

# Tioacetamid – frakcja wdychalna

## Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1,2</sup>

### Thioacetamide – inhalable fraction

### Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr hab. ELŻBIETA BRUCHAJZER, prof. UM  
<https://orcid.org/0000-0002-4494-5722>  
prof. dr hab. JADWIGA SZYMAŃSKA  
<http://orcid.org/0000-0002-3320-008X>  
dr BARBARA FRYDRYCH  
<https://orcid.org/0000-0002-9383-5319>  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Medical University of Lodz

NDS	1,5 mg/m <sup>3</sup>
NDSCh:	nie ustalono
NDSP:	nie ustalono
DSB:	nie ustalono
Carc. 1B	substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B (substancja, która ma potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi)

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 3-5.10.2018 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 01.07.2019 r.

---

#### Streszczenie

Tioacetamid występuje w postaci bezbarwnych kryształów o charakterystycznym zapachu merkaptanów. Dawniej był stosowany jako: fumigant zapobiegający gniciu pomarańczy, środek przyspieszający wulkanizację gumy oraz stabilizator oleju napędowego. Obecnie jest wykorzystywany w analizie jakościowej jako źródło siarkowodoru.

Według informacji z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w latach 2005-2016 w Polsce na tioacetamid narażonych było od 486 do 1 137 osób. Większość z nich stanowiły kobiety.

Wartość LD<sub>50</sub> po dożołądkowym podaniu związku szczurom wynosi 301 mg/kg mc. Tioacetamid ma silne działanie hepatotoksyczne. Tioacetamid podany szczurom w pojedynczej dawce powodował martwicę zrazików wątrobowych. Podawany wielokrotnie prowadził do uszkodzenia wątroby, o czym świadczyły m.in. zmiany biochemiczne (zwiększenie aktywności: aminotransferaz, gamma-glutamylotransferazy, alkalicznej fosfatazy oraz stężenia bilirubiny w surowicy), a także jej marskość.

<sup>1</sup> Międzyresortowa Komisja ds. NDS i NDN będzie wnioskowała o ustalenie wartości NDS dla tioacetamidu po otrzymaniu informacji o poziomach stężeń substancji w powietrzu stanowisk pracy.

<sup>2</sup> Publikacja opracowana na podstawie wyników IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Skutki toksycznego działania tioacetamidu wykazane w doświadczeniach przewlekłych na zwierzętach świadczą o wyraźnej zależności ich występowania od czasu narażenia. Po przewlekłym narażeniu szczurów na tioacetamid w wodzie do picia (o stężeniu 0,03%, czyli około 35 mg/kg mc./dzień) lub w paszy (0,5% w paszy, czyli około 28 mg/kg mc./dzień) po 4 miesiącach notowano zapalenie wątroby i miejscowe ogniska martwicy w wątrobie, później zmiany te nasilały się, a po 8 ÷ 17 miesiącach występowały: przewlekłe zapalenie wątroby, marskość oraz nowotwory wątroby i przewodów żółciowych.

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności tioacetamidu nie są jednoznaczne. Można przyjąć, że związek stwarza ryzyko uszkodzenia materiału genetycznego w warunkach *in vivo*, po biotransformacji do silnie hepatotoksycznego metabolitu. Przemiany metaboliczne tioacetamidu w organizmie prowadzą – w wyniku S-oksydacji, głównie przy udziale CYP2E1 – do sulfotlenku (TASO), a następnie hepatotoksycznego, bardzo reaktywnego sulfonu (TASO<sub>2</sub>). Ma on podstawowe znaczenie w mechanizmie działania toksycznego związku (łącząc się z makrocząsteczkami wątroby). Metabolity tioacetamidu nasilają także stres oksydacyjny.

Wystąpienie nowotworów w przewlekłych eksperymentach na zwierzętach spowodowało, że Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) w 1987 roku zaliczyła tioacetamid do grupy 2B, czyli do czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla człowieka. Zgodnie z klasyfikacją CLP eksperci Unii Europejskiej zaliczyli tioacetamid do substancji rakotwórczych kategorii zagrożenia 1B z przypisem H350 „może powodować raka”.

Za podstawę wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) przyjęto hepatotoksyczne działanie tioacetamidu na szczury, którym podawano związek wielokrotnie drogą dożołądkową. Za wartość NDS zaproponowano stężenie 1,5 mg/m<sup>3</sup>. Nie ma podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Zaproponowano także oznaczenie związku „Carc. 1B” informujące, że jest to substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B.

Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

**Słowa kluczowe:** tioacetamid, narażenie zawodowe, toksyczność, NDS, inżynieria środowiska, nauki o zdrowiu.

## Abstract

Thioacetamide occurs in the form of colorless crystals with a characteristic smell of mercaptans. It was used in the past as a fumigant to prevent oranges from rotting, in rubber vulcanization and as a diesel stabilizer. It is currently used in a qualitative analysis as a source of hydrogen sulfide. According to information from the Central Register of Data on Exposure to Carcinogenic or Mutagenic Substances, Mixtures, Factors or Technological Processes in 2005-2016 from 486 to 1137 people were exposed to thioacetamide in Poland. Most of them were women. The LD<sub>50</sub> value after intra-gastric administration of the compound to rats is 301 mg/kg. Thioacetamide is a strong hepatotoxic agent, its single dose caused hepatic necrosis. Administered repeatedly it induced liver damage, which was indicated by biochemical changes and cirrhosis. The effects of thioacetamide toxicity in chronic animal experiments indicated a relationship to exposure time. After chronic exposure of rats to thioacetamide in drinking water (at 0.03%, i.e., approximately 35 mg/kg/day) or in feed (0.5% in feed, i.e., approximately 28 mg/kg/day), hepatitis and local hepatic foci were noted after 4 months, these changes later intensified, and after 8–17 months chronic hepatitis, cirrhosis and cancer of the liver and bile ducts occurred. The results of mutagenicity and genotoxicity studies of thioacetamide are inconclusive. It can be assumed that the compound may damage genetic material *in vivo* after biotransformation to a highly hepatotoxic metabolite. The metabolism of thioacetamide by S-oxidation (mainly with the participation of CYP2E1) leads to the production of sulfoxide (TASO), and then to hepatotoxic, highly reactive sulfone (TASO<sub>2</sub>). The latter is of fundamental importance for the mechanism of toxic action of thioacetamide (by binding with hepatic macromolecules). Thioacetamide metabolites also induce oxidative stress. Because of neoplasms observed in chronic studies, International Agency for Research on Cancer (IARC) included thioacetamide in group 2B – agents probably carcinogenic to humans. According to the CLP classification, thioacetamide is a category-1B carcinogen with a “H350 – May cause cancer” note. The hepatotoxic effects of thioacetamide in rats after repeated administration were used as the basis for determining the maximum acceptable concentration (MAC; TLV-TWA – threshold limit value-time weighted average). A concentration of 1.5 mg/m<sup>3</sup> was proposed as the MAC value. There are no bases to determine the short-term exposure limit (STEL) and the biological limit value (BLV). “Carc. 1B” marking is also proposed, as thioacetamide is a category-1B carcinogen. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

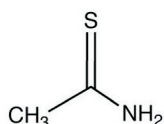
**Keywords:** thioacetamide, occupational exposure, toxicity, MAC-TWA, environmental engineering, health sciences.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka tioacetamidu (ChemIDplus 2018; HSDB 2018; IARC 1974; Lewis 2004; The Merck Index... 2001; RoC 2016; Rozporządzenie... 2008; RTECS 2018):

- wzór sumaryczny  $C_2H_5NS$
- wzór strukturalny



- masa cząsteczkowa 75,16

- nazwa chemiczna tioacetamid  
(thioacetamide)
- numer CAS 62-55-5
- nazwa w rejestrze CAS thioacetamid
- nazwy wg IUPAC: ethanethioamide,  
tioacetamid  
(thioacetamide)
- nazwa zwyczajowa tioacetamid
- numer WE (EINECS) 200-541-4
- numer indeksowy (EC) 616-026-00-6
- synonimy: amid kwasu  
tiooctowego,  
AKT, TAA,  
acetotioamid,  
etanotioamid.

**Tabela 1.**

**Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie tioacetamidu zgodnie z obowiązującymi aktami prawnymi (Rozporządzenie... 2008)**

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	pikto-gram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
616-026-00-6	thioacetamide	200-541-4	62-55-5	Carc. 1B Acute Tox. 4* Eye Irrit. 2 Skin Irrit. 2 Aquat. Chronic 3	H350 H302 H319 H315 H412	GHS08 GHS07 Dgr	H350 H302 H319 H315 H412	-	-

Objaśnienia:

\* – minimum klasyfikacji dla danej kategorii.

Carc. 1B – rakotwórczość, kategoria zagrożenia 1B.

H350 – może powodować raka.

GHS07 – zagrożenie dla zdrowia, działanie drażniące na skórę i oczy.

GHS08 – zagrożenie dla zdrowia, kategoria zagrożenia 1B (może powodować raka).

Acute Tox. 4\* – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

Eye Irrit. 2 – działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.

H319 – działa drażniąco na oczy.

Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.

H315 – działa drażniąco na skórę.

Aquatic Chronic 3 – stwarza zagrożenie dla środowiska naturalnego, kategoria zagrożenia 3.

H412 – działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Dgr – ang. *danger* – niebezpieczeństwo.

Tioacetamid jest umieszczony w tabeli 3. załącznika VI do Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008, tzw. rozporządzenia CLP (Rozporządzenie... 2008), (tab. 1., rys. 1.).

Tioacetamid jest sklasyfikowany:

- pod względem zagrożeń dla zdrowia:
  - jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B, z przypisanym zwrotem H350 „może powodować raka”,
  - do kategorii 4. toksyczności ostrej, z przypisanym zwrotem H302 „działa szkodliwie po połknięciu”,
  - do kategorii 2. działania drażniącego na skórę, z przypisanym zwrotem H315 „działa drażniąco na skórę”,
  - do kategorii 2. działania drażniącego na oczy, z przypisanym zwrotem H319 „działa drażniąco na oczy”.
- pod względem zagrożeń dla środowiska:
  - do kategorii 3. toksyczności przewlekłej dla środowiska wodnego, z przypisanym zwrotem H412 „działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki”.

### Właściwości fizykochemiczne

Tioacetamid występuje w postaci bezbarwnych kryształów. Ma słaby zapach merkaptanów (średni poziom wyczuwalności zapachu to 94,7 ppm w 50-procentowym glikolu etylenowym). W czasie rozkładu tioacetamidu, oprócz ditlenku węgla, wydzielają się bardzo toksyczne tlenki azotu i siarki oraz tlenek węgla (HSDB 2018).

Właściwości fizykochemiczne tioacetamidu (ChemIDplus 2018; HSDB 2018; Lewis 2004; RoC 2016; The Merck Index... 2001):

- nazwa chemiczna           tioacetamid
- postać                       bezbarwne kryształy o charakterystycznym, nieprzyjemnym zapachu merkaptanów
- temperatura topnienia   113 ÷ 114 °C
- temperatura wrzenia     brak danych
- gęstość względna (masa właściwa)  $d_4^{20}$    1,269 (woda = 1 g/cm<sup>3</sup>); 1,336
- prężność par               15,2 mm Hg w 25 °C (2,026 kPa)

- względna prężność par (powietrze = 1)           brak danych
- temperatura zapłonu     brak danych
- temperatura samozapłonu   brak danych
- granice wybuchowości   brak danych
- pH                           5,2 (stężenie (% w/w): 10%)
- współczynnik podziału n-oktanol/woda (log  $P_{ow}$ ):   -0,26/-0,36
- stała dysocjacji pKa       13,4 (w 25 °C)
- rozpuszczalność w wodzie   163 g/l w 25 °C
- rozpuszczalność:           rozpuszcza się w etanolu (264 g/l w 20 °C), słabo rozpuszczalny w eterze, miesza się z benzenem.

### Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie, narażenie

Tioacetamid nie występuje naturalnie w przyrodzie. Po raz pierwszy został zsyntetyzowany w USA w 1921 roku, w reakcji octanu amonu i siarczku glinu (IARC 1974). Można go także otrzymać przez ogrzewanie acetamidu z siarczkiem fosforu(V) P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (HSDB 2018).

Tioacetamid został użyty na szerszą skalę w 1945 r. jako fumigant zapobiegający gniciu pomarańczy. Wykorzystywany był także w przemyśle: skórzanym, papierniczym i tekstylnym. Był środkiem przyspieszającym wulkanizację kauczuku buna (syntetycznego polibutadienu) oraz stabilizatorem oleju napędowego, a w połączeniu ze związkami rtęci stosowano go do zaprawy ziaren zbóż (IARC 1974). Obecnie tioacetamid jest wykorzystywany tylko jako zamiennik siarkowodoru (jest bezpieczniejszy i łatwiejszy w użyciu) w analizach chemicznych. Stosuje się go także jako odczynnik grupowy w jakościowym wykrywaniu kationów II i III grupy (wytrącaniu siarczków metali), (HSDB 2018).

W 2009 roku tioacetamid był produkowany w 7 fabrykach w Indiach i w 1 fabryce w Azji Wschodniej. Dostępny był u 45 dostawców, w tym u 26 w USA (RoC 2016). W UE jest zarejestrowany tylko 1 dostawca tioacetamidu, który pochodzi z Włoch (F.I.S. Fabbrica Italiana Sintetici S.p.a., Italy), (ECHA 2018).

Ogrzewanie lub zakwaszanie roztworu powoduje przejście w formę tioamidową i hydrolizę tioacetamidu do acetamidu, który ulega dalszej hydrolizie do octanu amonu (IARC 1974).

W dostępnej literaturze brakuje danych na temat ilościowego narażenia ludzi na tioacetamid. Według informacji z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w latach 2005-2016 w Polsce

na tioacetamid narażonych było od 486 do 1 137 osób, pracujących w 32-85 zakładach na terenie 12-15 województw. Większość z nich stanowiły kobiety (CzynRak 2018), (tab. 2.).

**Tabela 2.**  
**Narażenie zawodowe na tioacetamid w Polsce w latach 2005-2016**

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet (razem)	Liczba kobiet < 45 lat	Liczba osób narażonych (razem)
2005	12	32	142	344	bd.	486
2006	13	38	441	479	bd.	920
2007	14	52	173	460	bd.	633
2008	13	49	179	557	bd.	736
2009	14	52	234	647	bd.	881
2010	14	56	277	683	bd.	960
2011	13	59	170	544	bd.	714
2012	12	56	190	738	427	928
2013	14	65	201	713	481	914
2014	14	69	161	681	451	842
2015	15	75	163	681	458	844
2016	15	85	214	923	632	1137

Objaśnienie: bd. – brak danych.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Dane epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i toksykologicznych bazach komputerowych brakuje danych epidemio-

logicznych związanych z narażeniem ludzi na tioacetamid.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

**Toksyczność ostra**

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu szczurom tioacetamidu wartość  $LD_{50}$  (medianę dawki śmiertelnej) określono na 301 mg/kg mc. Po dootrzewnowym podaniu związku myszom wartość ta wynosiła 300 mg/kg mc. (HSDB 2018). Po podaniu szczurom letalnej dawki tioacetamidu (nawet większej od  $LD_{50}$ ) śmierć następowała w czasie pomiędzy 3,5 dnia a 7 dni po podaniu i była spowodowana bardzo szybko postępującą niewydolnością wątroby (Mangipudy i in. 1995a).

