

prof. dr hab.
JADWIGA A. SZYMAŃSKA
dr ELŻBIETA BRUCHAJZER
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Tetrahydrofuran

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 150 mg/m³
NDSCh: 300 mg/m³

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 20.06.2001
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.11.2001

Tetrahydrofuran (THF) jest cieczą o zapachu acetonu, otrzymywaną m.in. przez katalityczne uwodornienie bezwodnika malonowego lub furanu czy katalityczne odwodnienie 1,4-butandiolu.

THF jest stosowany jako rozpuszczalnik olejów, tłuszczów, naturalnych i syntetycznych żywic oraz polimerów, głównie polichlorku winylu. Używany jest w produkcji lakierów, klejów, atramentów, farb, w syntezach paliw, witamin, hormonów, farmaceutyków, syntetycznych perfum, insektycydów i kaset magnetycznych. Jest związkiem pośrednim w syntezach chemicznych.

Informacje, dotyczące toksyczności THF u ludzi, są fragmentaryczne. Zatrucie ostre u ludzi nie stwierdzono. W narażeniu inhalacyjnym THF o małych stężeniach powoduje bóle głowy oraz podrażnienia błon śluzowych nosa i gardła. Podrażnienie oczu obserwowano po narażeniu na THF o stężeniu około 15 000 mg/m³, a po narażeniu na THF o stężeniu około 75 000 mg/m³ obserwowano ogólne znieczulenie, czemu towarzyszył spadek ciśnienia krwi i przyspieszenie oddechu. Długotrwałe narażenie na THF może powodować zapalenia skóry.

THF w doświadczeniach na zwierzętach wykazuje umiarkowaną toksyczność. Wartość DL₅₀ dla zwierząt po podaniu dożołądkowym waha się w granicach 1650 ÷ 6210 mg/kg. Wartość medialnego stężenia letalnego dla niemal wszystkich gatunków, narażanych przez 3 h lub krócej, wynosi powyżej 61 740 mg/m³ (21 000 ppm).

Jednorazowe inhalacyjne, krótkotrwałe (do 3 h) narażenie szczurów na THF o stężeniu 290 ÷ 14 700 mg/m³ wywoływało zwykle niewielkie miejscowe podrażnienie skóry i błon śluzowych. THF o stężeniach 24 000 ÷ 191 000 mg/m³ powodował u szczurów ospałość, spowolnienie oddechu, sinicę, zmiany w wątrobie, nerkach oraz śledzionie i płucach.

* Wartości normatywne tetrahydrofuranu obowiązują zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

W normie PN-93/Z-04230/02 określono metodę oznaczania stężenia tetrahydrofuranu w powietrzu na stanowiskach pracy.

Po wielokrotnym narażeniu szczurów na THF o stężeniach $294 \div 590 \text{ mg/m}^3$ stwierdzono tylko niewielkie działanie drażniące na błony śluzowe nosa i tchawicy. THF o stężeniach $1000 \div 2000 \text{ mg/m}^3$ powodował spadek masy ciała szczurów, niewielkie zmiany histologiczne i zmniejszenie ciśnienia krwi. Narażenie szczurów $12 \div 18$ -tygodniowych na THF o stężeniu około 2900 mg/m^3 wywoływało, oprócz działania drażniącego, także zmiany w wątrobie, uszkodzenie nabłonka tchawicy oraz wzrost aktywności acetylocholinoesterazy w mięśniach. Narażenie szczurów na THF o stężeniach $5880 \div 8800 \text{ mg/m}^3$ powodowało m.in. spadek masy ciała, zaburzenia funkcji wątroby, niewielkie zmiany histologiczne, leukocytozę, zmniejszenie ciśnienia krwi oraz zmiany w płucach. THF o stężeniu $14\,700 \text{ mg/m}^3$, największym stężeniu, na który narażano szczury przez $12 \div 13$ tygodni, powodował, oprócz obserwowanych wcześniej skutków – także ataksję, uszkodzenie funkcji wątroby i płuc.

THF nie wykazywał działania mutagennego, a dane o możliwości wystąpienia aberracji chromosomowych są niekompletne i niepewne. THF może być embriotoksyczny u myszy.

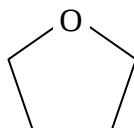
Dane toksykokinetyczne są bardzo skąpe. Wiadomo, że THF wchłania się szybko w drogach oddechowych. Po inhalacyjnym narażeniu szczurów stwierdzano THF w mózgu i tkance tłuszczowej. Informacje o metabolizmie THF in vitro wskazują na możliwość hydroksylacji przy udziale enzymów mikrosomalnych oraz rozszczepienia pierścienia THF. Półokres eliminacji THF u ludzi wynosił 30 min. W dostępnej literaturze nie znaleziono informacji o mechanizmie działania toksycznego THF.

Autorzy proponują zmniejszenie obowiązującej w Polsce wartości NDS THF z 600 mg/m^3 do 150 mg/m^3 , a wartości NDSh – z 750 mg/m^3 do 300 mg/m^3 . Podstawą do zmiany wartości NDS są wyniki badań inhalacyjnych na zwierzętach, w których obserwowano po narażeniu na THF o stężeniach około 600 mg/m^3 podrażnienie błon śluzowych.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH 2000; Fairhall 1957; HSDB 2000; LaDou 1990; Moody 1991; Sax 1963; The Merck...1983):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa zwyczajowa
- nazwa chemiczna wg CAS
- numer rejestru CAS
- numer rejestru RTECS
- oznakowanie wg rozporządzenia ministra zdrowia i opieki społecznej (1997):

tetrahydrofuran
tetrahydrofuran
109-99-9
LU 5950000

- synonimy:

Xi – substancja drażniąca; R36/37 – działa drażniąco na oczy i układ oddechowy; R11 – substancja wysoce łatwo palna; R19 – może tworzyć wybuchowe nadtlenki

tlenek cyklotetrametylenu, tlenek dietylenu, THF, tlenek tetrametylenu, tlenek butylenu, hydrofuran, 1,4-epoksybutan, furonidin, oksacyklopen-tan, oxolane, tetrawodorofuran

- nazwy preparatów handlowych: tetrahydrofuran, THF, UN 2056.

