udział w syntezie białek była czterokrotnie mniejsza niż dawka DMDS wywołująca ten sam skutek w przypadku wątroby zdrowej (*Zieve* 1988).

Disiarczek dimetylu podawano dootrzewnowo samcom szczurów rasy Sprague-Dawley w dawce 376,8 mg/kg m.c. U zwierząt obserwowano drgawki przechodzące w śpiączkę w ciągu 15 min po podaniu DMDS (*Zeneroli* i in. 1982).

Disiarczek dimetylu podawany szczurom dootrzewnowo w pojedynczej dawce 0,12 mg/kg m.c. powodował zmniejszenie aktywności motorycznej zwierząt, zaburzenie postawy ciała oraz zmniejszenie odpowiedzi na bodźce bólowe. Obserwowano tylko nieznaczne zmiany w wywołanych potencjałach wzrokowych (VER) mierzących sumę procesów hamowania i pobudzania w synapsach drogi wzrokowej (*Jones* i in. 1987).

Disiarczek dimetylu podawany dożołądkowo szczurom w dawce 94,2 mg/kg m.c. przez cztery dni nie wpływał na aktywność enzymów wątrobowych metabolizujących (reduktazy NADPH-cytochrom P-450 i monooksygenaz zależnych od cytochromu P-450), (*Siess* i in. 1997).

Disiarczek dimetylu może zaburzać czynność tarczycy. Wpływ disiarczku dimetylu na gruczoł tarczowy opisał *Cowan* (1967). Badania przeprowadzono na szczurach Sprague-Dawley, które otrzymywały DMDS dożołądkowo w dawkach: 26,5; 53,0; 79,5; 106,0; 132,5; 159,0; 212,0; 265,0; 530,0; 1060,0; 1590,0 lub 2120 mg/kg m.c./dzień. Godzinę po podaniu DMDS zwierzętom podano roztwór jodu. Następnie po kolejnych trzech godzinach zwierzęta zabijano i dokonywano pomiaru wychwyty jodu przez tarczycę. Nie obserwowano zmian w

czynności tarczycy po dawkach DMDS od 26,5 do 53,0 mg/kg. Słabe zahamowanie aktywności tarczycy stwierdzono po dawkach disiarczku dimetylu wynoszących od 106,0 do 212,0 mg/kg m.c. DMDS w dawce od 265,0 do 2120,0 mg/kg m.c. był śmiertelny dla zwierząt.

Nie obserwowano działania uczulającego disiarczku dimetylu po powtarzanej aplikacji na skórę świnek morskich (ATOFINA 2000).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wartość TCL_0 disiarczku dimetylu po 6-godzinnym narażeniu inhalacyjnym szczurów przez 13 dni ustalono na poziomie 980 mg/m^3 . Disiarczek dimetylu o tym stężeniu powodował senność (działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy, OUN), bezdech oraz spadek masy ciała (RTECS 2002).

Szczury rasy Aldery Park (wolne od patogenów) narażano inhalacyjnie na disiarczek dimetylu o stężeniu $390,0$ lub $975,0 \text{ mg/m}^3$ 5 dni w tygodniu, przez 4 tygodnie. DMDS o stężeniu wynoszącym 390 mg/m^3 nie powodował żadnych niekorzystnych skutków działania związku na zwierzęta. Narażenie na DMDS o stężeniu 975 mg/m^3 u zwierząt powodowało trudności w oddychaniu i zmniejszenie masy ciała zwierząt narażanych w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (Gage 1970).

Disiarczek dimetylu w dawkach od $10,6$ do 1063 mg/kg m.c. наносzono na skórę królików przez 28 dni. We wszystkich grupach zwierząt obserwowano silne podrażnienie i martwicę skóry. Nie obserwowano zmian układowych po podawaniu disiarczku w dawce $10,6 \text{ mg/kg/dzień}$. W grupie zwierząt otrzymujących największą dawkę związku odnotowano padnięcia zwierząt, zmiany w mięśni sercowym oraz w erytrocytach, krwinkach czerwonych (charakteru zmian nie opisano), (ATOFINA 2000).

Disiarczek dimetylu charakteryzuje stosunkowo słabe działanie miejscowo drażniące. W bazie RTECS (2002) są cytowane wartości TDL_0 po podaniu na skórę królika na poziomie 2126 mg/kg m.c. po aplikacji 4-tygodniowej oraz $13\ 819 \text{ mg/kg m.c.}$ po podawaniu związku na skórę przez 16 dni. W obu przypadkach u badanych zwierząt stwierdzono zapalenie skóry.