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu tioacetamidu szczurom w dawce 9,4 mg/kg mc. zanotowano wzrost aktywności dehydrogenazy sorbitolowej (SDH). Potwierdzeniem hepatotoksycznego działania związku były także zwiększone aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) oraz gamma-glutamylotransferazy ( $\gamma$ -GT) po podaniu tioacetamidu w dawce 25,4 mg/kg mc. (Korsund i in. 1973). Objawy martwicy wątroby notowano także w innych doświadczeniach, w których tioacetamid podawano szczurom dożołądkowo w dawkach 150 ÷ 200 mg/kg mc. (Trennery, Waring 1983; Waters i in. 2005), (tab. 3.).

Narażenie szczurów na tioacetamid podawany w dawkach 25 ÷ 200 mg/kg mc. spowodowało także zmiany (o różnym stopniu nasilenia) w kanalikach nerkowych, co świadczy o działaniu nefrotoksycznego związku (Barker, Smuckler 1974), (tab. 3.).

Po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu tioacetamidu szczurom w dawkach 50 ÷ 300 mg/kg mc. w badaniach biochemicznych i histopatologicznych wykazano uszkodzenie wątroby oraz uruchomienie mechanizmów obronnych (wbudowywanie [ $^3H$ ]-tymidyny do DNA hepatocytów), (Mangipudy i in. 1995a), (tab. 3.).

Podanie tioacetamidu szczurom w dawce 300 mg/kg mc. manifestowało się wzrostem aktywności enzymów wskaźnikowych (AlAT, AspAT,

alkalicznej fosfatazy (AP) i stężenia bilirubiny w surowicy) oraz zaburzeniami równowagi oksydacyjno-redukcyjnej (zmiany stężeń zredukowanego glutationu (GSH) i dialdehydu malonowego (MDA) oraz aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) i peroksydazy glutationowej (GPx)), (Abdel Salam i in. 2013; Ahmed i in. 2014; Khawar i in. 2016), (tab. 3.).

Powikłaniem marskości wątroby może być encefalopatia wątrobowa. Kluczowym czynnikiem patogenezы encefalopatii jest m.in. amoniak. W doświadczeniu przeprowadzonym przez Ahmeda i in. (2014) starano się poznać mechanizm powstawania encefalopatii wątrobowej indukowanej podaniem tioacetamidu samcom szczurów (tab. 3.). Po trzech dootrzewnowych dawkach (100 mg/kg mc./dzień), oprócz wzrostu poziomu wskaźników uszkodzenia wątroby (AlAT, AspAT, bilirubiny), zanotowano także zwiększenie stężenia amoniaku w: surowicy, wątrobie i mózgu. W działaniu toksycznym tioacetamidu brały też udział czynniki mające znaczenie w utrzymaniu równowagi *red-ox* w organizmie. Zanotowano wzrost poziomu tlenku azotu (NO) oraz zmniejszenie aktywności enzymów przeciwutleniających (GPx, SOD) w wątrobie i mózgu. W mechanizmie działania toksycznego tioacetamidu biorą zatem udział także czynniki, które generują powstawanie hiperamonii i nasilają stres oksydacyjny (Ahmed i in. 2014).

Objawy encefalopatii wątrobowej zanotowano także u samców myszy, którym tioacetamid podawano jednorazowo, dootrzewnowo w dawce 600 mg/kg mc. Myszy okazały się jednak gatunkiem mniej podatnym na hepatotoksyczne działanie tioacetamidu – po dawce 200 mg/kg mc. nie zanotowano u nich zmian w parametrach biochemicznych, a uszkodzenie wątroby widoczne było tylko w czasie badań histopatologicznych (Silva de Miranda i in. 2010), (tab. 3.).

**Tabela 3.**  
**Skutki ostrego działania tioacetamidu u zwierząt laboratoryjnych**

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Dawka, mg/kg mc.	Skutki działania	Piśmiennictwo
Podanie dożołądkowe			
Szczur Sprague-Dawley, ♂, n = 5/grupę	1,3	brak zmian	<i>Korsund</i> i in. 1973
	3,5	niewielkie zmiany histopatologiczne w wątrobie u 2 szczurów	
	9,4	zwiększenie aktywności SDH	
	25,4	zwiększenie masy wątroby i aktywności: SDH, AlAT, AspAT, $\gamma$ -GT, F-1-P ALD	
	68,6	zwiększenie masy wątroby i aktywności: SDH, AlAT, AspAT, $\gamma$ -GT, F-1-P ALD, MDH, LDH	
	185		
Szczur Sprague-Dawley, ♂	500		<i>Barker, Smuckler</i> 1974
	25	po wszystkich dawkach zmiany (o różnym stopniu nasilenia, po 25 mg/kg mc. – ledwo widoczne) w kanalikach nerkowych; po 16 ÷ 24 h zmiany w kanalikach kory nerek najbardziej nasilone – martwica cewek nerkowych w części proksymalnej kanalików w wewnętrznej korze nerek	
	100		
Szczur Han-Wistar, ♂, n = 45 (n = 5/grupę)	200		<i>Waters</i> i in. 2005
	150	sekcje po: 3; 7; 24; 31 i 79 h od podania; po 24 h: maksymalny wzrost aktywności SDH (1 210-krotny) i GST (1 230-krotny) w surowicy; po 31 h: maksymalny wzrost aktywności AP (1,5-krotny), AlAT (60-krotny), AspAT (140-krotny), GDS (70-krotny), SDH (1 210-krotny) w surowicy; po 79 h: maksymalne zwiększenie stężenia bilirubiny (5,7-krotne) mocznika (2,9-krotne), kreatyniny (2,5-krotne), kwasów tłuszczowych (16-krotne), cholesterolu (1,9-krotne) w surowicy; zwiększenie aktywności także: AlAT (4-krotne), AspAT (5-krotne), GDH (20-krotne), SDH (40-krotne), GST (9,5-krotne); masa ciała zmniejszona o 9 ÷ 16% po 1 ÷ 3 dniach po podaniu; po przejściowym wzroście produkcji mocznika (do 183% w ciągu 1. doby), nastąpił jego spadek (po 48 ÷ 79 h, maksymalnie po 72 ÷ 79 h) – do 74% wartości w grupie kontrolnej wniosek: TA działa hepato- i nefrotoksycznie	
Szczur, ♂	200	oceniano poziom aminokwasów w osoczu; już po 3 h poziom argininy zmniejszył się znacząco, a po 9 ÷ 24 h wyniósł 0; wzrost aktywności AspAT (8-krotny) i AlAT (15-krotny) po 12 h; brak istotnych zmian w poziomach GSH i peroksydacji lipidów w wątrobie	<i>Trennery, Waring</i> 1983
Podanie dożylnie			
Szczur Wistar, ♂, n = 66 (grupa kontrolna n = 10; n = 12/grupę)	70	sekcje po: 1; 6; 24 lub 60 h po podaniu; zwiększenie aktywności AspAT i AlAT (max. po 24 h), $\gamma$ -GT (4-; 6-krotne po 18 ÷ 48 h) i stężenia amoniaku w surowicy (max. 4-krotne po 24 h)	<i>Chen</i> i in. 2008
	280	zwiększenie aktywności AspAT (20-krotne) i AlAT (100-krotne), (max. po 24 h), $\gamma$ -GT (max. 13-krotne po 48 h) i stężenia amoniaku w surowicy (max. 8-krotne po 24 h), bilirubiny (max. po 48 h); w ciągu pierwszej doby zwiększenie poziomów czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) i interleukiny 6 (IL-6)	
Podanie dootrzewnowe			
Szczur Sprague-Dawley, ♂	50	zwiększenie aktywności AlAT (4- i 5-krotne po 12 ÷ 48 h) w surowicy, zwiększenie wbudowywania $^3H$ -tymidyny do DNA w komórkach hepatocytów (9-krotne po 36 h)	<i>Mangipudy</i> i in. 1995a
	150	zwiększenie aktywności AlAT (3- ÷ 6-krotne po 12 ÷ 48 h) w surowicy, zwiększenie wbudowywania $^3H$ -tymidyny do DNA w hepatocytach (55-krotne po 36 h i 80-krotne po 48 h)	
	300	zwiększenie aktywności AlAT (4- ÷ 5-krotne po 12 ÷ 48 h) w surowicy, zwiększenie wbudowywania $^3H$ -tymidyny do DNA w hepatocytach (85-krotne po 48 h)	
	600	zwiększenie aktywności AlAT (4- ÷ 5-krotne po 12 h, 13- ÷ 15-krotne po 72 i 96 h) w surowicy, zwiększenie wbudowywania $^3H$ -tymidyny do DNA w hepatocytach (max. 25-krotne po 72 h); obserwacje prowadzono do 14 dni – 100% zwierząt padło	

cd. tab. 3.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Dawka, mg/kg mc.	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczur albinotyczny, $n = 3$ /grupę	300	zmiany w surowicy: zwiększenie aktywności ALAT (3-krotne po 12 i 24 h) i AspAT (2,3-krotne po 12 h i 3,5-krotne po 24 h); zmniejszenie poziomu albuminu (o ok. 30%) i stężenia białka całkowitego (o około 10%) po 12 h; zwiększenie stężenia mocznika po 24 h (o około 40%)	<i>Khawari</i> i in. 2016
Szczur Sprague-Dawley, ♂, ♀, $n = 6$ /grupę	300	sekcja po 24 h; w surowicy zanotowano zwiększenie aktywności: ALAT (3,8-krotne), AspAT (1,8-krotne) i AP (2,2-krotne); w wątrobie stwierdzono: zwiększenie poziomu MDA (2,6-krotne) i NO (1,6-krotne) oraz zmniejszenie stężenia GSH (do 33% wartości kontrolnych); w mózgu zanotowano: zwiększenie poziomów MDA (2,5-krotne) i NO (1,6-krotne) oraz zmniejszenie stężenia GSH (do 60% wartości kontrolnych)	<i>Abdel Salam</i> i in. 2013
Szczur Wistar	300	badania morfologiczne we krwi: zwiększenie liczby leukocytów (o 45%), neutrofilii (o 282%), płytek krwi (o 44%) i hemoglobiny, zmniejszenie liczby erytrocytów, limfocytów (o 20%), monocytów (o 94%), hematokrytu (o 27%); dawka ta spowodowała ostre zapalenie wątroby	<i>Abbasi</i> i in. 2013
Szczur Wistar, ♂	100 (3 razy <i>i.p.</i> )	zwiększenie aktywności ALAT (95-krotne), AspAT (2,4-krotne), bilirubiny (o 47%) w surowicy; zmniejszenie stężenia białka całkowitego i albuminy w surowicy (o około 40%); zwiększenie stężenia amoniaku w: surowicy (3,9-krotne), wątrobie (3-krotne) i mózgu (2,4-krotne po 3 miesiącach); zaburzenia równowagi <i>red-ox</i> w wątrobie: zwiększenie stężenia NO (o 40%), zmniejszenie aktywności GPx (o 30%) i SOD (o 18%); zaburzenia równowagi <i>red-ox</i> w mózgu: zmniejszenie aktywności GPx i SOD (o ok. 30%)	<i>Ahmed</i> i in. 2014
Mysz, ♂, C57BL/6 $n = 60$	200  600  1 200	wyniki analiz histopatologicznych stanowią potwierdzenie uszkodzenia wątroby, brak zmian biochemicznych zwiększenie aktywności ALAT (20-krotne) i AspAT (20 ÷ 30-krotne) po 24 i 48 h (max.) w surowicy; zmniejszenie aktywności motorycznej, zaburzenia czuciowe i ruchowe, zwiększenie uwalniania glutaminy w korze mózgowej; encefalopatia wątrobowa (zespół neuropsychiatryczny) spowodowana niewydolnością wątroby; zmniejszenie przeżywalności zwierząt (o około 30% po 48 h) z powodu bardzo dużej śmiertelności zwierząt nie przeprowadzono badań neurobehawioralnych	<i>Silva de Miranda</i> i in. 2010

Objaśnienia:

*i.p.* – podanie dootrzewnowe (ang. *intraperitoneal*). $n$  – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

### Toksyczność po podawaniu wielokrotnym

Dane o toksyczności tioacetamidu przy narażeniu wielokrotnym, nieprzekraczającym 28 dawek, przedstawiono w tabeli 4.

Po dożołądkowym, 28-krotnym podawaniu tioacetamidu samcom szczurów (Sprague-Dawley) w dawce 10 mg/kg mc./dzień o uszkodzeniu wątroby świadczył wzrost stężenia bilirubiny w surowicy. Nie stwierdzono zmian w aktywnościach enzymów: ALAT, AspAT, AP, stężeniu triglicerydów oraz wskaźników nefrotoksyczności (azotu mocznikowego (BUN), kreatyniny). Zwiększenie dawki do 30 mg/kg mc./dzień spowodowało istotne statystycznie (choć niewielkie) zwiększenie aktywności AspAT i AP (*Jeong* i in. 2015), (tab. 4.).

Narażenie innego szczepu szczurów (Wistar) na tioacetamid w zbliżonej dawce (około 26 mg/kg mc./dzień)

podawanej z wodą do picia (o stężeniu 0,3 g/l wody) spowodowało wyraźne skutki hepatotoksyczne, którym towarzyszyły także zaburzenia wskaźników stresu oksydacyjnego (*Cruz* i in. 2005), (tab. 4.).

Znacznie bardziej widoczne skutki hepatotoksycznego działania tioacetamidu zanotowano po dootrzewnowym podawaniu związku szczurom w dawce 50 mg/kg mc./dzień. Po podawaniu tioacetamidu dwa razy w tygodniu, przez 3 lub 8 tygodni zanotowano: wzrost aktywności ALAT, AspAT, AP,  $\gamma$ -GT, dehydrogenazy mleczanowej (LDH), zaburzenia gospodarki lipidowej (wzrost stężenia triglicerydów i cholesterolu), stres oksydacyjny (zmiany stężeń GSH i MDA oraz aktywności katalazy (CAT) i SOD) oraz zwiększenie stężeń kreatyniny i mocznika, świadczące o uszkodzeniu (choć niewielkim) nerek (*Abdalla* i in. 2016; *Hussein* i in. 2014), (tab. 4.).



**Tabela 4.**  
**Toksyczność tioacetamidu po wielokrotnym podawaniu zwierzętom laboratoryjnym**

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka, mg/kg mc.	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley, ♂, n = 10 w grupie	p.o.	28 dni	10	zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy (o 40%); brak zmian aktywności: ALAT, AspAT, AP, BUN, kreatyniny, triglicerydów w surowicy	Jeong i in. 2015
Szczur Wistar, ♂	p.o. (0,3 g/l w wodzie do picia)	1 miesiąc	(około 20 ÷ 26)	zwiększenie aktywności AspAT (o 33%), AP (o 26%) i stężenia bilirubiny (2,6-krotne) w surowicy; brak zmian: ALAT, BUN, kreatyniny i TG	Cruz i in. 2005
Szczur, ♂, n = 10 w grupie	i.p.	2 razy/tyg. 3 tyg. (6 dawek)	50	zwiększenie aktywności: AspAT i ALAT (10-krotne), $\gamma$ -GT (3-krotne), AP (2,1-krotne), LDH (3,4-krotne), zwiększenie poziomu bilirubiny (2,8-krotne) i MDA (1,5-krotne) w surowicy; zmniejszenie aktywności CAT (o 23%), SOD (o 25%) oraz stężeń białka całkowitego (o 15%) i albuminy (o 17%) w surowicy	Hussein i in. 2014
Szczur ♂, n = 5 w grupie	i.p.	2 razy/tyg. 8 tyg. (16 dawek)	50	zwiększenie aktywności: AspAT (2,6-krotne), ALAT (2,2-krotne), AP (1,5-krotne), LDH (2,2-krotne), SOD (o 30%); zwiększenie stężenia: triglicerydów (2,9-krotne), cholesterolu (1,7-krotne), MDA (2-krotne), mocznika (o 13%), kreatyniny (o 16%) w surowicy; spadek aktywności CAT (o 53%) i stężenia GSH (o ok. 69%)	Abdalla i in. 2016

Objaśnienia:

p.o. – podanie dożołądkowe (łac. *per os*).

i.p. – podanie dootrzewnowe (ang. *intraperitoneal*).