Właściwości fizykochemiczne:

- wygląd bezbarwna ciecz o zapachu acetonu lub eteru (ACGIH 2000; HSDB 2000; *Moody* 1991)
- masa cząsteczkowa 72,10
- próg zapachu $5,88 \div 21,76 \text{ mg/m}^3$ ($2 \div 7,4 \text{ ppm}$), (ACGIH 2000), $7,3 \div 10,2 \text{ mg/m}^3$ (Cheminfo 2000)
- temperatura wrzenia $65 \div 67 \text{ }^\circ\text{C}$ (ACGIH 2000; *Fairhall* 1957; IUCLID 2000; The Merck...1983)
- temperatura topnienia $-108,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (ACGIH 2000; *Fairhall* 1957; IUCLID 2000; The Merck...1983)
- temperatura zapłonu $-14,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (ACGIH 2000)
- temperatura samozapłonu $-17 \text{ }^\circ\text{C}$; $-21,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (IUCLID 2000)
- temperatura samozapłonu $224 \text{ }^\circ\text{C}$ (*Bretherick* 1990)
- temperatura samozapłonu $231 \text{ }^\circ\text{C}$ (NFPA 1994)
- gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20} 0,8892 (woda = 1), (ACGIH 200; *Moody* 1991; The Merck...1983)
- gęstość par 2,5 (powietrze = 1), (HSDB 2000; *Sax* 1963)
- prężność par $6,078 \text{ kPa}$ (0,06 atm) w temp. $0 \text{ }^\circ\text{C}$ (HSDB 2000)
- prężność par $11,143 \text{ kPa}$ (0,11 atm) w temp. $10 \text{ }^\circ\text{C}$ (*Moody* 1991)
- prężność par $15,195 \text{ kPa}$ (114 mmHg) w temp. $15 \text{ }^\circ\text{C}$ (*Moody* 1991)
- prężność par $17,525 \text{ kPa}$ (0,174 atm) w temp. $20 \text{ }^\circ\text{C}$ (HSDB 2000)
- prężność par $19,194 \text{ kPa}$ (144 mmHg) w temp. $15 \text{ }^\circ\text{C}$ (*Moody* 1991)
- prężność par $21,593 \text{ kPa}$ (162 mmHg) w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$ (HSDB 2000)
- prężność par $23,33 \text{ kPa}$ (175 mmHg) w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$ (*LaDou*)
- prężność par $26,338 \text{ kPa}$ (0,26 atm) w temp. $30 \text{ }^\circ\text{C}$ (HSDB 2000)
- stężenia wybuchowe $1,8 \div 11,8\%$ (Cheminfo 2000)
- współczynnik podziału oktanol/woda $\text{Log } K_{ow} = 0,46$ (HSDB 2000)
- rozpuszczalność w wodzie 30 g w 100 g w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$ (30%), (HSDB 2000; *Moody* 1991)
- rozpuszcza się w: alkoholach ($> 10\%$ w etanolu), w ketanach ($> 10\%$ w acetonie), w eterach ($> 10\%$), estrach, węglowodorach ($> 10\%$ w benzenie), (ACGIH 2000; HSDB 2000; The Merck...1983)
- współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$, $101,3 \text{ kPa}$): $1 \text{ ppm} = 2,94 \text{ mg/m}^3$ (HSDB 2000; *Moody* 1991)
- współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$, $101,3 \text{ kPa}$): $1 \text{ mg/m}^3 = 0,34 \text{ ppm}$ ($340 \text{ ppm} = 1 \text{ mg/l}$), (HSDB 2000; *Moody* 1991)
- współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$, $101,3 \text{ kPa}$): $1\% \text{ (v/v)} = 124 \text{ mM}$ (*Moody* 1991).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Tetrahydrofuran może być otrzymywany m.in. przez:

- katalityczne uwodornienie bezwodnika malonowego (The Merck...1989)
- katalityczne (w obecności niklu) uwodornienie furanu (The Merck...1989)
- katalityczne odwodnienie 1,4-butandiolu (Lewis 1993)
- reakcję acetylenu z formaldehydem (pod wysokim ciśnieniem i w obecności miedzi jako katalizatora) do butandiolu, który następnie poddaje się dehydratacji (USEPA 1973)
- katalityczne uwodornienie kwasu lub bezwodnika bursztynowego do 1,4-butan-diolu, γ -butyrol acetonu, tetrahydrofuranu lub mieszaniny tych związków (w zależności od katalizatorów i warunków reakcji), (Kirk-Othmer 1983)
- utlenienie butanu do bezwodnika malonowego, a następnie uwodornienie (Gerhartz 1985).

Z tetrahydrofuranu pod wpływem światła i powietrza mogą powstawać wybuchowe nadtlarki (Sax 1984).

Roztwór 40-procentowy THF (NTP 1979) stosowany jest jako rozpuszczalnik naturalnych oraz syntetycznych żywic i polimerów, głównie polichlorku winylu (The Merck...1989; Sittig 1985). Używany jest w produkcji lakierów, klejów, atramentów, farb, jako związek Grignarda (roztwór 20-procentowy), (NTP 1979) w syntezach paliw, witamin, hormonów, farmaceutyków, syntetycznych perfum oraz insektycydów (Mackison i in. 1981; Sittig 1985). THF to również rozpuszczalnik olejów, tłuszczów, niewulkanizowanej gumy, rozpuszczalnik stosowany w produkcji tetraetylu i tetrametylu ołowiu (Lafaux 1968; Sittig 1985).