Stwierdzono, że disiarczek dimetylu działa także umiarkowanie drażniąco na błonę śluzową oczu królika (Jeffrey i in. 1987).

W następstwie powtarzanego narażenia inhalacyjnego zwierząt (gatunku zwierząt nie podano) na DMDS o stężeniach: $39,2$; 196 lub 980 mg/m^3 przez 90 dni, działanie drażniące na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu występowało tylko po narażeniu na związek o największym stężeniu. Po narażeniu na DMDS o stężeniach 196 lub 980 mg/m^3 obserwowano spadek masy ciała zwierząt oraz niewielkie zmiany w obrazie krwi. We wszystkich grupach zwierząt zanotowano zmiany patomorfologiczne w błonie śluzowej nosa. Zmiany te były odwracalne po 4 tygodniach, choć po narażeniu na związek o dwu większych stężeniach utrzymywała się zmniejszona liczba limfocytów oraz zapalenie węzłów chłonnych (po narażeniu na związek o stężeniu 980 mg/m^3), a także zmiany w śledzionie (zanik grudek chłonnych śledziony), (ATOFINA 2000).

Maxwell (1981) badał wpływ disiarczku dimetylu na zmiany w morfologii krwi u ptactwa domowego. Zwierzęta otrzymywały DMDS dozołądkowo w dawce $0,14$ lub $0,16 \text{ mg/kg m.c.}$ przez 6 dni, a następnie dawkę podwojoną przez kolejne 6 dni. Po pierwszym okresie podawania disiarczku dimetylu nie stwierdzono żadnych zmian u badanego drobiu. Dopiero siódmego dnia podawania związku w erytrocytach pojawiły się ciała Heinz-a, co wskazywało na wystąpienie anemii hemolitycznej. W normie pozostawała liczba erytrocytów i krwinek białych, ale zarówno poziom hemoglobiny, jak i łączna objętość elementów morfotycznych krwi (PCV) uległy znacznemu zmniejszeniu.

Duncan i in. (1995) badali wpływ disiarczku dimetylu na poziom glutationu u owiec rasy Scottish Blackface i Finnish Landrace. Do doświadczenia wybrano sześć zwierząt o fizjologicznie niskim poziomie glutationu (< 30 mg glutationu/100 ml RBC) oraz sześć o wysokim poziomie glutationu (> 70 mg/100 ml RBC). Zwierzęta otrzymywały dwa razy dziennie DMDS w ilości 2355 mg (25 mmoli) przez 35 dni. W ciągu dwu tygodni od rozpoczęcia doświadczenia u wszystkich badanych zwierząt wystąpiły objawy anemii hemolitycznej. Na poziom hemoglobiny oraz łączną objętość elementów morfotycznych (PCV) nie miała wpływu ani rasa zwierząt, ani fizjologiczny poziom glutationu. Liczba ciałek Heinza była największa u zwierząt o niskim poziomie glutationu, co potwierdzało hipotezę, że istnieje zależność między całkowitym stężeniem glutationu w erytrocytach a odpornością erytrocytów na uszkodzenia oksydacyjne.

Earl i Smith (1983) podawali bydłu rasy Jersey paszę (brukselkę) zawierającą 2,45 g sulfotlenku 5-metylocysteiny (SMCO), którego metabolitem jest disiarczek dimetylu, w 1 kg suchej masy przez 14 dni. Zwierzęta otrzymywały dziennie 4700 mg SMCO/kg masy ciała, potem następowala 14-dniowa przerwa i przez kolejne 25 dni podawano związek w dawce 1800 mg/kg m.c. Stwierdzono wzrost stężenia we krwi zwierząt disiarczku dimetylu, który osiągnął maksymalny poziom wynoszący 5,2 mg/litr krwi dziesiątego dnia eksperymentu. Tego dnia liczba ciałek Heinza we krwi zwierząt była również największa, a następnie ulegała wyraźnemu zmniejszeniu. Poziom hemoglobiny we krwi obniżył się ze 151 do 51 g/litr krwi, co świadczyło o wystąpieniu anemii. W okresie przerwanej narażenia (między 14. a 28. dniem eksperymentu) zmalała liczba ciałek Heinza we krwi, a poziom hemoglobiny wzrósł do 80 g/l (stężenie disiarczku dimetylu we krwi wynosiło wtedy 1 mg/l). W dalszej części doświadczenia stężenie disiarczku dimetylu we krwi stale rosło, osiągając w 39. dniu narażenia poziom 5,56 mg/l, wzrastała również liczba ciałek Heinza.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Disiarczek dimetylu nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames (z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej).