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

### Toksyczność podprzewlekła

Wyniki doświadczeń oceniających toksyczność podprzewlekłą tioacetamidu przedstawiono w tabeli 5. Po 3 ÷ 4 miesiącach podawania szczurom tioacetamidu drogą dożołądkową (najczęściej w wodzie do picia), w dawkach 20 ÷ 28 mg/kg mc./dzień, u zwierząt obserwowano marskość wątroby z charakterystycznymi zmianami histopatologicznymi oraz wzrostem aktywności: ALAT, AspAT, AP i  $\gamma$ -GT w surowicy (Cruz i in. 2005; Fontana i in. 1996; Zimmermann i in. 1986).

Podawanie szczurom tioacetamidu (0,03% w wodzie do picia) przez okres 3 miesięcy spowodowało zmiany morfologiczne i biochemiczne świadczące o martwicy wątroby. Utrzymywały się one jeszcze przez okres około 2 miesięcy po zakończeniu narażenia. W późniejszym czasie zmiany te ustępowały, a zaczynały dominować zmiany proliferacyjne

w drogach żółciowych i wzrost całkowitej zawartości kolagenu w wątrobie (Müller i in. 1988).

Narażenie szczurów na tioacetamid w wodzie do picia (o stężeniu 0,03%, czyli 300 mg/l, co odpowiadało 26 mg/kg mc./dzień) przez 3 ÷ 6 miesięcy prowadziło do marskości wątroby. Zwiększenie stężenia tioacetamidu w wodzie do 450 lub 600 mg/l (0,045% i 0,06%, czyli 39 lub 52 mg/kg mc./dzień) i/lub wydłużenie czasu narażenia powodowało zmniejszenie przeżywalności zwierząt i nasilenie zmian w wątrobie. Do wywołania widocznej makroskopowo martwicy wątroby wystarczyło wydłużenie czasu narażenia na tioacetamid – zwiększenie dawki związku powodowało wzrost śmiertelności szczurów. Po 3 miesiącach podawania szczurom tioacetamidu w wodzie do picia zanotowano wzrost (o 350%) stężenia hydroksyproliny, co jest dobrym wskaźnikiem zawartości kolagenu w wątrobie. Zmiany te zanotowano po zakończeniu narażenia (Zimmermann i in.

1987). Podobny skutek zanotowano po podawaniu związku szczurom w dawce 25 mg/kg mc./dzień przez 16 tygodni (Fahrat i in. 1979).

Zmiany metabolizmu lipidów i lipoprotein obserwowane w modelu zwierzęcym (takie jak: zmniejszenie liczby pre- $\beta$ -lipoprotein, zwiększenie stężenia  $\beta$ -lipoprotein i zmniejszenie stężenia triglicerydów w surowicy) mają swoje odbicie w podobnych zmianach notowanych przy marskości wątroby u ludzi (Zimmermann i in. 1986), (tab. 5.).

Narażenie szczurów na tioacetamid w wodzie pitnej (o stężeniu 200 mg/l wody, czyli ok. 16 mg/kg

mc./dzień) przez 18 tygodni, spowodowało również zmiany morfologiczne we krwi. Zanotowano m.in. zmniejszenie liczby leukocytów i neutrofilii, a także zwiększenie liczby limfocytów, erytrocytów, monocytów i płytek krwi (Abbasi i in. 2013), (tab. 5).

Po 20 tygodniach narażenia szczurów na tioacetamid o stężeniach 0,3 ÷ 0,5 g/l wody (czyli ok. 20 ÷ 40 mg/kg mc./dzień) stwierdzono, oprócz marskości wątroby, także encefalopatię wątrobową i zaburzenia neurobehawioralne (Kawai i in. 2012), (tab. 5.).

Tabela 5.

Toksyczność podprzewleklej tioacetamidu dla zwierząt laboratoryjnych

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka, mg/kg mc.	Skutki działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur Lewis, ♂, n = 120	p.o. (0,5% w paszy)	1 miesiąc 2 ÷ 3 miesiące 4 miesiące 8 ÷ 12 miesięcy	28 (7,01 mg/szczura)	brak zmian makroskopowych wątroby zwiększenie liczby proliferacji komórek wątroby i komórek przewodów żółciowych w centralnej strefie zrazików proliferaacja komórek przewodów żółciowych, martwica wątroby po 8 miesiącach: zwłóknienie dróg żółciowych, łagodne nowotwory (torbielakogruczolaki, gruczolaki przewodów żółciowych); po 12 miesiącach – raki dróg żółciowych	Preat, Roels 1984
Szczur	p.o.	16 tygodni	25	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie względnej masy wątroby, zwiększenie poziomu hydroksyproliny w wątrobie i białek kolagenowych w surowicy	Fahrat i in. 1979
Szczur Wistar, ♂	p.o. 0,3 g/l wody do picia	3 miesiące	(około 20 ÷ 26)	zwiększenie aktywności AP (2-krotne) i poziomu bilirubiny (1,5-krotne) w surowicy, zmniejszenie aktywności CAT (o 60%) i SOD (o 75%) w surowicy; zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie (o 80%) i surowicy (o 67%)	Cruz i in. 2005
Szczur Uje:WIST, ♀	p.o. (0,03%) 0,3 g/l wody do picia	3 ÷ 6 miesięcy	26	marskość wątroby (wzrost aktywności AspAT, AlAT), przeżywalność zwierząt 90%; zwiększenie stężenia hydroksyproliny (o 350%) w wątrobie	Zimmermann i in. 1986; 1987
	0,045% 0,45 g/l wody do picia	3 ÷ 4 miesiące	39	nasilenie zmian martwiczych w wątrobie, zwiększenie śmiertelności zwierząt	
	0,06% 0,6 g/l wody do picia	3 miesiące	52		
Szczur Wistar, ♀, n = 17	p.o. 300 mg/l wody do picia	4 miesiące	20,8	marskość wątroby: wzrost aktywności AlAT (o 23%), AP (2,6-krotny), $\gamma$ -GT (8-krotny)	Fontana i in. 1996
Szczur Wistar, n = 7 grupie	p.o. 0,5 g/l wody do picia	16 tygodni	(około 40)	pod koniec okresu narażenia zmiany typowe dla marskości wątroby, ogniskowe, martwicze zapalenie dróg żółciowych, zmiany proliferacyjne w drogach żółciowych; zmniejszenie poziomu wszystkich badanych w pracy przeciwutleniaczy (SOD w wątrobie, GPx we krwi i wątrobie)	Abuli i in. 2002

cd. tab. 5.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka, mg/kg mc.	Skutki działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur Wistar, ♂	p.o. 200 mg/l wody do picia	18 tygodni	(około 16)	zmiany morfologiczne we krwi: zmniejszenie liczby leukocytów (o 45%), neutrofilii (o 48%); zwiększenie: liczby limfocytów (o 35%), monocytów (o 9,5%), erytrocytów (o 11%), płytek krwi (o 6%), niewielkie zwiększenie hematokrytu i hemoglobiny	Abbasi i in. 2013
Szczur Wistar, ♂	p.o. 0,3 lub 0,5 g/l wody do picia	20 tygodni	(około 20 ÷ 26 i około 40)	marskość wątroby: wzrost aktywności AP (2-krotny) i poziomu amoniaku (2-krotny) w surowicy; encefalopatia wątrobowa, zaburzenia neurobehawioralne	Kawai i in. 2012

Objaśnienia:

p.o. – podanie dożołądkowe (łac. *per os*).

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

### Toksyczność przewlekła

O ile toksyczne działanie tioacetamidu na wątrobę po krótkim okresie narażenia powodowało martwicę centralnej strefy zrazików, to długotrwałe narażenie prowadziło do marskości i nowotworów wątroby oraz dróg żółciowych.

Marskość wątroby można wywołać u szczurów, podając tioacetamid dootrzewnowo w dawce 50 mg/kg mc., 2 razy w tygodniu, przez 15 ÷ 30 tygodni (Munoz Torres i in. 1991), (tab. 6.). Podobny skutek uzyskano przy 6-miesięcznym narażeniu szczurów na tioacetamid o stężeniu 300 mg/l wody do picia (czyli w dawce około 20 ÷ 26 mg/kg mc./dzień). Pierwsze objawy działania toksycznego notowano w 8. tygodniu narażenia (zmniejszenie przyrostu masy ciała). Po 9 tygodniach u połowy szczurów stwierdzono zmiany proliferacyjne w drogach żółciowych, a po 20 tygodniach – zwłóknienie wątroby, prowadzące do jej marskości (Yeh i in. 2004), (tab. 6.).

Podobny przebieg uszkodzenia wątroby, rozpoczynający się od miejscowych ognisk martwicy, poprzez zapalenie, i zwłóknienie, które nasilały się wraz z czasem narażenia, zanotowali Anghileri i in. (1977), którzy podawali szczurom tioacetamid z paszą (0,03% w paszy, czyli w dawce około 35 mg/kg mc./dzień) przez 4 ÷ 17 miesięcy. Końcowym skutkiem działania toksycznego była marskość wątroby oraz nowotwory przewodów żółciowych (tab. 6.).

Podawanie szczurom tioacetamidu w paszy o stężeniach: 0,001; 0,002; 0,004; 0,008 lub 0,016% (co odpowiadało odpowiednio dawkom: 0,8; 1,6; 3,2; 6,4 lub 12,8 mg/kg mc./dzień) przez 190 dni nie spo-

wodowało istotnych skutków toksycznego działania tego związku. Narażenie na większe stężenie tioacetamidu w paszy – 0,032% (25,6 mg/kg mc./dzień) – objawiało się marskością wątroby. Zmniejszenie masy ciała, a nawet zgony zwierząt, występowały w grupach otrzymujących tioacetamid o stężeniach w paszy wynoszących 0,064 lub 0,128% (odpowiednio 51,2 lub 102,4 mg/kg mc./dzień), (Ambrose i in. 1949).

Dostępne w literaturze dane dotyczące przewlekłego narażenia szczurów na najmniejsze dawki tioacetamidu pochodzą z badań Fitzhugh i Nelsona (1948). Zmiany niewielkie do umiarkowanych, wskazujące na marskość wątroby, zanotowali oni po 18 miesiącach podawania związku o stężeniu 0,005% w paszy (czyli w dawce 4 mg/kg mc./dzień). Zwiększenie dawki do 20 mg/kg mc./dzień (0,025% w paszy) spowodowało nasilenie zmian i wysoką śmiertelność. Po największej ze stosowanych dawek (0,1% w paszy, czyli 80 mg/kg mc./dzień) wszystkie zwierzęta padły w czasie krótszym niż jeden miesiąc (Fitzhugh, Nelson 1948), (tab. 6.).

Po dożołądkowym podawaniu myszom tioacetamidu w dawce 35 mg/kg mc./dzień (0,03% w paszy) zmiany w wątrobie nasilały się wraz z czasem narażenia. Po 6 miesiącach notowano tylko przerost komórek wątroby, po 9 miesiącach – dodatkowo wzrost masy wątroby i zmiany proliferacyjne w przewodach żółciowych. Po 13 miesiącach stwierdzono martwicę, a po 17 – nowotwory wątroby (Gothoskar i in. 1970), (tab. 6.).

Tabela 6.

Toksyczność przewlekła tioacetamidu dla zwierząt laboratoryjnych

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka, mg/kg mc.	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczur Wistar, ♀, n = 70	<i>i.p.</i>	2 razy w tygodniu, 7 ÷ 30 tygodni	50	zależne od czasu narażenia objawy uszkodzenia wątroby (do marskości włącznie); przeżywalność zwierząt: 95%	<i>Munoz Torres</i> i in. 1991
Szczur Sprague-Dawley, ♂, n = 10 (grupa kontrolna), n = 160	<i>p.o.</i> 300 mg/l wody do picia	6 miesięcy	(około 20 ÷ 26)	zmniejszenie przyrostu masy ciała od 8. tygodnia podawania; brak przypadków padnięć zwierząt przez cały czas trwania doświadczenia; brak istotnych statystycznie zmian w poziomie bilirubiny i aktywnościach ALAT i AspAT; 9. tydzień: u 50% szczurów ogniska proliferacji w drogach żółciowych (dysplazja żółciowa); 20. tydzień: zwiększenie przypadków zwłóknienia i marskości wątroby; od 16. do 22. tygodnia – chłoniak złośliwy jelita grubego (ang. <i>intestinal-type cholangiocarcinoma</i> )	<i>Yeh</i> i in. 2004
Szczur	<i>p.o.</i> (w paszy) 0,001% 0,002% 0,004% 0,008% 0,016% 0,032%	190 dni	0,8  1,6 3,2 6,4 12,8 25,6	brak zmian     marskość wątroby (nieregularne włóknienie, rozrost przewodników żółciowych, guzkowata regeneracja mięszu, ciała kwasochłonne widoczne w cytoplazmie hepatocytów)	<i>Ambrose</i> i in. 1949
Szczur Wistar, ♂	<i>p.o.</i> 0,03% w paszy	4 miesiące  5 ÷ 9 miesięcy  17 miesięcy	(ok. 35)	zwłóknienie związane z zapaleniem wątroby, miejscowe ogniska martwicy wątroby  nasilenie zmian, proliferacja przewodów żółciowych, obszary zwłóknienia i martwicy, komórki rakowe w drogach żółciowych  nasilenie zmian, nowotwory przewodów żółciowych, przewlekłe zapalenie wątroby, martwica	<i>Anghileri</i> i in. 1977
Szczur, ♂, n = 10	<i>p.o.</i> (w paszy) 0,005% 0,01% 0,025% 0,05% 0,1%	18 miesięcy	4  8 20 40 80	ogniska martwiczce w wątrobie (zmiany niewielkie do umiarkowanych – LOAEL = 4 mg/kg mc./dzień); u 1/6 zwierząt gruczolak wątroby  nasilenie zmian, duża liczba padnięć zwierząt  1 rak wątrobowokomórkowy  przeżywalność szczurów poniżej miesiąca	<i>Fitzhugh, Nelson</i> 1948

cd. tab. 6.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Droga narażenia	Czas narażenia	Dawka, mg/kg mc.	Skutki działania	Piśmiennictwo
Mysz Swiss, ♂, ♀, n = 89, n = 4 ÷ 6	p.o. (w paszy) 0,03%	6 miesięcy 9 miesięcy 13 miesięcy 17 miesięcy	35	przerost komórek wątroby  zwiększenie masy wątroby, wyraźne zmiany proliferacyjne w wątrobie i przewodach żółciowych, u 2 samców i 2 samic małe guzki  wzrost względnej masy wątroby, u 3 samic guzki wątroby, marskość wątroby, 1 przypadek zwłóknienia w drogach żółciowych; u wszystkich samców i 5/6 samic – wątrobiaki, brak przerzutów	<i>Gothoskar</i> i in. 1970

Objaśnienia:

p.o. – podanie dożołądkowe (łac. *per os*).

i.p. – podanie dootrzewnowe (ang. *intraepitoneal*).

n – liczba zwierząt w grupie.

♂ – samiec.

♀ – samica.