THF wykorzystywany jest także w produkcji filmów poliolefinowanych, kaset magnetycznych (CFR 1986). Jest związkiem pośrednim w syntezach chemicznych (roztwór 20-procentowy), (Lewis 1993; NTP 1979; SRI, cyt. za HSDB 2000).

W NIOSH (NOES Survey 1981-1983) podawano, że w USA w warunkach przemysłowych na THF było narażonych ponad 300 000 ludzi (356 000 wg NIOSH 1990; 90 000 wg Chhabra i in. 1990), a w tym prawie 25 000 to kobiety (NIOSH 1983). Narażenie to występowało głównie w przemyśle chemicznym, elektrycznym, gazowniczym, przy instalowaniu urządzeń sanitarnych i w rolnictwie (NIOSH 1979).

Nie ma aktualnych informacji o liczbie osób narażonych na THF w Polsce. Dane z Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi z 1997 r. podają, że nie było osób narażonych na THF o stężeniu większym od obowiązującej wartości $NDS = 600 \text{ mg/m}^3$.

Wielkość produkcji THF w USA w 1993 r. dochodziła prawie do 100 000 ton (93 353 ton), (USITC 1994). Produkcja ta na przestrzeni 20 lat wykazywała wyraźną tendencję wzrostową (około 30 000 ton w 1977 r.), (SRI, cyt. za HSDB 2000; USITC 1985).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Toksyczność ostra u ludzi

W narażeniu inhalacyjnym tetrahydrofuran o małych stężeniach powoduje bóle głowy i podrażnienia błon śluzowych nosa i gardła, o stężeniu około $15\,000 \text{ mg/m}^3$ – podrażnienie oczu, natomiast o stężeniu dużym, około $75\,000 \text{ mg/m}^3$ wywołuje śpiączkę, czemu towarzyszy spadek ciśnienia krwi i przyspieszenie oddechu. Stężenie $75\,000 \text{ mg/m}^3$ THF (czasu narażenia nie podano) jest przypuszczalnie stężeniem śmiertelnym dla człowieka (Cheminfo 2000). Prawdopodobną doustną dawką śmiertelną THF jest $50 \div 500 \text{ mg/kg m.c.}$ (HSDB 2000).

Toksyczność przewlekła u ludzi

Długotrwałe narażenie na tetrahydrofuran może powodować zapalenia skóry (*Mackison i in.* 1989). Opisano dwa wypadki zawodowego narażenia na THF. Objawy działania THF obejmowały: podrażnienie błon śluzowych, nudności, bóle i zawroty głowy oraz przypuszczalnie zmartwiające zapalenie wątroby (zapalenie wątroby, prowadzące do martwicy). Podrażnienie błon śluzowych i objawy ze strony OUN ustępowały kilka godzin po przerwaniu narażenia. Nie było informacji o czasie i wielkości narażenia (ACGIH 1991).

Technicy, przeprowadzający badania nad toksycznością THF na zwierzętach laboratoryjnych, odczuwali silne bóle głowy. Nie było informacji o czasie i wielkości narażenia (*Cheminfo* 2000).

Simonsen i in. (1994) podają, że grupa, oceniająca neurotoksyczne działanie różnych związków chemicznych, zakwalifikowała THF do związków przypuszczalnie neurotoksycznych dla ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na ten temat.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Tetrahydrofuran w doświadczeniach na zwierzętach wykazuje umiarkowaną toksyczność.

Wartość DL_{50} THF dla zwierząt po podaniu dożołądkowym waha się w granicach $1650 \div 6210$ mg/kg (tab. 1). Wartość medialnego stężenia letalnego dla niemal wszystkich gatunków – narażanych przez 3 h lub krócej – wynosi powyżej $61\ 740$ mg/m³ (21 000 ppm), (tab. 2). Naniesienie THF na ponad 10% powierzchni ciała szczura może doprowadzić do śmierci zwierzęcia (*Zeller i in.* 1964).

Jednorazowe dożołądkowe podanie szczurom THF w dawkach zbliżonych do wartości DL_{50} (3000 lub 5000 mg/kg) spowodowało wystąpienie takich objawów klinicznych już po 3 ÷ 5 min (tab. 3), jak: senność, spowolnienie oddechu i sinicę. Wystąpiła również martwica błony śluzowej żołądka, zapalenie jelit, ogniska martwicy w wątrobie, nerkach i śledzionie (*Stasenкова, Kochetkova* 1963). Podobne zmiany obserwowano również u kotów, jednak w dostępnej bazie HSDB nie podano dawki THF, po której one nastąpiły (*Browning* 1965).

THF podawano dożołądkowo także królikom jednorazowo w dawkach: 1000; 2000 lub 2500 mg/kg (w 20-procentowym roztworze wodnym). Po sekcji stwierdzono poważne uszkodzenie błony śluzowej żołądka i jelit, stany zapalne, martwicę, krwawienia i biegunkę oraz zmiany w nerkach. Zaobserwowane skutki były zależne od podanej dawki: po dawce 1000 mg/kg wystąpiły objawy narkotyczne, po 2000 mg/kg zanotowano spadek masy ciała, poważne uszkodzenia narządów wewnętrznych oraz zwiększenie wydalania białka, a dawka 2500 mg/kg było dawką śmiertelną. Po sekcji stwierdzono uszkodzenie wątroby i nerek (nie było pełnej dokumentacji doświadczeń), (*BASF* 1938; *Engel i in.* 1938), (tab. 3).