Działanie rakotwórcze u ludzi

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

Działanie rakotwórcze u zwierząt

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Nie obserwowano działania teratogennego disiarczku dimetylu po narażeniu inhalacyjnym ciężarnych samic szczura na związek o stężeniu 196 mg/m³. Obserwowano działanie fetotoksyczne u potomstwa (zmniejszenie masy ciała i opóźnienie kostnienia) oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała u matek (ATOFINA 2000).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Disiarczek dimetylu wchłania się do organizmu głównie przez drogi oddechowe i układ pokarmowy. Nie ma ilościowych danych na temat wchłaniania i rozmieszczenia związku w organizmie.

Metabolizm i wydalanie

Disiarczek dimetylu podany dootrzewnowo myszom wydalany był przez płuca w postaci niezmienionej jako metanotiol (CH_3SH = merkaptan metylowy) oraz siarczek dimetylu (*Susman* i in. 1978). DMDS był w organizmie rozszczepiany do 2 moli metanotiolu, którego część była następnie przekształcana w siarczek dimetylu.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie oraz bazach danych nie znaleziono informacji na temat mechanizmu działania disiarczku dimetylu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Tansy i in. (1981) w badaniach na szczurach rasy Sprague-Dawley wyznaczyli wartość LC_{50} dla disiarczku dimetylu wynoszącą $3155 \text{ mg/m}^3/4 \text{ h}$, zaś dla równomolowej mieszaniny merkaptanu metylowego, siarczku dimetylu i disiarczku dimetylu wynoszącą 2156 mg/m^3 .

Disiarczek dimetylu w dawce $45,7 \text{ mg/kg m.c.}$, podawany dootrzewnowo szczurom rasy Sprague-Dawley łącznie z fenolem, zmniejszał jego dawkę powodującą wystąpienie śpiączki u zwierząt (*Windus-Podehl* 1983).

W badaniach *in vitro* na komórkach białaczki mysiej L1210 *Pierson* i in. (1985) wykazali, że disiarczek dimetylu znacząco nasila cytotoksyczne działanie selenocystaminy (inaktywator polimerazy RNA) na komórki nowotworowe, co może znajdować zastosowanie w chemioterapii.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane dotyczące zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia na disiarczek dimetylu przedstawiono w tabeli 2.

W 90-dniowym powtarzanym narażeniu inhalacyjnym zwierząt (ATOFINA 2000) na DMDS o stężeniach: $39,2$; 196 lub 980 mg/m^3 , działanie drażniące związku na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu występowało tylko po narażeniu na związek o stężeniu 980 mg/m^3 . DMDS o stężeniu 196 lub 980 mg/m^3 spowodował spadek masy ciała zwierząt oraz niewielkie zmiany w obrazie krwi. We wszystkich grupach zanotowano zmiany patomorfologiczne błony śluzowej nosa, ale ze względu na fakt, że obserwowane skutki miały charakter odwracalny i były zmianami o niewielkiej istotności, stężenie $39,2 \text{ mg/m}^3$ można przyjąć za wartość NOAEL do wyliczenia wartości NDS.

Tabela 2.

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia zwierząt doświadczalnych na disiarczki dimetylu w warunkach narażenia ostrego i podprzewlekłego