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego tioacetamidu wykonane w warunkach *in vitro* przedstawiono w tabeli 7. W analizie wyników testów Ames, wykonanych na szczepach *Salmonella* Typhimurium i *Escherichia coli*, po narażeniu na tioacetamid o stężeniach dochodzących nawet do 5 000 µg/płytkę nie wykazano działania mutagennego, zarówno w testach przeprowadzonych bez aktywacji, jak i z aktywacją z wykorzystaniem frakcji S9 wątroby (*De Flora* 1981; *De Flora* i in. 1984; *Hayes* i in. 1984; *McCann* i in. 1975; *Watanabe* i in. 1998).

Istnieją jednak dane świadczące o działaniu mutagennym tioacetamidu (szczególnie po aktywacji) u *Salmonella* Typhimurium TA100 i TA1535 (*Arni, Müller* 1986; *Paes, Thompson* 1979). Mutacje powrotne zanotowano także w badaniach w warunkach *in vitro* przeprowadzonych na *Saccharomyces cerevisiae* i limfocytach myszy (*Diala* i in. 1980; *Egilsson* i in. 1979; *Mitchell* i in. 1988; *Wilkie, Gooneskera* 1980), (tab. 7.).

Niejednoznaczne są także wyniki dotyczące testów oceniających aberracje chromosomowe –

w mniejszych stężeniach (25 ÷ 400 µg/ml) tioacetamid nie wykazywał takiego działania (*Kawachi* i in. 1980), a w większych (dochodzących do 5 000 µg/ml) – powodował aberracje (*Mitchell* i in. 1988; *Okigaki* 1976), (tab. 7.).

Genotoksyczność tioacetamidu obserwowano zwykle w doświadczeniach wykonanych w warunkach *in vivo* (tab. 8.). Po jednorazowym podaniu związku (różnymi drogami) myszom i szczurom w dawkach 25 ÷ 500 mg/kg mc. notowano aberracje chromosomowe w komórkach wątroby i szpiku kostnego (*Chieli* i in. 1987; *Maini, Stich* 1961; *Mirkova* 1996; *Mironescu* i in. 1968; *Mironescu, Ciovirnache* 1971).

Podsumowując wyniki doświadczeń wykonanych w warunkach *in vitro*, można stwierdzić, że dane o działaniu genotoksycznym tioacetamidu nie są jednoznaczne (*Arni* 1989). W badaniach w warunkach *in vivo*, po jednorazowym podaniu tioacetamidu myszom i szczurom dodatnie wyniki genotoksyczności zanotowano w testach oceniających aberracje chromosomowe (*Chieli* i in. 1987; *Maini, Stich* 1961; *Mironescu* 1969; 1970; *Mironescu, Ciovirnache* 1971).

Tabela 7.

Działanie genotoksyczne tioacetamidu w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro*

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Dawka/ stężenie	Wynik doświadczenia		Piśmiennictwo
			bez aktywacji	z aktywacją (+S9)	
Mutacje powrotne (test Ames)	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA102, TA2638	313 ÷ 5 000 µg/płytkę		–	Watanabe i in. 1998
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium	5 000 µg/płytkę	–	–	McCann in. 1975
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium	250 µg/ml	–	–	Rosenkranz, Poirier 1979
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium	250 µg/ml	–	–	Simmon 1979
Mutacje powrotne (test Ames)	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100, TA1535, TA1537, TA1538	5 032 µg/płytkę	–	–	De Flora 1981; De Flora i in. 1984
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	5 000 µg/płytkę	–	–	Breau i in. 1984
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium	10 000 µg/ płytkę	–	–	Nakamura i in. 1987
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium	3 333 ÷ 10 000 µg/ płytkę	–	–	Oda i in. 1984; 1985
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100, TA1535	90 µg/ml	+	+	Arni, Müller 1986
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium	brak danych		+	Paes, Thompson 1979
Mutacje powrotne	<i>Escherichia coli</i> WP2 UVPA	0,3 ÷ 333,3 µg/ płytkę	–	–	Dunkeli i in. 1984
Mutacje powrotne	<i>Escherichia coli</i> WP2 (PKM101)	313 ÷ 5 000 µg/ płytkę		–	Watanabe i in. 1998
Mutacje powrotne	<i>Escherichia coli</i> CHY 832	5 000 µg/ml		–	Hayes i in. 1984
Mutacje powrotne	komórki jajnika chomika chińskiego(CHO/HGPRT)	brak danych		–	Augustine i in. 1982
Mutacje powrotne	limfocyty myszy L5178Y/TK <sup>+/-</sup>	5 000 µg/ml 769 µg/ml	+	+	Mitchell i in. 1988
Mutacje powrotne	limfocyty myszy L5178Y/TK <sup>+/-</sup>	5 000 µg/ml	+	–	Myhr, Caspary 1988
Mutacje powrotne	limfocyty myszy L5178Y/TK <sup>+/-</sup>	2 824 µg/ml		–	Amacher, Turner 1982
Mutacje genowe	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	100 µg/ml	+		Wilkie, Gooneskera 1980
		200 µg/ml	+		Diala i in. 1980
		550 µg/ml	+		Egilsson i in. 1979
Aberracje chromosomowe	limfocyty myszy L5178 (TK <sup>+/-</sup> )	156 ÷ 5 000 µg/ ml	+		Mitchell i in. 1988
Aberracje chromosomowe	limfocyty myszy L5178 (TK <sup>+/-</sup> )	1 638 ÷ 6 000 µg/ml		+	
Aberracje chromosomowe	komórki płuc chomika chińskiego	25 ÷ 400 µg/ml	–	–	Kawachi i in. 1980
Aberracje chromosomowe (tetraploidy)	hepatocyty ludzkie	5 000 µg/ml	+		Okigaki 1976
Aberracje chromosomowe	komórki nerki myszy	50 µg/ml	+		Mironescu i in. 1969
Test naprawy/ niepla- nowej syntezy DNA	<i>Escherichia coli</i>	500 µg/ml	–	–	Fluck i in. 1976
Test naprawy/ niepla- nowej syntezy DNA	<i>Escherichia coli</i> JC 5519	400 µg/ml		+	Ichinotsubo i in. 1977

cd. tab. 7.

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Dawka/ stężenie	Wynik doświadczenia		Piśmiennictwo
			bez aktywacji	z aktywacją (+S9)	
Test naprawy/ nieplanowej syntezy DNA	<i>Escherichia coli</i>	250 µg/ml 400 µg/ml	–	–	<i>Rosenkranz, Poirier</i> 1979
Test naprawy/ nieplanowej syntezy DNA	<i>Escherichia coli</i>	1 250 µg/płytkę 5 000 µg/płytkę	–	–	<i>De Flora i in.</i> 1984

Objaśnienia:

– – wynik ujemny.

+ – wynik dodatni.

**Tabela 8.**

**Działanie genotoksyczne tioacetamidu w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vivo***

Rodzaj testu	Gatunek zwierząt, płeć	Droga narażenia	Materiał biologiczny	Dawka, mg/kg mc.	Wynik doświadczenia	Piśmiennictwo
Aberracje chomosomowe	szczur	dootrzewnowo (1 raz)	wątroba szpik kostny	150	+ –	<i>Mironescu, Ciovirnache</i> 1971
Aberracje chomosomowe (test mikrojądrowy)	mysz	dożołądkowo (2 razy)	szpik kostny	50	+ (bardziej toksyczny TASO)	<i>Chielli i in.</i> 1987
Aberracje chomosomowe (test mikrojądrowy)	mysz, ♀ mysz, ♂	dożołądkowo (1 raz)	szpik kostny	750; 1 500 375; 750; 1 500	+ +	<i>Mirkova</i> 1996
Aberracje chomosomowe	szczur Sprague- Dawley, ♂	dootrzewnowo (1 raz)	wątroba	150	+	<i>Mironescu i in.</i> 1968
Aberracje chomosomowe	szczur	dootrzewnowo (3 ÷ 7 razy)	wątroba (zaburzenia mitozy, aneuploidy)	25; 50; 100	+	<i>Mironescu</i> 1969; 1970
Aberracje chomosomowe (test mikrojądrowy)	młode szczury, ♂	dożołądkowo (14 razy, 28 razy)	wątroba	0,06%	+	<i>Maini, Stich</i> 1961
Aberracje chomosomowe (test mikrojądrowy)	młode szczury, ♂	dożołądkowo (14 razy, 28 razy)	wątroba	5; 10; 20	–	<i>Sui i in.</i> 2015
Naprawa/ nieplanowa synteza DNA	szczur	dootrzewnowo (1 raz)	wątroba	150	–	<i>Craddock, Henderson</i> 1978
Metylacja DNA	szczur	dożołądkowo (1 raz)	wątroba	200	–	<i>Shank, Barrows</i> 1981
Zmiany morfologiczne główek plemników	mysz	dootrzewnowo (5 razy)	plemniki	10; 20; 40; 50	–	<i>Topham</i> 1980

Objaśnienia:

– – wynik ujemny.

+ – wynik dodatni.

## Działanie rakotwórcze

### Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat działania rakotwórczego tioacetamidu u ludzi narażonych zawodowo.

### Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Dane o działaniu rakotwórczym tioacetamidu na zwierzęta laboratoryjne dotyczyły głównie eksperymentów wykonanych na szczurach, rzadziej myszach i chomikach. W badaniach stosowano najczęściej podawanie tioacetamidu w paszy.

Samcom szczurów podawano tioacetamid w paszy o stężeniach: 0,005; 0,01; 0,025; 0,05 lub 0,1% (co odpowiadało dawkom: 4; 8; 20; 40 lub 80 mg/kg mc./dzień) przez 18 miesięcy. U zwierząt otrzymujących tioacetamid o stężeniu w paszy 0,005 lub 0,01% (4 lub 8 mg/kg mc./dzień) wystąpiła marskość wątroby, a u 1 szczura gruczolak wątrobowokomórkowy. W grupie otrzymującej tioacetamid w paszy o stężeniu 0,05% (40 mg/kg mc./dzień) stwierdzono jeden przypadek raka wątrobowokomórkowego. Przeżywalność zwierząt narażanych na tioacetamid o stężeniu w paszy 0,1% (80 mg/kg mc./dzień) wynosiła poniżej 1 miesiąca. Również wśród zwierząt otrzymujących tioacetamid o stężeniu w paszy 0,025% (w dawce 20 mg/kg mc./dzień) śmiertelność była duża. Przypadki marskości wątroby odnotowywano we wszystkich grupach narażanych szczurów (Fitzhugh, Nelson 1948).

Tioacetamid podawano także samcom i samicom szczurów Wistar w paszy o stężeniu 0,032% (25,6 mg/kg mc./dzień). Z grupy liczącej 150 szczurów 36 sekcjonowano między 9. a 23. tygodniem narażenia. U 22 z 36 zwierząt stwierdzono zwłóknienie przewodów żółciowych, u 18/36 – guzy przewodów żółciowych, u 5/36 – poszerzenie przewodów żółciowych. W grupie kontrolnej nie obserwowano tego typu zmian patologicznych (Gupta 1955). W późniejszym opracowaniu autor (Gupta 1956) stwierdził, że oprócz nowotworów wątroby ujawniono także nowotwory jajnika (u 4 z 5 szczurów) po 47-tygodniowym lub dłuższym narażeniu na tioacetamid.

U szczurów, które przez okres 1 roku otrzymywały tioacetamid w paszy o stężeniu 0,035% (28 mg/kg mc./dzień), zanotowano: gruczolaki przewodów żółciowych (u 6% zwierząt), pierwotne nowotwory wątroby (u 13%) oraz marskość wątroby (Becker 1983).

Po upływie: 300; 360; 450 lub 495 dni od początku narażenia 56 samców szczurów Wistar na tioacetamid w paszy (0,04% w paszy, czyli 4 mg/szczura/dzień),

stwierdzono 4 raki wątrobowokomórkowe oraz 2 przypadki przerzutów do płuc (Dasgupta i in. 1981).

Po narażeniu samców szczurów Lewis ( $n = 120$ ) na tioacetamid w paszy (0,5% w paszy, czyli około 28 mg/kg mc./dzień), przez 1 ÷ 4 miesiące nie zanotowano wystąpienia nowotworów. Pojawiły się one po 8 ÷ 12 miesiącach narażenia. Po 8 miesiącach zanotowano występowanie: torbielako-gruczolaków (u 13,4% szczurów), gruczolaków dróg żółciowych (u 37%) i raków dróg żółciowych (u 7,4% zwierząt). Po 12 miesiącach częstotliwość występowania torbielako-gruczolaków i raków dróg żółciowych zwiększyła się odpowiednio do 25 i 50,7% szczurów. Ponadto u 20,2% zwierząt zdiagnozowano obecność gruczolaków dróg żółciowych, a u 1,9% – naczynek (Preat, Roels 1984).

Myszom Swiss (samicom i samcom w wieku 2 miesięcy) tioacetamid podawano w paszy w stężeniu 0,03% (35 mg/kg mc./dzień). Zwierzęta sekcjonowano w wieku: 6; 9; 13 i 17 miesięcy. U myszy sekcjonowanych w wieku: 6; 9 i 13 miesięcy (czyli po: 4; 7 i 11 miesiącach narażenia) stwierdzano rozrost hepatocytów i komórek przewodów żółciowych oraz marskość wątroby. Natomiast u zwierząt 17-miesięcznych (po 15 miesiącach narażenia) obu płci rozwinęły się raki wątrobowokomórkowe (6/6 samców i 6/7 samic). Nie stwierdzono nowotworów wątroby u myszy z grupy kontrolnej (Gothoskar i in. 1970).

Chomikom syryjskim (po 10/płeć) przez 30 tygodni podawano (z głębnikiem do żołądka) 1-procentowy wodny roztwór tioacetamidu w ilości 2,5 ml/zwierzę (około 170 mg/kg mc./dzień). Zwierzęta obserwowano aż do ich naturalnej śmierci. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości i rodzajach nowotworów u zwierząt narażanych i równolegle obserwowanej grupy kontrolnej (Terraccini, Della Porta 1961).

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) w 1987 r. zaliczyła tioacetamid do grupy 2B (czynnik przypuszczalnie rakotwórczy dla ludzi), (IARC 2018). Eksperti IARC uznali, że istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego tioacetamidu na zwierzęta laboratoryjne, natomiast brak jest danych dotyczących działania rakotwórczego na ludzi (IARC 1987). Unia Europejska, zgodnie z klasyfikacją CLP, zaliczyła związek do kategorii kancerogenności 1B z przypisem H350 „może powodować raka” (Rozporządzenie... 2008).



### Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

sycznym, teratogennym oraz wpływie tioacetamidu na rozrodczość.

W dostępnej literaturze i bazach toksykologicznych nie znaleziono informacji o działaniu embriotok-

## TOKSYKOKINETYKA

W dostępnej literaturze nie znaleziono danych na temat toksykokinetyki tioacetamidu u ludzi. Jedynie informacje o losach związku w organizmie pochodzą z doświadczeń wykonanych u zwierząt laboratoryjnych.

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu tioacetamidu samcom szczurów (Sprague-Dawley) w dawkach różniących się między sobą 12-krotnie (od 50 do 600 mg/kg mc.) zanotowano  $t_{max}$  wynoszące 5 min (tab. 9.). Maksymalne stężenia związku obserwowane wtedy w osoczu były zależne od podanej dawki. Pole powierzchni pod krzywą (AUC) dla tioacetamidu i TASO (sulfotlenku tioacetamidu – metabolitu związku) wzrastały bardziej, niż wynikałoby to z proporcjonalnego wzrostu dawki. TASO wykryto w osoczu już po 5 min (danych tych nie przedstawiono w tabeli), co świadczy o bardzo szybkim metabolizmie. Maksymalne stężenie TASO w osoczu zanotowano po 90 min (po dawce 50 mg/kg mc.)

i po 180 min (po dawkach 300 lub 600 mg/kg mc.). Po osiągnięciu maksymalnego stężenia TASO pozostawało na stałym poziomie przez 3,5 h (po dawce 50 mg/kg mc.) i przez 9 h (po dawkach 300 lub 600 mg/kg mc.), po czym szybko zmniejszało się. Klirens osoczowy tioacetamidu i TASO zmniejszył się wraz ze wzrostem dawek. Dokładne parametry toksykokinetyczne przedstawiono w tabeli 9. (*Chilakapati* i in. 2005).