Jednorazowe, dootrzewnowe podanie THF świnkom morskim w dawce około 20% wartości DL_{50} (500 mg/kg) nie wywołało praktycznie żadnych zmian, poza umiarkowanym stłuszczeniem wątroby (*Divincenzo, Krasavage* 1974). Podanie dootrzewnowe THF szczurom w dawkach jednorazowych $1080 \div 1514$ mg/kg ($15 \div 21$ mmol/kg) wywoływało zmiany w zapisie EEG (*Marcus i in.* 1976), (tab. 3).

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek letalnych tetrahydrofuranu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Medialna dawka letalna DL ₅₀ , mg/kg	Piśmiennictwo
Szczur 16 ÷ 50g ♂ Szczur 80 ÷ 160g ♂ Szczur 300 ÷ 470g ♂ Szczur	dożołądkowo	2045 (2,3 ml/kg) 3210 (3,6 ml/kg) 2850 (3,2 ml/kg)	ACGIH 1991; Kimura i in. 1971
	dożołądkowo	1650	GAF, cyt. za RTECS 2000
		3000	Pozdnyakova 1969
		3300	Kimmerle 1969
		3400	Kimmerle 1969
		3780 (20-procentowy roztwór wodny)	Jochmann, 1961
		4430	BASF 1958
	dootrzewnowo	6210 (20-procentowy roztwór w oleju sojowym)	Jochmann 1961
		1310	Jochmann 1961
		1900 (20-procentowy roztwór w oliwie z oliwek)	Katahira i in. 1982b
		2635	Jochmann 1961
		2900	Katahira i in. 1982b; Ohashi i in. 1982
Mysz	dożołądkowo	2300	Pozdnyakova 1969
	dootrzewnowo	1900	Katahira i in. 1982c
		1990, 2730	Jochmann, 1961
		2500 (20-procentowy roztwór w oliwie z oliwek)	Katahira i in. 1982b
		3150	Kozhukhov, Germane 1984
	dożylnie	759	Bamford i in. 1970
	podskórnice	3290 2000	BASF 1958 Pozdnyakova 1965
Królik	dożołądkowo	2500 (20-procentowy roztwór wodny)	Gosselin i in. 1984; Zeller i in. 1964
		3000 (20-procentowy roztwór wodny)	BASF 1938
		3120	BASF 1958
Świnka morska	dożołądkowo	2300	Pozdnyakova 1969
		2600	Pozdnyakova 1965
Kot	dożołądkowo	3120	BASF 1958
Pies	dożołądkowo	2600	Pozdnyakova 1965
		2670	BASF 1958

Tabela 2.

Wartości medialnych stężeń letalnych tetrahydrofuranu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Medialne stężenie letalne, CL ₅₀ , mg/m ³		Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjnie, 1 h	238 000	(80 975 ppm), (243 mg/l)	<i>Browning</i> 1965
Szczur	inhalacyjnie, 2 h	78 000	(26 530 ppm), (78 mg/l)	<i>Sax</i> 1984
Szczur	inhalacyjnie, 2 h	182 280	(62 000 ppm)	<i>Verschuere</i> 1983
Szczur	inhalacyjnie, 3 h	61 740	(21 000 ppm)	<i>Katahira</i> i in. 1982b; <i>Sumi-tomo</i> 1984
Szczur	inhalacyjnie, 3 h	63 000	(21 000 ppm), (63 mg/l)	<i>Katahira</i> i in. 1982b;
Szczur	inhalacyjnie, 4 h	52 920 ÷ 64 680 (18 000 ÷ 22 000 ppm)		<i>Verschuere</i> 1983
Szczur	inhalacyjnie, 8 h	53 000	(18 000 ppm), (53 mg/l)	<i>Shalanski</i> 1946
Szczur	inhalacyjnie	LC ₆₄ ÷ 12 200	(4150 ppm), (12,2 mg/l)	<i>Staskenkova</i> ,
		LC ₅₀ ÷ 8 300	(2820 ppm), (8,3 mg/l)	<i>Kochetkova</i>
		LC ₁₆ ÷ 5 600	(1900 ppm), (5,6 mg/l)	1968
Mysz	inhalacyjnie, 2 h	72 000	(24 500 ppm), (72 mg/l)	<i>Stoughton</i> ,
				<i>Robbins</i> 1936
Mysz	inhalacyjnie, 30 min	6,7%		<i>Browning</i> 1965
Mysz	inhalacyjnie, 51 min	144 060	(49 000 ppm)	<i>Sax</i> 1986
Królik	inhalacyjnie, 4 h	> 3528	(1200 ppm)	<i>Ohashi</i> i in. 1982
Ryba	w wodzie, 96 h	2460 mg/l		<i>Veith</i> i in. 1985

Tabela 3.

Objawy działania toksycznego tetrahydrofuranu po jednorazowym dożołądkowym lub dootrzewnowym podaniu związku zwierzętom doświadczalnym

Gatunek zwierząt	Dawka, mg/kg	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Podanie dożołądkowe			
Szczur	3000 i 5000	objawy kliniczne po 3÷5 min: senność, spowolnienie oddechu, sinica, martwica błony śluzowej żołądka, zapalenie jelit, krwawienia i ogniska martwicy w wątrobie, nerkach i śledzionie	<i>Staskenkova</i> , <i>Kochetkova</i> 1963
Kot		zapalenie, martwica i krwotok w przewodzie pokarmowym, uszkodzenie kanalików nerkowych, zapalenie wątroby, zastój krwi i obrzęk płuc	<i>Browning</i> 1965
Królik	1000; 2000, 2500 (20-procentowy roztwór wodny)	po sekcji stwierdzono poważne uszkodzenie błony śluzowej żołądka i jelit, stany zapalne, martwicę, krwawienia i biegunkę oraz zmiany w nerkach. Zaobserwowane skutki były zależne od dawki	BASF 1938; <i>Engel</i> i in. 1938
Podanie dootrzewnowe			
Świnka morska	500	aktywność transferazy karbamoylo-ornitolowej w normie, umiarkowane stłuszczenie wątroby; brak martwicy wątroby; jedna z czterech świnek padła	<i>Divincenzo</i> , <i>Krasavage</i> 1974
Szczur	1080 ÷ 1514 (15 ÷ 21 mmol/kg)	zmiany w zapisie EEG	<i>Marcus</i> i in. 1976