Gatunek zwierzęcia	Droga narażenia	Stężenie lub dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury	inhalacyjna	7100 mg/m ³ 11 900 mg/m ³ 12 900 mg/m ³ 19 200 mg/m ³ 26 000 mg/m ³	badanie toksyczności ostrej	zatrzymanie oddechu i drgawki zatrzymanie oddechu i drgawki zatrzymanie oddechu i drgawki, zgrubienie ścian pęcherzyków płucnych padnięcia zwierząt w ciągu 15 ÷ 35 min od podania związku padnięcia zwierząt w ciągu 15 ÷ 35 min od podania związku poprzedzone zaburzeniami oddychania i drgawkami	<i>Ljunggren</i> 1943
Szczury Sprague-Dawley (samce)	dootrzewnowa	376,8 mg/kg m.c.	jednorazowo	drgawki przechodzące w śpiączkę w ciągu 15 min od podania związku	<i>Zeneroli</i> 1982
Szczury	dootrzewnowa	0,12 mg/kg m.c.	jednorazowo	zmniejszenie aktywności motorycznej, zaburzenie postawy ciała, zmniejszenie odpowiedzi na bodźce bólowe	<i>Jones</i> 1987
Szczury Sprague-Dawley	dożołądkowa	26,5 mg/kg m.c. 53,0 mg/kg m.c. 79,5 mg/kg m.c. 106,0 mg/kg m.c. 132,5 mg/kg m.c. 159,0 mg/kg m.c. 212,0 mg/kg m.c.	jednorazowo	brak zmian w czynności tarczycy słabe zahamowanie czynności tarczycy	<i>Cowan</i> 1967
Szczury Sprague-Dawley	dożołądkowa	265,0 mg/kg m.c. 530,0 mg/kg m.c. 1060,0 mg/kg m.c. 1590,0 mg/kg m.c. 2120 mg/kg m.c.	jednorazowo	padnięcia zwierząt	<i>Cowan</i> 1967

cd. tab. 2.

Gatunek zwierzęcia	Droga narażenia	Stężenie lub dawka	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury	dożoładkowa	94,2 mg/kg m.c.	jednorazowo przez cztery kolejne dni	nie ma wpływu na aktywność enzymów wątrobowych	<i>Siess</i> 1997
Szczury Aldery Park	inhalacyjna	390 mg/m ³	20 · 6 h	nie ma niekorzystnych skutków działania związku	<i>Gage</i> 1970
Nie podano	inhalacyjna	975 mg/m ³	narażenie powtarzane, 4-tygodniowe 13 · 6 h	ospałość, trudności w oddychaniu, spadek masy ciała, przekrwienie narządów	ATOFINA 2000
		39,2 mg/m ³	90 dni	zmiany patomorfologiczne w błonie śluzowej nosa	
		196 mg/m ³		zmiany patomorfologiczne w błonie śluzowej nosa, zmniejszenie masy ciała, zmiany w obrazie krwi, zmniejszona liczba limfocytów	
		980 mg/m ³		działanie drażniące na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych, zmiany patomorfologiczne w błonie śluzowej nosa, zmniejszenie masy ciała, zmiany w obrazie krwi, zmniejszona liczba limfocytów, zapalenie węzłów chłonnych, zmiany w śledzionie (atrofia limfoidalna)	
Drób	dożoładkowa	0,14 mg/kg lub 0,16 mg/kg (następnie dawki podwojone przez kolejne 6 dni)	6 dni	pojawienie się ciałek Heinza w erytrocytach, obniżenie poziomu hemoglobiny i wskaźnika PCV	<i>Maxwell</i> 1981
Owce	dożoładkowa	2355 mg (25 mmoli)	2 · dziennie przez 35 dni	anemia hemolityczna w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia doświadczenia	<i>Duncan</i> 1995

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce i w innych państwach nie ustalono wartości normatywów higienicznych disiarczku dimetylu.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Za podstawę do ustalenia wartości NDS przyjęto wyniki badań uzyskane w warunkach 90-dniowego powtarzanego narażenia inhalacyjnego zwierząt na disiareczek dimetylu o stężeniach: 39,2; 196 lub 980 mg/m³. U zwierząt narażonych na DMDS o stężeniu 39,2 mg/m³ zanotowano zmiany patomorfologiczne błony śluzowej nosa. DMDS o stężeniu 196 lub 980 mg/m³ spowodował spadek masy ciała zwierząt oraz niewielkie zmiany w obrazie krwi. Działanie drażniące związku na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu występowało tylko po narażeniu na DMDS o stężeniu 980 mg/m³.

Ze względu na fakt, że obserwowane zmiany patomorfologiczne błony śluzowej nosa po narażeniu na DMDS o stężeniu 39,2 mg/m³ nie były istotne i miały charakter odwracalny, stężenie to przyjęto za wartość NOAEL do wyliczenia wartości NDS:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{39,2 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 2} \approx 2,5 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

- $A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka
- $B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi
- $C = 1$, do wyliczenia zastosowano wartość NOAEL
- $D = 2$, współczynnik związany z przejściem z badań podprzewlekłych do badań przewlekłych
- $E = 2$, współczynnik modyfikujący związany z oceną eksperta (niewielka liczba danych).