Stężenie tioacetamidu w wątrobie po podaniu związku w dawce 50 mg/kg mc. przez około 8 h było na bardzo niskim poziomie. Przez pierwsze 6 h po podaniu dawek 50 lub 300 mg/kg mc. stężenia tioacetamidu utrzymywały się na stałym poziomie i niewiele się od siebie różniły. Tylko po podaniu największej dawki tioacetamidu (600 mg/kg mc.) wyraźny wzrost jego stężenia w wątrobie zanotowano już po kilkunastu min. Tioacetamid w wątrobie podlegał szybkiemu metabolizmowi, o czym świadczyły stężenia TASO – po dawkach 300 lub 600 mg/kg mc. osiągnęły one największy poziom po odpowiednio 60 i 180 min (*Chilakapati* i in. 2005), (tab. 9.).

**Tabela 9.**

**Zmiany wybranych parametrów toksykokinetycznych tioacetamidu (TA) i jego metabolitu (TASO) po dootrzewnowym podaniu związku samcom szczurów (Sprague-Dawley) w dawkach 50 ÷ 600 mg/kg mc. (*Chilakapati* i in. 2005)**

Parametr	Dawka tioacetamidu					
	50 mg/kg mc.		300 mg/kg mc.		600 mg/kg mc.	
	TA	TASO	TA	TASO	TA	TASO
$t_{max}$ , min	5	90	5	180	5	180
$C_{max}$ , µg/ml	30,5±2,7	19,6±1,12	198±27,3	50,2±2,42	586,8±31,29	77±2,9
AUC, µg · min/ml	802±9	2 037±71	26 509±1 421,6	15 443±1 631	141 460±23 434	53 198±3 399
AUC/dawkę	16±2	40,7±1,4	88,4±4,7	51,5±5,4	235,8±39,1	88,7±5,7
$t_{1/2}$ , min	16±1	36±1,2	74,5±4	81,4±17,7	241,36±21,6	247±41,7
Klirens osoczowy (l/kg · h)	1,63±0,21	0,82±0,06	0,30±0,01	0,15±0,04	0,14±0,01	0,04±0,01

Objaśnienia:

AUC – pole powierzchni pod krzywą.

$C_{max}$  – stężenie maksymalne.

$t_{max}$  – czas, w którym osiągnięto największe stężenie.

$t_{1/2}$  – biologiczny okres półtrwania.

Po 85 min od jednorazowego, podskórnego podania [<sup>35</sup>S]-tioacetamidu szczurom w dawce 6,5 mg/szczura największy poziom znacznika izotopowego zanotowano w: szpiku kostnym, tarczycy i nadnerczach. Żadna z tych tkanek nie kumulowała jednak związku podawanego (w dawce 7 mg/szczura/dzień) przez 7 kolejnych dni (pomiaru dokonano 2 dni po ostatniej dawce), (Nygaard i in. 1954).

Po 4 dniach dożołądkowego podawania [<sup>3</sup>H]-TA samcom szczurów w dawce 5 mg/szczura (około 33 mg/kg mc./dzień) największy poziom znacznika izotopowego stwierdzono w: wątrobie (4,41% podanej dawki), śledzionie (0,06%) i nadnerczach (0,014% dawki), (Rees i in. 1966).

### Metabolizm i wydalanie

Jak wykazano w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo*, tioacetamid ulega odwracalnej S-oksydacji do sulfotlenku tioacetamidu (TASO). Dalsze utlenianie generuje wysoce reaktywny (i niestabilny) S,S-sulfon tioacetamidu (TASO2), (rys. 2.). TASO2 może bezpośrednio łączyć się z grupami aminowymi (R-NH<sub>2</sub>) białek komórkowych (poprzez modyfikację łańcuchów bocznych lizyny). Prawdopodobnie prowadzi to do upośledzenia funkcji wątroby i do cytotoksyczności. Utlenianie tioacetamidu i TASO zachodzi w wyniku wzrostu aktywności enzymów cytochromu P-450 i monooksygenazy zawierającej FAD (FMO). Największe znaczenie ma indukcja CYP2E1 (Hajovsky i in. 2012).

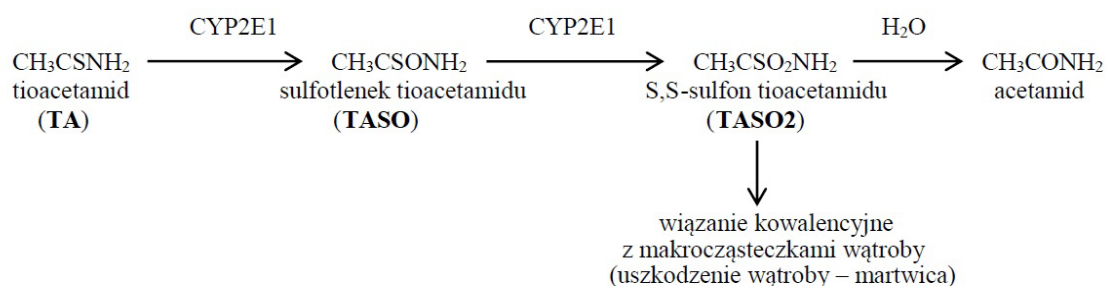
Zwiększenie dawki tioacetamidu (50; 300 lub 600 mg/kg mc.), podanej jednorazowo, dootrzew-

nowo szczurom spowodowało ograniczenie bioaktywności w wyniku wysycenia enzymu (CYP2E1), a zatem powstawanie reaktywnych metabolitów nie zwiększało się proporcjonalnie do dawki. Przemiany zachodziły zgodnie z kinetyką zerowego rzędu.

Po jednorazowym, dootrzewnym podaniu tioacetamidu szczurom większość związku i jego metabolitu (TASO) wydalilo się z moczem w ciągu 24 h. W moczu stwierdzono zbliżoną ilość niezmienionego tioacetamidu (około 5 ÷ 6%) zarówno po podaniu związku w dawce 50 mg/kg mc. (najmniejszej), jak i 600 mg/kg mc. (największej). Po 24 h od podania tioacetamidu w dawce 50 mg/kg mc. w moczu zanotowano obecność TASO w ilości około 13%. Po dawce 12-krotnie większej (600 mg/kg mc.) ilość TASO w moczu wynosiła około 34% podanej dawki tioacetamidu. Wydalanie TASO wzrosło zatem 3-krotnie (po porównaniu obu dawek), co świadczy o tym, że po większych dawkach metabolizm TASO jest mniej nasilony niż przemiany tioacetamidu (Chilakapati i in. 2005).

Po podskórnym podaniu szczurom [<sup>35</sup>S]-tioacetamidu ponad 80% znacznika izotopowego wydalilo się z moczem w ciągu 24 h. Około 25% stanowił niezmieniony związek, a pozostałą część tworzyły wolne lub zestryfikowane siarczany. Około 20% znacznika pozostawało w tkankach – najwięcej w wątrobie (Nygaard i in. 1954).

Rees i in. (1966) zanotowali, że po jednorazowej, dożołądkowej dawce [<sup>3</sup>H]-tioacetamidu (5 mg/szczura, czyli około 33 mg/kg mc.) podanej samcom szczurów, w ciągu doby z moczem wydalilo się (jako octan) 95,7% podanej dawki.



Rys. 2. Uproszczony schemat metabolizmu tioacetamidu (Chilakapati i in. 2005)

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Głównym działaniem toksycznym tioacetamidu jest hepatotoksyczność. Pierwsze badania wykonano w odpowiedzi na wykrycie związku w soku pomarańczowym, w którym TA znalazł się w wyniku użycia go jako środka przeciw gniciu pomarańczy (Fitzhugh, Nelson 1948; Gupta 1955).

Z danych literaturowych wiadomo, że tioacetamid w zakresie dawek  $1 \div 2$  mmol/kg ( $75 \div 150$  mg/kg mc.) powodował klasyczną martwicę centralnej strefy zrazików, której towarzyszyła zwiększona aktywność aminotransferaz i bilirubiny w surowicy. Przewlekłe podawanie tioacetamidu w diecie i/lub w wodzie do picia powodowało marskość, a nawet nowotwory wątroby (w tym raka wątrobowokomórkowego, gruczolakoraka) i raka dróg żółciowych u samców szczurów (Kuroda i in. 1987; Yeh i in. 2004).

Tioacetamid jest obecnie stosowany w badaniach na zwierzętach jako modelowy związek hepatotoksyczny, wywołujący martwicę wątroby (Hajovsky i in. 2012).

U szczurów pojedyncze dawki tioacetamidu powodowały martwicę centralnej strefy zrazików, która objawiała się wzrostem aktywności aminotransferaz (alaninowej i asparaginowej) oraz stężenia bilirubiny w osoczu. Aby wywołać te skutki, tioacetamid wymaga oksydacyjnej bioaktywacji, prowadzącej najpierw do powstania sulfotlenku tioacetamidu (TASO), a następnie do bardzo reaktywnego (choć niestabilnego) metabolitu – sulfonu tioacetamidu (TASO<sub>2</sub>), który jest odpowiedzialny za hepatotoksyczność tioacetamidu (Hajovsky i in. 2012).

Sulfotlenek (TASO) i sulfon tioacetamidu (TASO<sub>2</sub>) powstają pod wpływem zwiększonej przy zatruciu aktywności mikrosomalnego cytochromu CYP2E1. Enzym ten metabolizuje wiele związków hepatotoksycznych o niskiej masie cząsteczkowej, wśród których są: niektóre rozpuszczalniki przemysłowe, anestetyki chlorowcopochodne i leki (Tanaka i in. 2000). Sulfon tioacetamidu – główny metabolit odpowiedzialny za hepatotoksyczność tioacetamidu – wiąże się kowalencyjnie z makrocząsteczkami wątroby. Choć wątroba jest narządem krytycznym w zatruciu tioacetamidem, to podanie dużych dawek może także powodować uszkodzenie nerek (Chilakapati i in. 2005).

Zwiększenie dawek tioacetamidu prowadzi do nasycenia przemian metabolicznych, co może objawić się brakiem wprost proporcjonalnej odpowie-

dzi organizmu (np. we wzroście aktywności aminotransferaz w surowicy) na działanie tioacetamidu. Nasycenie to obserwowano np. w doświadczeniu, w którym 12-krotny wzrost dawek (od 50 do 600 mg/kg mc.) tioacetamidu podanego jednorazowo szczurom, spowodował tylko 3-krotny wzrost wydalania TASO z moczem. Skutek ten może świadczyć o tym, że przemiany metaboliczne TASO nie były tak nasilone, jak metabolizm tioacetamidu (Chilakapati i in. 2005).

Kinetyka dwuetapowej oksydacji tioacetamidu, przebiegająca przy udziale podobnie działającej kombinacji enzymów (CYP2E1 i monoooksydazy zależnej od flawin (FMO – monoooksygenazy flawinowej)), powoduje, że w procesach metabolicznych tioacetamid może konkurować o nie ze swoim metabolitem – TASO – i tym samym hamować tworzenie ostatecznego, reaktywnego i najbardziej toksycznego metabolitu – TASO<sub>2</sub>. TASO<sub>2</sub> reaguje z białkami poprzez zmianę łańcuchów bocznych lizyny (Hajovsky i in. 2012).

TASO<sub>2</sub> jest odpowiedzialny także za powstawanie tlenków azotu i NF- $\kappa$ B (czynnika jądrowego –  $\kappa$ B), przyczyniających się do powstawania martwicy centralnej strefy zrazików. W wyniku peroksydacji lipidów wolne rodniki powstające przy zatruciu tioacetamidem mogą uszkadzać różne komórki (Akhtar, Sheikh 2013).

Mechanizm działania toksycznego tioacetamidu na wątrobę może być także związany z uszkodzeniem hepatocytów w wyniku nasilenia stresu oksydacyjnego i z aktywacją komórek gwiazdzystych wątroby. Może to prowadzić do zwłóknienia i/lub martwicy wątroby. Zwiększona peroksydacja lipidów jest związana z indukcją CYP2E1 w doświadczalnym uszkodzeniu wątroby, wywołanym m.in. po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu samcom myszy tioacetamidu w dawce 200 mg/kg mc. (Kang i in. 2008).

Małe dawki tioacetamidu stymulują podział komórek i naprawę tkanek w wątrobie. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych opracowano model autoprotekcyjnego działania tioacetamidu. W tym celu samcom szczurów (Sprague-Dawley) podano sondą do żołądka tioacetamid w małej dawce (50 mg/kg mc.), a po 36 h – dawkę zbliżoną do letalnej. Wcześniejsze podanie dawki ochronnej (50 mg/kg mc.) nie spowodowało spodziewanych skutków po późniejszym podaniu dawki śmiertelnej (Mangipudy i in. 1995b).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnej literaturze i bazach danych toksykologicznych nie znaleziono informacji o działaniu łącznym tioacetamidu z innymi związkami chemicznymi, mającymi znaczenie w warunkach narażenia zawodowego ludzi. W ciągu ostatnich 20 lat w piśmiennictwie światowym ukazało się jednak wiele informacji, pochodzących z doświadczeń na zwierzętach, w których oceniano różne substancje (m.in. leki, witaminy, kwasy omega-3) pod kątem ich ochronnego działania na wątrobę przy zatruciu tioacetamidem.

Eksperymenty takie przeprowadzono, stosując m.in. leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny – SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*), fluoksetyny i sertaliny – oraz trójpięścieniowego antydepresanta (imipraminy). Leki te podawano w celu zmniejszenia stresu oksydacyjnego drogą dożołądkową szczurom (obu płci, Wistar) w dawkach 10 lub 20 mg/kg mc. przez 2 tygodnie przed dootrzewnowym wstrzyknięciem tioacetamidu w dawce 300 mg/kg mc. Na podstawie wyników pomiaru aktywności: ALAT, AspAT, AP, parametrów stresu oksydacyjnego (GSH, MDA) oraz oceny histopatologicznej wątroby nie wykazano jednak ograniczenia działania hepatotoksycznego tioacetamidu (Abdel Salam i in. 2013).

W doświadczeniu, w którym 36 h przed dootrzewnowym podaniem paracetamolu (APAP) w dawce 1 800 mg/kg mc. (90% dawki śmiertelnej) szczurom (samcom, Sprague-Dawley) podano tioacetamid w dawce 50 mg/kg mc., zaobserwowano ochronną rolę tioacetamidu przed trwałym uszkodzeniem wątroby i/lub śmiercią spowodowaną podaniem paracetamolu (Chanda i in. 1995).

Hepatoprotekcyjne działanie silimaryny – popularnego leku stosowanego z zaburzeniach pracy wątroby – zanotowano po zatruciu samców szczurów (Wistar) tioacetamidem, który wstrzyknięto dootrzewnowo w dawce 400 mg/kg mc. Skutek ochronny obserwowano po późniejszym podawaniu silimaryny przez 3 tygodnie, w dawce 400 mg/kg mc./dzień (Kabiri i in. 2013). Ochronny skutek działania silimaryny, związany z ograniczeniem stresu oksydacyjnego, zanotowano także u myszy (samców Swiss), którym tioacetamid podawano dootrzewnowo, w dawce 100 mg/kg mc., 2 razy w tygodniu, przez 56 dni. Silimaryna podawana dożołądkowo w dawce 150 mg/kg mc./dzień przez 8 tygodni działała hepato- i nefroprotekcynie (Ghosh i in. 2016).