Jednorazowe inhalacyjne narażenie szczurów na THF o stężeniu $290 \div 590 \text{ mg/m}^3$ ($100 \div 200 \text{ ppm}$) przez 3 h nie wywoływało znaczących skutków, poza niewielkim, miejscowym podrażnieniem, przejawiającym się zaczerwienieniem oczu i powiek (Katahira i in. 1982b), (tab. 4). Po trzygodzinnym narażeniu szczurów na THF o stężeniu powyżej $14\,700 \text{ mg/m}^3$ ($> 5000 \text{ ppm}$) zaobserwowano takie wyraźne miejscowe objawy działania drażniącego, jak: obrzęk lub zmętnienie rogówki, ślinienie się, pojawienie się wydzieliny i krwawienie z błony śluzowej nosa. Wystąpiły również objawy działania na OUN: drgawki kloniczne i postawa podobna do katalepsji (Katahira i in. 1982b).

Tabela 4.

Zależność skutków działania tetrahydrofuranu od jednorazowego narażenia inhalacyjnego zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m^3	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	290 (0,29 mg/l) (100 ppm)	3 h	brak znaczących skutków oprócz niewielkiego miejscowego podrażnienia: zaczerwienienie oczu i powiek	Katahira i in. 1982b
Szczur	590 (0,59 mg/l) (200 ppm)	3 h		
Szczur	$> 14\,700$ ($> 14,7 \text{ mg/l}$) ($> 5000 \text{ ppm}$)	3 h		
Szczur	1470 (500 ppm) 7350 (2500 ppm) 14 700 (5000 ppm)	6 h	ospałość zwierząt, zmniejszona ruchliwość, zaburzenia poruszania się; po narażeniu na THF o stężeniach 7350 i $14\,700 \text{ mg/m}^3$ objawy zależne były od czasu i wielkości stężenia	DuPont 1996b
Szczur	24 000 ÷ 29 000 (8160 ÷ 9860 ppm) (24 ÷ 29 mg/l)	2 h	senność, spowolnienie oddechu, sinica, ogniska martwicy w wątrobie, nerkach i śledzionie oraz zmiany w płucach	Staskenkova, Kochetkova 1963
Szczur	28 000 ÷ 55 000 (9500 ÷ 18700 ppm) (24 ÷ 29 mg/l)	2 h	martwica błony śluzowej żołądka, zapalenie, obrzęk mózgu	Staskenkova, Kochetkova 1963
Szczur	44 100 (15 000 ppm) (44,1 mg/l)	30 min	podrażnienie skóry i błon śluzowych, natychmiastowe obniżenie poziomu noradrenaliny w mózgu i wzrost stężenia dopaminy w mózgu po 48 h	Kawata, Ito 1984; Kawata i in. 1986
Szczur	56 000 ÷ 103 000 (19000 ÷ 35000 ppm) (56 ÷ 103 mg/l)	2 h	senność, spowolnienie oddechu, sinica, ogniska martwicy w wątrobie, nerkach i śledzionie oraz zmiany w płucach	Staskenkova, Kochetkova 1963
Szczur	191 000 (65 000 ppm) (191 mg/l)	1,5 h	zmiany stłuszczeniowe wątroby	Henderson, Smith 1936

cd. tabeli 4.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Mysz	1,1%	43 min	depresja OUN	<i>Browning</i> 1965
Mysz	6,7%	5 min	depresja OUN	<i>Browning</i> 1965
Mysz, Pies	> 73500 (> 25000 ppm)		znieczulenie z hipotensją i hiperwentylacją, wąski przedział bezpieczeństwa między stężeniem, wywołującym znieczulenie ogólne a stężeniem śmiertelnym	ACGIH 1991; <i>Cox</i> 1994; <i>Henderson, Smith</i> 1936; <i>Marcus</i> i in. 1976; <i>Stoughton, Robbins</i> 1936
Pies	5,6%	2 h	depresja OUN	<i>Browning</i> 1965
Królik			stłuszczenie i zmartwiające zapalenie wątroby (zapalenie wątroby, prowadzące do martwicy)	<i>Edling</i> 1982
Królik	294 ÷ 35280 (0,29 ÷ 35,3 mg/l) (100 ÷ 12000 ppm)	4 h	przejściowe, zależne od dawki zmniejszenie aktywności rzęskowej nabłonka migawkowego tchawicy	ACGIH 1991; <i>Ikeoka</i> i in. 1983, 1984

Sześciogodzinne narażenie szczurów na THF o stężeniach: 1470; 7350 lub 14 700 mg/m³ (500; 2500 lub 5000 ppm) spowodowało: ospałość zwierząt, zmniejszenie ruchliwości i zaburzenia w poruszaniu się. Po narażeniu na THF o stężeniu 7350 oraz 14 7000 mg/m³ objawy te były zależne od czasu i wielkości stężenia (*DuPont* 1996b).