Do wyprowadzenia wartości NDSCh, niezbędnej do ustalenia ze względu na działanie drażniące disiarczku dimetylu, przyjęto równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g,$$

gdzie:

- $u(P)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
- S_g – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach od 1,5 do 2,0)
- $\log S_g$ – w granicach od 0,18 do 0,30.

Po podstawieniu do równania, otrzymano:

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot 2,5 \text{ mg/m}^3 = 4,6 \text{ mg/m}^3 \text{ (dolna granica)} \\ \text{NDSCh} &= 2,888 \cdot 2,5 \text{ mg/m}^3 = 7,2 \text{ mg/m}^3 \text{ (górną granica)}. \end{aligned}$$

Proponuje się przyjęcie stężenia 5 mg/m³ (2 razy wartość NDS) disiarczku dimetylu wartość NDSCh.

W świetle istniejących danych nie ma podstaw do oznaczenia substancji indeksem o wchłanianiu przez skórę. Nie ma też podstaw do ustalania wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB) disiarczku dimetylu.

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

*dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8*

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę. Morfologia krwi z rozmazem i spirometria.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę. Morfologia krwi z rozmazem, w zależności od wskazań stężenie żelaza w surowicy krwi oraz spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę. Morfologia krwi z rozmazem, w zależności od wskazań stężenie żelaza w surowicy krwi oraz spirometria.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, błony śluzowe oczu, skóra i układ krwiotwórczy (krwinki czerwone).

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Astma oskrzelowa, przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu, przewlekłe choroby zapalne skóry i niedokrwistość.

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

ATOFINA (2000) Dimethyl disulfide. Material Safety Data Sheet. Chemicals, Inc.

Blom H.J. i in. (1990) *Hepatology* 11 (4), 682-89.

CESARS (November, 2001) Chemical Evaluation Search and Retrieval System, Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Issue 2001, 4.

CHEMINFO (2001) Canadian Centre for Occupational Health and Safety.

CHEMINDEX (2001) Canadian Centre for Occupational Health and Safety.

Cowan J.W., Saghir A.R., Salji J.P. (1967) Antithyroid activity of onion volatiles. *Austral. J. Bio. Sci.* 29, 683-685.

Duncan A.J., Roncin B., Elston D.A. (1995) Effect of blood glutathione status on the susceptibility of sheep to haemolytic anaemia induced by the brassica anti-metabolite, dimethyl disulfide. *Animal Science (Pencaitland)*, 60 (1), 93-98.

Earl C.R., Smith R.H. (1983) Dimethyl disulfide in the blood of cattle fed on brassicas. *J. Sci. Food Agric.* 34 (1).

Gage J.C. (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *British Journal of Industrial Medicine* 27, 1-18.

Genium's Handbook of safety, health, and environmental data for common hazardous substances (1999) N.Y., Genium Publishing Corporation, 2, 2271.

HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2001), (Komputerowa baza danych).

Jappinen P. i in. (1993) Volatile metabolites in occupational exposure to organic sulfur compounds. *Archives of Toxicology* 67, 2, 104-106.

Jeffrey H. i in. (1987) Flowing super sour gas wells with DMDS. *Energy Progress* 7, 4, 223-229.

Jones D.B. i in. (1987) Hepatic encephalopathy: application of visual evoked responses test hypotheses of its pathogenesis in rats. *J. Hepatol.* 4 (1), 118-126.

Kangas J., Jappinen P., Savolainen H. (1984) Exposure to hydrogen sulfide, mercaptans and sulfur dioxide in the pulp industry. *American Industrial Hygiene Association Journal* 45 (1), 787-790.

Klingberg J. i in. (1988) Disturbed iron metabolism among workers exposed to organic sulfides in a pulp plant. *Scand J. Work Environ Health* 14 (1), 17-20.

Kołodziejczyk A. Feromony (artykuł w internecie: http://www.pg.gda.pl/PismoPG/nr5_98/html.cgi?std=ISO&plk=A09.HTM)

Ljunggren G., Norberg B. (1943) On the effect and toxicity of dimethyl sulfide, dimethyl disulfide and methyl mercaptan. *Acta Physiologica Scandinavica* 5, 248-255.

Maxwell M.H. (1981) Production of Heinz body anemia in the domestic fowl after ingestion of dimethyl disulfide: a haematological and ultrastructural study. *Research in Veterinary Science* 30 (2), 233-238.