Wykazano także ochronne działanie na wątrobę rutyny – znanej substancji antyoksydacyjnej. Do-

świadczenie przeprowadzono na szczurach (samcach Wistar), którym podano jednorazowo, dootrzewnowo tioacetamid w dawce 300 mg/kg mc., a następnie rutynę (w dawce 10 mg/kg mc./dzień, przez 2 tygodnie), (Zargar i in. 2017).

Wpływ najbardziej popularnych przeciwutleniaczy – witamin C, E i ich kombinacji – na toksyczność tioacetamidu badano w doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach (samcach Wistar), którym tioacetamid podano jednorazowo, dootrzewnowo w dawce 300 mg/kg mc. Po podaniu tioacetamidu zwierzęta otrzymywały dożołądkowo przez 3 dni witaminę C (w dawce 200 mg/kg mc.), witaminę E (100 mg/kg mc.) oraz kombinację TA + witamin C + E. W wyniku przeprowadzonych analiz biochemicznych (aktywność ALAT, AspAT,  $\gamma$ -GT, GSH, MDA, NO, poziom triglicerydów i cholesterolu) wykazano protekcyjny skutek działania witamin (głównie witaminy E) na wątrobę i mózg (zapobieganie encefalopatii wątrobowej), (Mustafa i in. 2013).

Zmniejszenie toksycznego działania tioacetamidu podawanego dootrzewnowo szczurom (w dawce 50 mg/kg mc., 2 razy w tygodniu, przez 3 tygodnie), zaobserwowano po dożołądkowym podawaniu kurkuminy w dawce 100 mg/kg mc., codziennie przez 3 tygodnie. Skutki ochronne notowano, gdy kurkuminę podawano przed, po lub w tym samym czasie, co tioacetamid (Hussein i in. 2014).

Zmniejszenie hepatotoksyczności tioacetamidu zanotowano także po podaniu szczurom (samcom Wistar) melatoniny. Sam tioacetamid podawany przez 1 lub 3 miesiące w wodzie do picia (0,3 g/l wody) powodował marskość wątroby (potwierdzoną histopatologicznie i biochemicznie). Jednoczesne, dootrzewnowe podawanie melatoniny w dawce 1 mg/kg mc./dzień zapobiegało uszkodzeniom tkanki związanym ze stresem oksydacyjnym, zwłóknieniem i martwicą wątroby (Cruz i in. 2005).

Hepatotoksyczne działanie tioacetamidu badano także w warunkach łącznego narażenia z octanem cynku. Samcom szczurów podano dootrzewnowo tioacetamid w dawce 400 mg/kg mc., a później przez 4 tygodnie octan cynku (*p.o.*) w dawce 10 mg/kg mc./dzień. Stwierdzono, że uszkodzenie wątroby indukowane przez tioacetamid można złagodzić poprzez podawanie związku cynku (Bastway i in. 2008).

Odwrotny skutek zanotowano po podaniu tioacetamidu i żelaza (Ackerman i in. 2015) oraz nonocząstek srebra (Zamani i in. 2014). Łączne podawanie samcom myszy nanocząstek srebra (*i.p.*, przez 20 dni, w dawce 3 000 ppm) i następnie tio-

acetamidu (*i.p.*, przez 3 dni, w dawce 50 mg/kg mc.) nasilało stres oksydacyjny i uszkodzenie wątroby, które powodował sam tioacetamid (Zamani i in. 2014). Przedawkowanie żelaza (podskórna iniekcja 200 mg/kg mc. dekstranu żelaza przez 6 tygodni) oraz późniejsze (po 4 dniach) podanie jednorazowej, dootrzewnowej dawki 300 mg tioacetamidu/kg mc. nasiliło ostrą toksyczność tioacetamidu (Ackerman i in. 2015).

Jednoczesne, dootrzewnowe podawanie szczurom (samcom SD) tioacetamidu (w dawce 100 mg/kg mc., dwa razy w tygodniu, przez 8 tygodni) oraz izoflawonów sojowych, podawanych dożołądkowo w dawce 270 mg/kg mc./dzień przez 8 tygodni, wyraźnie hamowało zwłóknienie wątroby indukowane przez tioacetamid (Li i in. 2011).

Antyoksydacyjne działanie soku pomidorowego i jego wpływ na toksyczność tioacetamidu, głównie w odniesieniu do nerek, badano w doświadczeniu wykonanym na samcach szczurów. Podawanie soku pomidorowego (sondą do żołądka, w ilości 7,9 ml/kg mc. przez 2 tygodnie) przed jednorazowym, dootrzewnowym podaniem tioacetamidu, spowodowało ograniczenie nefrotoksyczności tioacetamidu (Sirag 2007).

Ze względu na swoje właściwości przeciwutleniające kwasy tłuszczowe omega-3 mogą przeciwdziałać zwłóknieniu wątroby, indukowanemu przez tioacetamid, który podawano szczurom (samcom Wistar, *i.p.*) 2 razy w tygodniu, przez 3 lub 6 tygodni, w dawce 250 mg/kg mc. Hepatoprotekcyjne działanie kwasów omega-3 z oleju rybiego stwierdzono po suplementacji w dawce 800 mg/kg mc./dzień (Al-Attar, Al-Rethea 2016).

Ocenę interakcji tioacetamidu z kawą i kofeiną przedstawiono w doświadczeniach przeprowadzonym u samców szczurów (Amer i in. 2017; Furtado i in. 2012). Podanie kofeiny (w dawce 37,5 mg/kg mc./dzień) spowodowało zmniejszenie stresu oksydacyjnego i poziomu markerów zapalenia w wątrobie szczurów, które otrzymywały także tioacetamid (*i.p.*, w dawce 200 mg/kg mc., 2 razy w tyg., przez 8 tygodni), (Amer i in. 2017). Po takim samym podawaniu tioacetamidu szczurom (samcom Wistar) hepatoprotekcyjne działanie stwierdzono także po jednoczesnym podawaniu zwierzętom kawy i 0,1-procentowego roztworu kofeiny (Furtado i in. 2012).

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutków działania toksycznego tioacetamidu od poziomu narażenia można obserwować po jednorazowym, dożołądkowym i dootrzewnowym podaniu związku szczurom (tab. 3.). Po dożołądkowym podaniu tioacetamid nie powodował żadnych zmian u szczurów, które otrzymywały go w dawce 1,3 mg/kg mc. Większa dawka (3,5 mg/kg mc.) powodowała u 40% szczurów zmiany histopatologiczne w wątrobie. Po narażeniu zwierząt na tioacetamid w dawce 9,4 lub 25,4 mg/kg mc. zanotowano zmiany biochemiczne, świadczące o uszkodzeniu wątroby (wzrost aktywności: SDH, ALAT, AspAT i  $\gamma$ -GT). Po dawkach większych (68,6 ÷ 500 mg/kg mc.) objawy te nasilały się (Korsund i in. 1973).

Podobny skutek (uszkodzenie wątroby szczurów), zależny od dawki tioacetamidu (50 ÷ 600 mg/kg mc.), stwierdzono także po jednorazowym podaniu związku drogą dootrzewnową (Mangipudy i in. 1995a), (tab. 3.).

W doświadczeniach, w których oceniano toksyczność tioacetamidu po podaniu wielokrotnym (od 28 dni do 20 tygodni), stosowano podobny zakres dawek (od około 20 do 52 mg/kg mc./dzień), dlatego trudno byłoby wykazać zależność skutków

od dawki (tab. 4., tab. 5.). Podawanie tioacetamidu szczurom w dawce 10 mg/kg mc./dzień przez 28 dni spowodowało tylko wzrost poziomu bilirubiny w surowicy. Po dawce 30 mg/kg mc./dzień zanotowano niewielki wzrost aktywności AspAT i AP (Jeong i in. 2015), (tab. 4.). Można jednak stwierdzić, że występuje tu zależność skutku działania toksycznego od czasu narażenia.

W innym doświadczeniu (Preat, Roels 1984) tioacetamid podawany przez miesiąc w dawce 28 mg/kg mc./dzień nie spowodował zmian makroskopowych w wątrobie. Jednak po wydłużeniu czasu narażenia (do 2 ÷ 3 miesięcy) stwierdzono nasiloną proliferację hepatocytów i komórek przewodów żółciowych w centralnej strefie zrazików. Po 4 miesiącach zmiany te nasilały się – zanotowano ogniskowe zmiany martwicze w wątrobie. Po 8 ÷ 12 miesiącach zaobserwowano zwłóknienie i łagodne nowotwory (Preat, Roels 1984).

Ponadto wydłużenie czasu narażenia szczurów na tioacetamid w wodzie pitnej (o stężeniach 0,3 g/l, czyli około 20 ÷ 26 mg/kg mc./dzień) z 3 do 6 miesięcy nasilało indukcję enzymów wskaźnikowych i powstanie marskości wątroby (Cruz i in. 2005), (tab. 5.).

Po przewlekłym narażeniu szczurów na tioacetamid w wodzie do picia (o stężeniu 0,03%, czyli około 35 mg/kg mc./dzień) po 4 miesiącach notowano zapalenie wątroby i miejscowe ogniska martwicy w wątrobie oraz zwłóknienie, po 5 ÷ 9 miesiącach zmiany te nasilały się, a po 13 ÷ 17 miesiącach wystąpiły: przewlekłe zapalenie wątroby, martwica oraz nowotwory wątroby i przewodów żółciowych (*Angileri* i in. 1977; *Gothoskar* i in. 1970), (tab. 6.).

Dane dotyczące zależności skutków działania toksycznego tioacetamidu podawanego przewlekle od podawanej dawki pochodzą z doświadczeń opublikowanych przez *Fitzhugh* i *Nelsona* (1948) oraz *Ambrose'a* i in. (1949) (tab. 6.). *Ambrose* i in. (1949) podawali tioacetamid w paszy w dawkach 0,8 ÷ 102,4 mg/kg mc./dzień przez 190 dni. Po dawkach

0,8 ÷ 12,8 mg/kg mc./dzień nie zanotowali oni żadnych zmian u szczurów, po 25,6 mg/kg mc./dzień stwierdzili marskość wątroby, a po dawce 51,2 lub 102,4 mg/kg mc./dzień – spadek masy ciała i wzrost śmiertelności. *Fitzhugh* i *Nelson* (1948) ogniska martwicze w wątrobie zaobserwowali już po najmniejszej z zastosowanych dawek tioacetamidu (4 mg/kg mc./dzień), którą podawali szczurom przez 18 miesięcy. Zwiększenie dawki powodowało wzrost śmiertelności zwierząt (tab. 6.).

Na podstawie przedstawionych w opracowaniu danych przygotowano zestawienie wartości NOAEL (największy poziom niewywołujący skutków szkodliwych) i LOAEL (najmniejszy poziom wywołujący skutki szkodliwe) dla tioacetamidu (tab. 10.).

Tabela 10.

Zestawienie wybranych danych i propozycja wartości NOAEL i LOAEL dla tioacetamidu

Gatunek, płeć zwierząt	Droga podania	Czas narażenia	Dawka, mg/kg mc.		Skutki działania toksycznego	Piśmiennictwo
			NOAEL	LOAEL		
Podanie jednorazowe						
Szczur SD, ♂	<i>p.o.</i>	1 raz	1,3	3,5	niewielkie zmiany histopatologiczne w wątrobie	<i>Korsund</i> i in. 1973
Szczur SD, ♂	<i>p.o.</i>	1 raz		25	zmiany w kanalikach nerkowych	<i>Barker, Smuckler</i> 1974
Szczur Wistar, ♂	<i>i.p.</i>	1 raz		70	hepatotoksyczność (wzrost aktywności :AlAT, AspAT, $\gamma$ -GT i amoniaku w surowicy)	<i>Chen</i> i in. 2008
Szczur SD, ♂	<i>i.p.</i>	1 raz		50	hepatotoksyczność (wzrost aktywności AlAT), uruchomienie procesów naprawczych w wątrobie	<i>Mangipudy</i> i in. 1995a; 1995b
Mysz C57BL/6, ♂	<i>i.p.</i>	1 raz	200	600	hepatotoksyczność (wzrost aktywności AlAT, AspAT), encefalopatia wątrobowa	<i>Silva de Miranda</i> i in. 2010
Podawanie wielokrotne						
Szczur SD, ♂	<i>p.o.</i>	28 dni		10	hepatotoksyczność (wzrost stężenia bilirubiny w surowicy)	<i>Jeong</i> i in. 2015
Szczur Wistar	<i>p.o.</i> (w wodzie do picia)	18 tygodni		około 16 (200 mg/l wody)	zmiany morfologiczne we krwi	<i>Abbasi</i> i in. 2013
Szczur Wistar, ♀	<i>p.o.</i> (w wodzie do picia)	4 miesiące		20,8 (300 mg/l wody)	marskość wątroby	<i>Fontana</i> i in. 1996
Szczur	<i>p.o.</i> (w paszy)	190 dni	12,8 (0,016% w paszy)	25,6 (0,032% w paszy)	marskość wątroby	<i>Ambrose</i> i in. 1949
Szczur, ♂	<i>p.o.</i> (w paszy)	18 miesięcy		4 (0,005% w paszy)	ogniska martwicy w wątrobie	<i>Fitzhugh, Nelson</i> 1948

Objaśnienia:

*p.o.* – podanie dożołądkowe (łac. *per os*).

*i.p.* – podanie dootrzewnowe (ang. *intraperitoneal*).

♂ – samiec

♀ – samica

SD – szczur Sprague-Dawley.

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

### Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W żadnym państwie nie ustalono wartości NDS dla tioacetamidu. Wartości normatywnych nie wprowadził także SCOEL.

Jedynie próby wprowadzenia normatywów dotyczących narażenia na tioacetamid pochodzą ze Stanów Zjednoczonych. Według danych DOE (ang. *Department of Energy USA*) z 2016 r. (Thioacetamide... 2017) grupa ds. związanych z zarządzaniem kryzysowym (EMI SIG – ang. *Emergency Management Issues Special Interest Group*, grupa ds. szczególnych interesów zarządzania kryzysowego) opracowuje „kryteria dotyczące działań w zakresie ochrony ludzi – PAC (ang. *Protective Action Criteria*), które są podstawowymi elementami planowania i reagowania na niekontrolowane uwalnianie niebezpiecznych substancji chemicznych”. Według nich określono wartości PAC dla tioacetamidu, które wynoszą:

- PAC-1 = 0,92 mg/m<sup>3</sup> (łagodne, przejściowe skutki zdrowotne),
- PAC-2 = 10 mg/m<sup>3</sup> (nieodwracalne lub inne poważne zagrożenia dla zdrowia, które mogłyby zaszkodzić zdolności podejmowania działań ochronnych),
- PAC-3 = 60 mg/m<sup>3</sup> (zagrożające życiu skutki zdrowotne), (Thioacetamide... 2017).

Wartości PAC odnoszą się jednak do narażenia środowiskowego (w razie awarii lub katastrof) i nie powinny być stosowane jako wytyczne dla pracowników, którzy są narażeni rutynowo na działanie chemikaliów przez dłuższy czas.

### Podstawy proponowanych wartości NDS i NDSch

Na podstawie wyników analizy danych literaturowych (z doświadczeń wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych) wykazano, że narządem krytycznym działania tioacetamidu jest wątroba. Hepatotoksyczność stwierdzono zarówno w toksyczności ostrej, jak i przewlekłej.