Dwugodzinne narażenie inhalacyjne na THF o stężeniu 24 000 ÷ 29 000 mg/m³ (8160 ÷ 9860 ppm) wywoływało u szczurów: ospałość, spowolnienie oddechu, sinicę, a także ogniska martwicy w wątrobie, nerkach i śledzionie oraz zmiany w płucach. Podobne objawy stwierdzono po narażeniu na THF o stężeniach 56 000 ÷ 103 000 mg/m³ (19 000 ÷ 35 000 ppm) (*Stasenкова, Kochetkova* 1963), (tab. 4). Narażenie szczurów na THF o stężeniu 28 000 ÷ 55 000 mg/m³ (9500 ÷ 18 700 ppm) przez 2 h powodowało martwicę błony śluzowej żołądka, zapalenie i obrzęk mózgu (*Stasenкова, Kochetkova* 1963).

U szczurów narażanych na THF o stężeniu 44 100 mg/m³ (15 000 ppm) przez 30 min zaobserwowano podrażnienie skóry i błon śluzowych, natychmiastowe obniżenie poziomu noradrenaliny w mózdzku i wzrost stężenia dopaminy w mózgu po 48 h (*Kawata, Ito* 1984; *Kawata* i in. 1986).

Największe stężenie THF, na jakie jednorazowo narażano szczury, przez 1,5 h, wynosiło 191 000 mg/m³ (65 000 ppm). Oprócz działania drażniącego na błony śluzowe górnych dróg oddechowych, zaobserwowano wówczas zmiany stłuszczeniowe wątroby (*Henderson, Smith* 1936). Krótkotrwałe (5 ÷ 43-minutowe) narażenie jednorazowe myszy na THF spowodowało depresję OUN. Podobne objawy u psa zanotowano po 2 h narażenia (*Browning* 1965), (tab. 4). W doświadczeniach na myszach i psach, które narażano na THF o stężeniu przewyższającym 73 500 mg/m³ (25 000 ppm), stwierdzono objawy znieczulenia z hipotensją i hiperwentylacją. Zanotowano również wąski przedział bezpieczeństwa (1,2) między stęże-

niem, wywołującym znieczulenie ogólne zwierząt, a stężeniem śmiertelnym (ACGIH 1991; Cox 1994; Henderson, Smith 1936; Marcus i in. 1976; Stoughton, Robbins 1936).

U królików narażanych inhalacyjnie przez 4 h na THF o stężeniach $294 \div 35\,280\text{ mg/m}^3$ ($100 \div 12\,000\text{ ppm}$) zanotowano przejściowe, zależne od dawki, zmniejszenie aktywności rzęskowej nabłonka migawkowego tchawicy (ACGIH 1991; Ikeoka i in. 1983; 1984).

Jednorazowe i powtarzane narażenie na THF (nie podano sposobu podania i dawki) spowodowało stłuszczenie i zmartwiające zapalenie wątroby (zapalenie wątroby, prowadzące do martwicy) u królików (ACGIH 1991; Edling 1982).

Śmierć szczurów następowała, bez względu na sposób podania, gdy stężenie THF we krwi szczurów było $3000 \div 4000\text{ mg/l}$, natomiast gdy stężenie we krwi wynosiło 160 mg/l występowało zniesienie czucia bólu, zaś pierwsze objawy narkozy obserwowano po narażeniu na THF o stężeniu 600 mg/l (Zeller i in. 1964).

Objawy działania drażniącego THF przedstawiono w tabeli 5. Podrażnienie skóry królika zaobserwowano po naniesieniu na nią 20-procentowego roztworu wodnego (ACGIH 1991; Lehmann, Flury 1943), a podanie na skórę myszy wywołało – oprócz niewielkich zmian skórnych – wzrost liczby leukocytów we krwi (Kudo i in. 1983). THF o stężeniu $8900 \div 445\,000\text{ mg/l}$ nie wywoływał podrażnienia i objawów uczulenia u świnki morskiej (Chernousov 1974), zaś 100-procentowy THF drażnił skórę w sposób od łagodnego do umiarkowanego (DuPont 1996a).

Działanie drażniące na oko królika badano, wkraplając: 10-; 20- lub 50-procentowy roztwór wodny THF. Po podaniu do oka roztworu 10-procentowego stwierdzono objawy podrażnienia, które nasilały się po działaniu roztworu 20-procentowego (zmętnienie rogówki), a najsilniejsze podrażnienie wystąpiło po wkropleniu 50-procentowego roztworu THF (Jochmann 1961), (tab. 5).

Tabela 5.

Objawy działania drażniącego tetrahydrofuranu po jednorazowym podaniu związku zwierzętom doświadczalnym

Gatunek zwierząt	Dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Podanie na skórę			
Królik	20-procentowy roztwór wodny	podrażnienie	ACGIH 1991; Lehmann, Flury 1943
Mysz		wzrost liczby leukocytów, niewielkie zmiany skórne	Kudo i in. 1983
Szczur		THF szybko wchłaniał się przez skórę. Naniesienie THF na ponad 10% powierzchni ciała mogło doprowadzić do śmierci	Zeller i in. 1964
Świnka morska	$8900 \div 445\,000\text{ mg/l}$ ($8,9 \div 445\text{ g/l}$)	brak podrażnienia i objawów uczulenia	Chernousov 1974
Świnka morska	100-procentowy	podrażnienie skóry od łagodnego do umiarkowanego	DuPont 1996a
Podanie do oka			
Królik	10-; 20- i 50-procentowy wodny roztwór	podrażnienie po podaniu 10-procentowego roztworu, silniejsze po 20-procentowym (zmętnienie rogówki). Roztwór 50-procentowy zwiększał objawy wcześniej obserwowane	Jochmann 1961

Toksyczność podprzewlekła

W tabeli 6 zebrano dane o toksycznym działaniu tetrahydrofuranu po wielokrotnym podaniu zwierzętom doświadczalnym. Po 5 miesiącach dożołądkowego podawania THF myszom, szczurom i królikom w dawce 10 mg/kg/dzień stwierdzono tylko zahamowanie przyrostu masy ciała myszy (*Pozdnyakova* 1969). Miesięczne podawanie związku w wodzie pitnej w dawce największej, odpowiadającej 125 mg/kg/dzień dla samców (o masie ciała 300 g) i 95 mg/kg/dzień dla samic (o masie ciała 200 g), spowodowało tylko umiarkowane zmiany histologiczne tarczycy, wątroby i nerek (*Komsta* i in. 1988).