NTP (1991) Chemical Respository (Radian Corporation, August 29) http://ntp-db.niehs.nih.gov/NTP_Reports/NTP_ChemH&S/NTP_.../Radian624-92-0.tx (Komputerowa baza danych).

Pappas S.C. i in. (1984) Visual evoked potentials in a rabbit model of hepatic encephalopathy. II. Comparison of hyperammonemic encephalopathy, postictal coma, and coma induced by synergistic neurotoxins. *Gastroenterology* 86, ISS 3, Mar, 546-551.

Patty's Industrial hygiene and toxicology (1981) 3rd ed. New York, Interscience, II A, 2086.

Persson S. i in. (1989) *Oral Microbiol Immunol* 4 (3), 169-172.

Petrulis A., Johnston R.E. (1993) A reevaluation of dimethyl disulfide as a sex attractant in golden hamsters. *Physiology & Behavior* 57, 4, 779-784.

Pierson H.F., Fisher J.M., Rabinovitz M. (1985) Methylthio-capping of selenocysteamine: preliminary studies on selective toxicity for cancer chemotherapy. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 50, ISS 3, Dec, 447-450.

Prentice R.D.M., Mc Kernan, Bryce J.H. (1998) A source of dimethyl disulfide and dimethyl trisulfide in grain spirit produced with a coffee still. *Am. Soc. Brew.* 56 (3), 99-103.

Richardson M.L., Gangoli S. (1993) The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry, Cambridge, England 3, 561.

RTECS (2002) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati (Komputerowa baza danych).

Saghir A.R., Cowan J.W., Salji J.P. (1968) Thermomolecular structure of sulfides in relation to antithyroid activity. *Eur. J. Pharmacol.* 2 (5), 399-402.

Sax N.J., Lewis R.J. (2000) Sax's Dangerous properties of industrial materials 10th ed. New York, Van Nostrand Reinhold 2, 1428.

Siess M.H. i in. (1997) Modification of hepatic drug-metabolizing enzymes in rats treated with alkyl sulfides. *Cancer Lett.* Dec. 9, 120 (2), 195-201.

Susman J.L. i in. (1978) Pulmonary excretion of hydrogen sulfide, metanethiol, dimethyl sulfide and dimethyl disulfide in mice. *Drug. Chem. Toxicol.* 1 (4), 327-338.

Tansy M.F. i in. (1981) Acute and subchronic toxicity studies of rats exposed to vapors of methyl mercaptan and other reduced sulfur compound. *J. Toxicol. Environ. Health*, Jul-Aug, 8 (1-2), 71-88.

TOXNET (<http://toxnet.nlm.nih.gov>), (Komputerowa baza danych).

Windus-Podehl G. i in. (1983) Encephalopathic effect of phenol in rats. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 101 (4), 586-592.

Załącznik do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 3 lipca 2002 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 129, poz. 1110.

Zeneroli M.L. i in. (1982) Visual evoked potentials in encephalopathy induced by galactosamine, ammonia, dimethyl disulfide and octanoic acid. *Hepatology* 2 (5), 532-8.

Zieve L. i in. (1988) *J. Lab. Clin. Med.* 111 (6), 725-730.

Zieve L. i in. (1985) Effect of hepatic failure toxins on liver thymidine kinase and ornithine decarboxylase activity after massive necrosis with acetaminophen in the rat. *J. Lab. Clin. Med.* 106 (5), 583-8.

Zieve L. (1985) Ammonia, octanoate and mercaptan depress regeneration of normal rat liver after partial hepatectomy. *Hepatology* 5 (1), 28-31.

Dimethyl disulfide

A b s t r a c t

Dimethyl disulfide (DMDS) is a liquid with an unpleasant odor (typical for mercaptanes). It is used in rendering, manufacturing starch, whisky and wood pulp. It can be found in the general environment: in biogenic emissions from soil, in certain fungi, livestock excretions and it may be formed in improperly stored fish. It is slightly irritating to eyes, the skin and the upper respiratory tract. DMDS administered orally was observed to slightly inhibit the thyroid activity of rats. It caused a reduction in some liver enzyme activities. It had an influence on CNS.

Based on the toxicity of dimethyl disulfide the following exposure limit values have been proposed: MAC – 2.5 mg/m³, MAC(STEL) – 5 mg/m³.