Podstawą wyliczenia wartości NDS może być doświadczenie, w którym tioacetamid podawano samcom szczurów w paszy, o stężeniu 0,005%, czyli w dawce 4 mg/kg mc./dzień przez 18 miesięcy (Fitzhugh, Nelson 1948). Po podawaniu związku w tej dawce obserwowano ogniska martwicze w wątrobie.

Można ją zatem przyjąć za wartość LOAEL. Równoważne tej dawce stężenie w powietrzu dla człowieka wynosiłoby:

$$D_h = D_w \cdot \frac{W_h}{V_h} = 4 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \cdot \frac{70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 28 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3},$$

gdzie:

$D_h$  – równoważne stężenie tioacetamidu w powietrzu dla człowieka,

$D_w$  – dawka tioacetamidu pobrana przez szczura w diecie,

$W_h$  – masa ciała człowieka (70 kg),

$V_h$  – objętość wdychanego przez człowieka powietrza w ciągu 8 h (10 m<sup>3</sup>).

Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności, wartość NDS wynosiłaby:

$$\text{NDS} = \frac{D_h}{UF} = \frac{28}{2 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 2} = \frac{28}{24} = 1,17 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3},$$

gdzie:

$UF$  – współczynniki niepewności:

$A = 2$  – związany z różnicami wrażliwości osobniczej,

$B = 3$  – związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (badania na szczurach, droga podania pokarmowa – pasza),

$C = 1$  – badania przewlekłe (18-miesięczny eksperyment na szczurach),

$D = 2$  – przejście z wartości LOAEL na NOAEL,

$E = 2$  – współczynnik modyfikujący związany z działaniem rakotwórczym i genotoksycznym w badaniach w warunkach *in vivo* na zwierzętach laboratoryjnych, klasa 2B wg IARC (2018).

Dla ustalenia wartości NDS można także wykorzystać wyniki badań wykonanych na samcach szczurów, którym tioacetamid podawano dożołądkowo przez 28 dni w dawce 10 mg/kg mc./dzień (Jeong i in. 2015). Zanotowano wtedy wzrost stężenia bilirubiny, który świadczył o uszkodzeniu wątroby. Wartość tę można przyjąć za LOAEL. Równoważne tej dawce stężenie w powietrzu dla człowieka wynosiłoby:

$$D_h = D_w \cdot \frac{W_h}{V_h} = 10 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \cdot \frac{70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 70 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3},$$

gdzie:

$D_h$  – równoważne stężenie tioacetamidu w powietrzu dla człowieka,

$D_w$  – dawka tioacetamidu pobrana przez szczura w diecie,

$W_h$  – masa ciała człowieka (70 kg),

$V_h$  – objętość wdychanego przez człowieka powietrza w ciągu 8 h ( $10 \text{ m}^3$ ).

Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności, wartość NDS wynosiłaby:

$$\text{NDS} = \frac{D_h}{UF} = \frac{70}{2 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2} = \frac{70}{48} = 1,46 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3},$$

gdzie:

$UF$  – współczynniki niepewności:

$A = 2$  – związany z różnicami wrażliwości osobniczej,

$B = 3$  – związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (badania na szczurach, podawanie drogą dożyłkową),

$C = 2$  – przejście z badań krótkoterminowych (28 dni narażenia szczurów) do przewlekłych,

$D = 2$  – przejście z wartości LOAEL na NOAEL,

$E = 2$  – współczynnik modyfikujący związany z działaniem rakotwórczym i genotoksycznym w badaniach w warunkach *in vivo* na zwierzętach laboratoryjnych, klasa 2B wg IARC.

Za podstawę wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) przyjęto hepatotoksyczne działanie tioacetamidu na szczury, którym podawano związek wielokrotnie drogą dożyłkową. Za wartość NDS proponuje się przyjąć stężenie  $1,5 \text{ mg/m}^3$ . Nie ma podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Z uwagi na brak danych o możliwym wchłanianiu związku przez skórę nie proponuje się wprowadzenia oznakowania „skóra”. Zaproponowano oznaczenie związku „Carc. 1B” informujące, że jest to substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B („Rakotw. Kat. 1B”).



### Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

AlAT	aminotransferaza alaninowa	PEL	dopuszczalny limit ekspozycji w powietrzu (ang. <i>Permissible Exposure Limit in Air</i> )
AP	alkaliczna fosfataza		
APAP	paracetamol		
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa	<i>p.o.</i>	podanie dożołądkowe (łac. <i>per os</i> )
AUC	pole powierzchni pod krzywą	ppm	części na milion
BUN	azot mocznikowy we krwi (ang. <i>blood urea nitrogen</i> )	SCOEL	Komitet Naukowy ds. Wartości Granicznych Narażenia Zawodowego (ang. <i>Scientific Committee on Occupational Exposure Limits</i> )
CAT	katalaza		
DNA	kwas dezoksyrybonukleinowy		
DOE	ang. <i>Department of Energy USA</i>		
F-1-P ALD	aldolaza fruktozo-1-fosforanowa	SDH	dehydrogenaza sorbitolowa
FAD	dinukleotyd flawinoadeninowy	SOD	dysmutaza ponadtlenkowa
FMO	monooksygenaza flawinowa	TA	tioacetamid
GDH	dehydrogenaza glutationowa	TASO	sulfotlenek tioacetamidu
GPx	peroksydaza glutationowa	TASO <sub>2</sub>	sulfon tioacetamidu
GSH	zredukowany glutation	TNF-α	czynnik martwicy nowotworów α
GST	transferaza S-glutationowa		
γ-GT	gamma-glutamylotransferaza		
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> )		
IL-6	interleukina-6		
<i>i.p.</i>	podanie dootrzewnowe (ang. <i>intraperitoneal</i> )		
<i>i.v.</i>	podanie dożylnie (łac. <i>in venam</i> )		
IUPAC	Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (ang. <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> )		
LD <sub>50</sub>	mediana dawki śmiertelnej (dla 50%)		
LDH	dehydrogenaza mleczanowa		
LOAEL	najniższy poziom, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe (ang. <i>lowest observed adverse effect level</i> )		
mc.	masa ciała		
MDA	dialdehyd malonowy		
MDH	dehydrogenaza maleinowa		
NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie		
NDSCh	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe		
NOAEL	najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych (ang. <i>no observed adverse effect level</i> )		
PAC	kryteria działania ochronnego (ang. <i>Protective Action Criteria</i> )		

## PIŚMIENNICTWO

- Abbasi M.H., Akhtar T., Malik I.A., Farima S., Khawar B., Mujeeb K.A., Mustafa G., Hussain S., Iqbal J., Sheikh N. (2013). Acute and chronic toxicity of thioacetamide and alteration in blood cell indices in rats. *J. Cancer Therapy* 4, 251–259.
- Abdalla O., Elboshy M., Risha E., Mohammed F.H., Abu G.W. (2016). Hepatoprotective and antioxidant effects of pomegranate against thioacetamide toxicity in rats. *Ann. Vet. Anim. Sci.* 3(1), 28–41.
- Abdel Salam O.M.E., Mohammed N.A., Sleem A.A., Farrag A.R. (2013). The effect of antidepressant drugs on thioacetamide-induced oxidative stress. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 17, 735–744.
- Abul H., Mathew T.C., Dashti H.M., Al-Bader A. (2002). Level of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and uric acid in thioacetamide-induced cirrhotic rats. *Anal. Histol. Embryol.* 31, 66–71.
- Ackerman Z., Pappo O., Link G., Glazer M., Grozovski M. (2015). Liver toxicity of thioacetamide is increased by hepatocellular iron overload. *Biol. Trace Elem. Res.* 163, 169–176.
- Ahmed H.H., Saeed R.M.A., Sayed A.A., Achmed Y.S. (2014). Update on pathophysiologic mechanisms of thioacetamide-induced hepatic encephalopathy. *World J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 3(12), 138–167.
- Akhtar T., Sheikh N. (2013). An overview of thioacetamide-induced hepatotoxicity. *Toxin Rev.* 32(3), 43–46.
- Al-Attar A.M., Al-Rethea H.A. (2016). Chemoprotective effect of omega-3 fatty acids on thioacetamide induced hepatic fibrosis in male rats. *Saudi J. Biol. Sci.* 18(11), e4784; doi: 10.17799/zjzrms-4781.
- Amacher D.E., Turner G.N. (1982). Mutagenic evaluation of carcinogens and non-carcinogens in the L5178Y/TK assay utilizing postmitochondrial fractions (S9) from normal rat liver. *Mutat. Res.* 97, 49–65 [cyt. za: Arni 1989].
- Ambrose A.M., deEds F., Rather L.J. (1949). Toxicity of thioacetamide in rats. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31(3), 159–161.
- Amer M.G., Mazen N.F., Mohamed A.M. (2017). Caffeine intake decreases oxidative stress and inflammatory biomarkers in experimental liver disease induced by thioacetamide: biological and histological study. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 30(1), 12–24.
- Anghileri L.J., Heidbreder M., Weiler G., Dermietel R. (1977). Hepatocarcinogenesis by thioacetamide: correlations of histological and biochemical changes and possible role of cell injury. *Exp. Cell. Biol.* 45, 34–47.
- Arni P. (1989). Review on the genotoxic activity of thioacetamide. *Mutat. Res.* 221(2), 153–162.
- Arni P., Müller D. (1986). Automated microbial mutagenicity testing with Cobas Bact. *Mutat. Res.* 164, 287–288 [cyt. za: Arni 1989].
- Augustine M.L., Poulsen N.K., Heinze J.E. (1982). Evaluation of the CHO/HGPRT cell mutation test using 12 compounds. *Environ. Mutagen.* 4, 389–390 [cyt. za: Arni 1989].
- Barker E.A., Smuckler E.A. (1974). Nonhepatic thioacetamide injury. II. Morphologic features of proximal renal tubular injury. *Am. J. Pathol.* 74(3), 575–590.
- Bastway M., Hasona N.A., Abdel Hamid H. (2008). Effects of zinc acetate on thioacetamide-induced hepatotoxicity in rats. *Bull. Egypt Soc. Physiol. Sci.* 28(2), 81–89.
- Becker F. (1983). Thioacetamide hepato carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 71(3), 553–558.
- Breau A.P., Mitchell W.M., Karkhanis D.W., Field L. (1984). Thiono compounds: 3. chemical oxidation of thioacetamide to a mutagenic S-oxide. *Mutat. Res.* 139, 1–4 [cyt. za: Arni 1989].
- CCRIS (2018). Chemical Carcinogenesis Research Information System. Thioacetamide, CASRN: 62-5-55 [dostęp: 20.07.2018; komputerowa baza danych].
- Chanda S., Mangipudy R.S., Warbritton A., Bucci J., Mehandale H.M. (1995). Stimulated hepatic tissue repair underlies hepatoprotection by thioacetamide against acetaminophen-induced lethality. *Hepatology* 21(2), 477–486.
- ChemIDplus (2018). Thioacetamide. A Toxnet database [dostęp: 12.02.2018; komputerowa baza danych toksykologicznych].
- Chen T.M., Subeq Y.M., Lee R.P., Chiou T.W., Hsu B.G. (2008). Single dose intravenous thioacetamide administration as a model of acute liver damage in rats. *Int. J. Exp. Path.* 89, 223–231.
- Chieli E., Aliboni M., Saviozzi M., Malvaldi G. (1987). Introduction of micronucleated erythrocytes by primary thioamides and their metabolites in the mouse. *Mutat. Res.* 192, 141–143 [cyt. za: Arni 1989].
- Chilakapati J., Shankar K., Korrapati M.C., Hill R.A., Mehandale H.M. (2005). Saturation toxicokinetics of thioacetamide: role in initiation of liver injury. *Drug Metabol. Disp.* 33(12), 1877–1885.
- Craddock V.M., Henderson A.R. (1978). De novo and repair replication of DNA in liver of carcinogen-treated animals. *Cancer Res.* 38, 2135–2143 [cyt. za: Arni 1989].
- Cruz A., Padillo F.J., Torres E., Navarrete C.M., Munoz-Castaneda J.R., Caballero F.J., Briceno J., Marchal T., Tunes I., Montilla P., Pera C., Muntane J. (2005). Melatonin prevents experimental liver cirrhosis induced by thioacetamide in rats. *J. Pineal Res.* 39, 143–150.
- CzynRak (2018). Czynniki rakotwórcze – informacje z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym. Łódź, Instytut Medycyny Pracy.
- Dasgupta A., Chatterjee R., Choudhury J.R. (1981). Thioacetamide induced hepatocarcinoma in rat. *Oncology* 38(4), 249–253.
- De Flora S. (1981). Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis* 2(4), 283–298 [cyt. za: Arni 1989].