Dootrzewnowe 4-miesięczne podawanie szczurom 20-procentowego roztworu THF w oleju sojowym, w dawce 220 mg/kg/dzień wywoływało: martwicę pojedynczych lub grup hepatocytów, proliferację komórek Kupffera w wątrobie, nerczycę oraz objawy działania narкотycznego. Objawy te znacznie się nasiliły po podaniu THF w dawce 1100 mg/kg/dzień (*Jochmann* 1961).

Skutki wielokrotnego dożylnego podawania królikom THF w dawce 25 mg/kg/dzień od 2 ÷ 38 tygodni (2 razy w tygodniu) przedstawiono w tabeli 6. Po 2 ÷ 5 tygodniach zanotowano zanik komórek wątroby (od nieznacznego do silniej zaznaczonego) oraz martwicę pojedynczych hepatocytów lub ich grup. Po 5 ÷ 7 tygodniach stwierdzono zanik hepatocytów (od nieznacznego do umiarkowanego stopnia), martwicę komórek wątroby, cechy włóknienia około- lub wewnątrzzrazikowego. Po 14 ÷ 15 tygodniach zaobserwowano martwicę hepatocytów, cechy włóknienia, rozrost komórek wyścielających i początek pojawiania się regeneracji hepatocytów.

Po 30 ÷ 38 tygodniach zanotowano cechy regeneracji hepatocytów o różnicowanym stopniu nasilenia, rozszerzenie przestrzeni okołowrotnych niewielkiego stopnia, nacieki z komórek jednojądrowych, rozrost przewodników żółciowych i komórek wyścielających zatoki wątrobowe oraz cechy włóknienia około- lub wewnątrzzrazikowego (*Okumura, Tokushima* 1958).

Najwięcej danych o toksyczności podprzewlekłej THF pochodzi z doświadczeń inhalacyjnych, przeprowadzanych na szczurach. Przedstawione w tabeli 7 eksperymenty były wykonane na zwierzętach, narażanych na THF o stężeniach 294 ÷ 44 100 mg/m³ (100 ÷ 15 000 ppm).

W dostępnej literaturze spotkano jedną pracę, w której dane znacznie odbiegają od pozostałych doniesień (dane nie zamieszczone w tab. 7), (*Popov* 1970). Szczury narażano inhalacyjnie przez 3 miesiące, codziennie, przez 24 h na dobę na THF o bardzo małych stężeniach, które wynosiły: 0,2; 2 i 20 mg/m³ (0,068; 0,68 i 6,8 ppm). THF o stężeniu 0,2 mg/m³ nie wywołał żadnych zmian i autor pracy (*Popov* 1970) przyjął je za wartość NOAEL. Po narażeniu szczurów na THF o stężeniu 2 mg/m³ stwierdzono zaburzenia funkcji wydzielniczej wątroby (próba z czerwienią bromosulfaleinową) oraz odwracalne zmiany histopatologiczne. Narażenie na związek o stężeniu 20 mg/m³ spowodowało także zaburzenia OUN i wzrost wydalania porfiryn z moczem.

Pozostałe dane na temat podprzewlekłego narażenia na THF dotyczą stężeń od 294 mg/m³ (100 ppm) do większych (tab. 7). Dwunastotygodniowe narażenie szczurów na THF o stężeniach 294 ÷ 588 mg/m³ (tj. stężenia THF równe lub wynoszące ½ obowiązującej w Polsce wartości NDS) wywoływało podrażnienie śluzówki nosa i tchawicy (ACGIH 1991; *Horiguchi* i in. 1981; *Kawata* i in. 1982a; *Katahira* i in. 1982c). Wydłużenie czasu narażenia na THF o stężeniu 588 mg/m³ (200 ppm) do 18 tygodni spowodowało ponadto wzrost stężenia białka mikrosomalnego w wątrobie i wzrost aktywności dehydrogenazy bursztynianowej w mięśniach (ACGIH 1991; *Elovaara* i in. 1984).

Tabela 6.

Objawy toksycznego działania tetrahydrofuranu po wielokrotnym dożołądkowym, dootrzewnowym lub dożylnym podaniu związku zwierzętom doświadczalnym