- De Flora S., Zanicchi P., Camairano A., Bennicelli C., Bado-lati G.S. (1984). Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames revision test and in a bacterial DNA-repair-test. *Mutat. Res.* 133, 161–198 [cyt. za: *Arni* 1989].
- Diala E., Mittwoch U., Wilkie D. (1980). Antimitochondrial effects of thioacetamide and ethylenethiourea in human and yeast cell cultures. *Br. J. Cancer* 42, 112 [cyt. za: *Arni* 1989].
- Dunkel V.C., Zeiger E., Brusick D., McCoy E., McGregor D., Mortelmans K., Rosenkranz H.S., Simmon V.F. (1984). Reproducibility of microbial mutagenicity assay: I. Tests with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* using a standardized protocol. *Environ. Mol. Mutagen.* 6 (Suppl. 2), 1–254 [cyt. za: CCRIS 2018].
- ECHA (2018) [<https://echa.europa.eu/pl/brief-profile/-/brief-profile/100.000.493>].
- Egilsson V., Evans I.H., Wilkie D. (1979). Toxic and mutagenic effects of carcinogens on the mitochondria of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Gen. Genet.* 174, 39–46 [cyt. za: *Arni* 1989].
- Fahrat K., Grasedyck K., Lindner J., Schütte B., Okpanyi S.N., Eurich R. (1979). Rat liver collagen in protracted thioacetamide poisoning. Part 4. Determination of collagen-like protein (CLP) and hydroxyproline content in the serum as a parameter of disturbed liver collagen metabolism. *Arzneimittelforschung* 29(1), 82–90 [cyt. za: HSDB 2018].
- Fitzhugh O.G., Nelson A.A. (1948). Liver tumors in rats fed thiourea and thioacetamide. *Science* 108, 626–628.
- Fluck E.R., Poirier L.A., Ruelius H.W. (1976). Evaluation of a DNA polymerase-deficient mutation of *E. coli* for the rapid detection of carcinogens. *Chem. Biol. Interact.* 15, 219–231 [cyt. za: *Arni* 1989].
- Fontana L., Moreira E., Torres M.I., Fernandez M.I., Rios A., Sanchez de Medina F., Gil A. (1996). Serum amino acid changes in rats with thioacetamide-induced liver cirrhosis. *Toxicology* 106, 197–206.
- Furtado K.S., Prado M.G., Aguiare Silva M.A., Dias M.C., Rivelli D.P., Rodrigues M.A.M., Barbisan L.F. (2012). Coffee and caffeine protect against liver injury induced by thioacetamide in male Wistar rats. *Basis Clin. Pharmacol. Toxicol.* 111, 339–347.
- Ghosh S., Sankar A., Bhattacharyya S., Sil P.C. (2016). Silymarin protects mouse liver and kidney from thioacetamide induced toxicity by scavenging reactive oxygen species and activating PI3K-akt pathway. *Front. Pharmacol.* 7, 481. Doi: 10.3389/fphar.2016.00481.
- Gothoskar S.V., Talwalkar G.V., Bhide S.V. (1970). Tumorigenic effect of thioacetamide in Swiss strain mice. *Br. J. Cancer* 24(3), 498–503.
- Gupta D.N. (1955). Production of cancer of bile ducts with thioacetamide. *Nature* 175(4449), 257.
- Gupta D.N. (1956). Nodular cirrhosis and metastasising tumours produced in the liver of rats by prolonged feeding with thioacetamide. *J. Path.* 72(2), 415–426.
- Hajovsky H., Hu G., Koen Y., Sarma D., Cui W., Moore D.S., Staudinger J.L., Hanzlik R.P. (2012). Metabolism and toxicity of thioacetamide and thioacetamide oxide in rat hepatocytes. *Chem. Res. Toxicol.* 25(9), 1955–1963.
- Hayes S., Gordon A., Sadowski I., Hayes C. (1984). Rkbacterial test for independently measuring chemical toxicity and mutagenicity: short-term forward selection assay. *Mutat. Res.* 130, 97–106 [cyt. za: *Arni* 1989].
- HSDB (2018). Hazardous Substances Data Bank. *N-Nitrosodimethylamine*. National Library of Medicine, Bethesda, Maryland 2017 [komputerowa baza danych; dostęp: 2018.07.25].
- Hussein S.A., Elhadary A.E.A., Elgzar Y.M. (2014). Biochemical study on the protective effect of curcumin on thioacetamide induced hepatotoxicity in rats. *Benha Vet. Med. J.* 27(1), 175–185.
- IARC (1974). Monographs on the evaluation on the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemicals. IARC, Lyon. *Tioacetamide Vol. 7*, 77–83.
- IARC (1987). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. WHO, International Agency for Research on Cancer, Vol. 1–42, Suppl. 7.
- IARC (2018). List of classification [Klasyfikacja czynników rakotwórczych wg Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem]. Agents classified by IARC Monographs, Vol. 1–122.
- Ichinotsubo D., Mower H.F., Setliff J., Mandel M. (1977). The use of *rec*-bacteria for testing of carcinogenic substances. *Mutat. Res.* 46, 53–62 [cyt. za: *Arni* 1989].
- Jeong E.S., Kim G., Jung Shin H., Park S.M., Oh J.H., Kim Y.B., Moon K.S., Choi H.K., Jeong J., Shin J.G., Kim D.H. (2015). Increased serum bile acid concentration following low-dose chronic administration of thioacetamide in rats, as evidenced by metabolomic analysis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 288, 213–222.
- Kabiri N., Ahanger-Darabi M., Setorki M., Raeian-Kopaei M. (2013). The effect of silymarin on liver injury by thioacetamide in rats. *J. Herb. Med. Pharmacol.* 2(2), 29–33.
- Kang J.S., Wanibuchi H., Morimura K., Wongpoomchai R., Chusiri Y., Gonzalez F.J., Fukushima S. (2008). Role of CYP2E1 in thioacetamide-induced mouse hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Toxicol.* 228, 295–300.
- Kawachi T., Komatsu T., Kada T., Ishidate M., Sasaki M., Sugiyama T., Tazima Y. (1980). Results of recent studies on the relevance of various short-term screening tests in Japan. *Appl. Meth. Oncol.* 3, 253–267 [cyt. za: *Arni* 1989].
- Kawai H., Ishibashi T., Kudo N., Kawashima Y., Mitsumoto A. (2012). Behavioral and biochemical characterization of rats treated chronically with thioacetamide: proposal of an animal model for hepaticencephalopathy associated with cirrhosis. *J. Toxicol. Sci.* 37(6), 1165–1175.
- Khawar M.B., Abbasi M.H., Fatima S., Mujeeb K.A., Sheikh N. (2016). Alteration in proteins and transaminases activity induced by thioacetamide in albino rats. *Punjab. Univer. J. Zool.* 31(2), 269–276.

- Korsund G.O., Grice H.G., Goodman T.K., Knipfel J.E., McLaughlan J.M. (1973). Sensitivity of several serum enzymes for the detection of thioacetamide, dimethylnitrosamine and diethanolamine – induced liver damage in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 26, 299–313.
- Kuroda K., Terao K., Akao M. (1987). Inhibitory effect of fumaric acid on hepatocarcinogenesis by thioacetamide In rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 79, 1047–1051 [cyt. za: Hajovsky i in. 2012].
- Lewis R.J. (2004). Sax's dangerous properties of industrial materials. 11<sup>th</sup> ed., Vol. 3, Wiley Interscience, A John Wiley & Sons, Inc. Publication, 2709–2710.
- Li J.F., Chen B.C., Lai D.D., Jia Z.R., Andersson R., Zhang B., Yao J.G., Yu Z. (2011). Soy isoflavone delays the progression of thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Scand. J. Gastroenterol.* 46, 341–349.
- Maini M.M., Stich H.F. (1961). Chromosomes of tumor cells. II. Effect of various liver carcinogens on mitosis of the *Escherichia coli* K12 inductest for detection of potential chemical carcinogens. *Mutat. Res.* 130, 141–151 [cyt. za: Arni 1989].
- Mangipudy R.S., Chanda S., Mehendale H.M. (1995a). Tissue repair response as a function of dose in thioacetamide hepatotoxicity. *Environ. Health Perspect.* 103, 260–267.
- Mangipudy R.S., Chanda S., Mehendale H.M. (1995b). Hepatocellular regeneration: key to thioacetamide autoprotection. *Pharmacol. Toxicol.* 77(3), 182–188.
- McCann J., Choi E., Yamasaki E., Ames B.N. (1975). Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsomes test: assay of 300 chemicals. Part I. *Proc. Natl. Acad. Sci. (UAS)* 72(12), 5135–5139 [cyt. za: Arni 1989].
- Mirkova E.T. (1996). Activities of the rodent carcinogens thioacetamide and acetamide in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat. Res.* 352, 23–30.
- Mironescu S. (1969). Mitotic abnormalities in proliferating hepatocytes induced by thioacetamide at certain periods after partial hepatectomy. *Exptl. Cell Res.* 55, 435–437 [cyt. za: Arni 1989].
- Mironescu S. (1970). Nucleolar and mitotic alterations induced by thioacetamide in regenerating hepatocytes at different periods after partial hepatectomy. *Int. Cancer Congr. Abstracts* 10, 317 [cyt. za: Arni 1989].
- Mironescu S., Burducea O., Sahazarov N. (1969). Nucleolar and mitotoxic abnormalities produced by thioacetamide and hydroxylamine in monkey kidney cells cultivated in vitro. *Exptl. Cell. Res.* 57, 193–204 [cyt. za: Arni 1989].
- Mironescu S., Ciovirnice M. (1971). Mitotic, chromosomal and nucleolar alterations induced by thioacetamide in relation to the mitotic cycle after partial hepatectomy. *J. Natl. Cancer Inst.* 46, 49–61 [cyt. za: Arni 1989].
- Mironescu S., Encut I., Mironescu K., Licui F. (1968). Nucleolar behavior in regenerating liver of rats receiving intra-abdominal injections of azo dyes and thioacetamide. *J. Natl. Cancer Inst.* 40, 917–933 [cyt. za: Arni 1989].
- Mitchell A.D., Rudd C.J., Caspary W.J. (1988). Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environ. Mol. Mutagen.* 12(13), 37–101 [cyt. za: Arni 1989].
- Müller A., Machnik F., Zimmermann T., Schubert H. (1988). Thioacetamide-induced cirrhosis – like liver lesions in rats – usefulness and reliability of this animal model. *Exp. Pathol.* 34(4), 229–236.
- Munoz Torres E., Paz Bouza J.P., Lopez Bravo A., Abad Hernandez M.M., Carrascal Marino E. (1991). Experimental thioacetamide-induced cirrhosis of the liver. *Histol. Histopathol.* 6, 95–100.
- Mustafa H.N., Al Awdan S.A., Hegazy G.A. (2013). Protective role of antioxidants on thioacetamide-induced acute hepatic encephalopathy: biochemical and ultrastructural study. *Tissue and Cell* 45, 350–362.
- Myhr B.C., Caspary W.J. (1988). Evaluation of L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ. Mol. Mutagen.* 12(13), 103–194 [cyt. za: Arni 1989; CCRIS 2018].
- Nakamura S., Oda Y., Shimada T., Oki I., Sugimoto K. (1987). SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK 1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.* 192, 239–246 [cyt. za: Arni 1989].
- Nygaard O., Eldjarn L., Nakken K.F. (1954). Studies on the metabolism of thioacetamide-S<sup>35</sup> in the intact rat. *Cancer Res.* 14, 625–628.
- Oda Y., Nakamura S., Oki I., Kato T., Makino K., Nakata A., Shinagawa H. (1984). A simple test system (Umu-test) for the detection of environmental mutagens. II. Improvement of sensitivity by employing salmonella typhimurium TA1535 as a host strain. *Mutat. Res.* 130, 375 [cyt. za: Arni 1989].
- Oda Y., Nakamura S., Oki I., Kato T., Shinagawa H. (1985). Evaluation of the New system (Umu-test) for the detection of environmental mutagens and carcinogens. *Mutat. Res.* 147, 219–229 [cyt. za: Arni 1989].
- Okigaki T. (1976). Thioacetamide-induced changes in diploid cultures of human liver. *Proc. Jpn. Acad.* 52, 195–198 [cyt. za: Arni 1989].
- Paes D., Thompson S. (1979). Forward mutagenesis as a test system in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 64, 119–120 [cyt. za: Arni 1989].
- Preat M.M., Roels H.J. (1984). Histogenesis of cholangiomas and cholangiocarcinomas in thioacetamide fed rats. *Exp. Pathol.* 26(1), 3–14.
- Rees K.R., Rowland G.F., Varcie J.S. (1966). The metabolism of tritiated thioacetamide in the rat. *Int. J. Cancer* 1(2), 197–206.
- RoC, Raport on Carcinogens (2016). 14<sup>th</sup> ed. Thioacetamide CAS No. 52-55-5. National Toxicology Program, Department of Health and Human Services.
- Rosenkranz H.S., Poirier L.A. (1979). Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 873–892 [cyt. za: Arni 1989].

- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 [Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006].
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2018). Thioacetamide. National Institutes for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio.
- Shank R.C., Barrows L.R. (1981). Toxicity-dependent DNA methylation: significance to risk assessment, health risk analysis. Proc. 3<sup>rd</sup> Life Science Symposium 1980. Chapter 18, 225–235 [cyt. za: Arni 1989].
- Silva de Miranda A., Rodrigues D.H., Vieira L.B., Lima C.X., Alvarenga Rachid M., Vieira Teixeira Vidigal P., Gomez M.V., dos Reis H.J., Guatimosim C., Teixeira A.L. (2010). A thioacetamide-induced hepatic encephalopathy model in C57BL/6 mice. Arq. Neuropsiquiatr. 66(4), 597–602.
- Simmon V.F. (1979). *In vitro* mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella* Typhimurium. J. Natl. Cancer Inst. 62, 893–899 [cyt. za: Arni 1989].
- Sirag H.M. (2007). Biochemical studies on thioacetamide toxicity in male albino rats and the role of tomato juice as an antioxi dant. Mansoura J. Forensic Med. Clin. Toxicol. 15(2), 99–114.
- Sui H., Matsumoto H., Wako Y., Kawasako K. (2015). Evaluation of *in vivo* genotoxicity by thioacetamide in a 28-day repeated-dose liver micronucleus assay using male young adult rats. Mutat. Res. 780–781, 81–84.
- Tanaka E., Terada M., Misawa S. (2000). Cytochrome P450 2E1: its clinical and toxicological role. J. Clin. Pharm. Ther. 25, 165–175 [cyt. za: Chilakapati i in. 2005].
- Terraccini B., Della Porta G. (1961). Feeding with aminoazo dyes, thioacetamide and ethionine. Arch. Path. 71, 566–575.
- The Merck Index (2001). An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. [Ed.] M.J. O'Neil. 13<sup>th</sup> ed. Whitehouse Station, NJ, Merck and Co., Inc., 1189.
- Thioacetamide T:0430 (2017). [Ed.] R.P. Pohanish [In:] Sittig's handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens. 7<sup>th</sup> ed. William Andrew, Elsevier, Oxford, UK, Cambridge, US.
- Topham J.C. (1980). Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? Mutat. Res. 74, 379–387 [cyt. za: Arni 1989].
- Trennery P.N., Waring R.H. (1983). Early changes in thioacetamide – induced liver damage. Toxicol. Lett. 19(3), 299–307.
- Watanabe K., Sasaki T., Kawakami K. (1998). Comparison of chemically-induced mutation among four bacterial strains, *Salmonella* Typhimurium TA102 and TA2638, and *Escherichia coli* WP2/PKM101 and WP2 UVRA/PKM101: collaborative study III and evaluation of the usefulness of these strains. Mutat. Res. 416(3), 169–181 [cyt. za: CCRIS 2018].
- Waters N.J., Waterfield C.J., Farrant R.D., Holmes E., Nicholson J.K. (2005). Metabonomic deconvolution of embedded toxicity: application to thioacetamide hepato- and nephrotoxicity. Chem. Res. Toxicol. 18, 639–654.
- Wilkie D., Gooneskera S. (1980). The yeast mitochondrial system in carcinogen testing. Chem. Industr. (London) 21, 847–850 [cyt. za: Arni 1989].
- Yeh C.N., Maitra A., Lee K.F., Jan Y.Y., Chen M.F. (2004). Thioacetamide-induced intestinal-type cholangiocarcinoma in rat: an animal model recapitulating the multi-stage progression of human cholangiocarcinoma. Carcinogenesis 25, 631–636 [cyt. za: Hajovsky i in. 2012].
- Zamani N., Naghsh N., Fathpour H. (2014). Comparing poisonous effects of thioacetamide and silver nanoparticles on enzymatic changes and liver tissue in mice. Zahedan J. Res. Med. Sci. 16(2), 54–57.
- Zargar S., Wani T.A., Alamro A.A., Ganaie M.A. (2017). Amelioration of thioacetamide-induced liver toxicity in Wistar rats by rutin. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 30(3), 207–214.
- Zimmerman T., Müller A., Machnik G., Franke H., Schubert H., Dargel R. (1987). Biochemical and morphological studies on production and regression of experimental liver cirrhosis induced by thioacetamide in Uje: Wist rats. Z. Versuchstierkd. 30, 165–180.
- Zimmermann T., Franke H., Dargel R. (1986). Studies on lipid and lipoprotein metabolism in rat liver cirrhosis induced by different regimens of thioacetamide administration. Exp. Pathol. 30, 109–117.

**Adres do korespondencji/Contact details:**

dr hab. ELŻBIETA BRUCHAJZER, prof. UM  
 e-mail: elzbieta.bruchajzer@umed.lodz.pl  
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
 90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1  
 POLAND



## ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA TIOACETAMID

dr hab. n. med. Marta Wiszniewska  
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 wątrobę i nerki.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AST, ALT, GGTP, fosfataza alkaliczna), mocznik i kreatynina.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i nerki.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AST, ALT, GGTP, fosfataza alkaliczna), mocznik i kreatynina.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 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 dla prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

### Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i nerki.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AST, ALT, GGTP, fosfataza alkaliczna), mocznik i kreatynina.

### Narządy (układy) krytyczne

Narządem krytycznym podczas pracy w narażeniu na tioacetamid jest wątroba.

### Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na tioacetamid są choroby wątroby.

#### 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 potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi w narażeniu na tioacetamid nie wolno zatrudniać: kobiet w ciąży, kobiet karmiących piersią i pracowników młodocianych.

Pracownicy powinni być informowani o możliwym działaniu rakotwórczym tioacetamidu (marskość wątroby, nowotwory wątroby i dróg żółciowych).