Gatunek zwierząt	Dawka	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Podanie dożołądkowe				
Mysz, szczur, królik	5 mg/kg/dz. 10 mg/kg/dz.	5 mies. 5 mies.	brak toksycznych efektów zahamowanie przyrostu masy ciała myszy	<i>Pozdnyakova</i> 1969
Szczur	1; 10; 100 i 1000 mg/l w wodzie pitnej (co odpowiada: 0,1÷125 mg/kg/dz. dla samców o masie 300 g oraz 0,1÷95 mg/kg/dz. dla samic o masie 200 g)	28 dni	brak zmian klinicznych, brak utraty wagi, brak zmian aktywności oksydaz o mieszanej funkcji; po dawce największej – umiarkowane zmiany histologiczne tarczycy, wątroby i kanalików nerkowych, bardziej zaznaczone u samców	<i>Komsta i in.</i> 1988
Podanie dootrzewnowe				
Szczur	220 mg/kg/dz. (0,25 ml/kg, 20-procentowego roztworu w oleju sojowym) 1100 mg/kg/dz. (1,25 ml/kg, 20-procentowego roztworu w oleju sojowym)	4 mies., codziennie	martwica pojedynczych hepatocytów i ich grup, nerczyca, objawy działania narkotycznego, proliferacja komórek Kupffera w wątrobie wyżej wymienione objawy znacznie nasilone	<i>Jochmann</i> 1961
Podanie dożylnie				
Królik	25 mg/kg/dz.	2 ÷ 38 tyg., 2 razy w tyg.	po 2 ÷ 5 tyg.: zanik lub martwica pojedynczych hepatocytów; po 5 ÷ 7 tyg.: zanik komórek wątroby (nieznaczny do umiarkowanego stopnia), martwica hepatocytów, cechy włóknienia; po 14 ÷ 15 tyg.: martwica hepatocytów, cechy włóknienia około- lub wewnątrzzrazikowego, rozrost przewodników żółciowych oraz komórek wyścielających zatoki wątrobowe, początek regeneracji hepatocytów; po 30 ÷ 38 tyg.: rozrost przewodników żółciowych oraz komórek wyścielających, cechy włóknienia około- lub wewnątrzzrazikowego, cechy regeneracji hepatocytów o zróżnicowanym stopniu nasilenia	<i>Okumura, Tokushima</i> 1958

Tabela 7.

Zależność skutków działania tetrahydrofuranu od wielokrotnego narażenia inhalacyjnego zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	294 ÷ 588 (100 ÷ 200 ppm)	12 tyg., 4 h/dz.	brak znaczących skutków, z wyjątkiem niewielkiego podrażnienia śluzówki	<i>Katahira</i> i in. 1982c
Szczur	<588 (< 200 ppm)	12 tyg., 4 h/dz.	niewielkie podrażnienie dróg oddechowych	ACGIH 1991; <i>Katahira</i> i in. 1982a
Szczur	588 (200 ppm) (0,59 mg/l)	12 tyg., 4 h/dz., 5 dni/tyg.	niewielkie podrażnienie nabłonka nosa i tchawicy	<i>Horiguchi</i> i in. 1981
Szczur	588 (200 ppm) (8,2 µmol/l)	2 ÷ 18 tyg., 6 h/dz., 5 dni/tyg.	wzrost stężenia białka mikrosomalnego w wątrobie i aktywności dehydrogenazy bursztynianowej w mięśniach po 18 tyg.	ACGIH 1991; <i>Elovaara</i> i in. 1984
Szczur	1000 ÷ 2000 (340 ÷ 680 ppm) (1÷2 mg/l)	6 mies., 4 h/dz.	spadek masy ciała i niewielkie zmiany histologiczne, leukocytoza, spadek ciśnienia krwi i zmiany proliferacyjne w płucach	<i>Stasenkova, Kochetkova</i> 1963
Szczur	2900 ÷ 2940 (1000 ppm) (2,9 mg/l)	12 tyg., 4 h/dz.	podrażnienie błon śluzowych, oddziaływanie na funkcje wątroby (wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy)	<i>Katahira</i> 1982; <i>Katahira</i> i in. 1982c
Szczur (między 12. a 24. tyg. życia)	2940 (1000 ppm) (2,94 mg/l)	12 tyg., 4 h/dz., 5 dni/tyg.	uszkodzenie nabłonka nosa i tchawicy, redukcja liczby rzęsek nabłonka migawkowego, wakuolizacja, wzrost ilości gęstych ziarnistości w cytoplazmie nabłonka	<i>Horiguchi</i> i in. 1981
Szczur	2956 (1000 ppm) (41 µmol/l)	2 ÷ 18 tyg., 6 h/dz., 5 dni/tyg.	niewielki spadek względnej masy wątroby, wzrost aktywności cytochromu P-450, wzrost stężenia białka mikrosomalnego w wątrobie, wzrost aktywności dehydrogenazy bursztynianowej w mięśniach po 18 tyg.	ACGIH 1991; <i>Elovaara</i> i in. 1984
Szczur	5880 ÷ 5900 (2000 ppm) (82 µmol/l)	2 ÷ 18 tyg., 6 h/dz., 5 dni/tyg.	wzrost aktywności AChE i dehydrogenazy bursztynianowej w mięśniach szkieletowych po 18 tyg., spadek aktywności dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej w wątrobie, wzrost stężenia białka mikrosomalnego w wątrobie, niewielki wzrost aktywności AChE w mózgu	ACGIH 1991; <i>Elovaara</i> i in. 1984
Szczur	6000 ÷ 8000 (2040 ÷ 2720 ppm) (6 ÷ 8 mg/l)	2 mies., 2 h/dz.	spadek masy ciała i niewielkie zmiany histologiczne, leukocytoza, spadek ciśnienia krwi i zmiany proliferacyjne w płucach	<i>Stasenkova, Kochetkova</i> 1963
Szczur	8800 (3000 ppm) (8,8 mg/l)	8 tyg., 60 min/dz.	podrażnienie skóry i błon śluzowych, zmiany w płucach (brodawczakowaty rozrost nabłonka oskrzeli), brak zmian aktywności GOT, GPT i AP w surowicy	<i>Arimoto</i> i in. 1982; <i>Kawata</i> i in. 1986

cd. tabeli 7.

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	> 8820 (3000 ppm)	20 dni 8 h/dz.	podrażnienie górnych dróg oddechowych, uszkodzenie wątroby i nerek	<i>Chhabra</i> 1998; <i>Lehmann, Flury</i> 1943
Szczur	190 ÷ 14 700 (190; 590; 1760; 5290; 14 700) (0,19 ÷ 14,7 mg/l) (66; 200; 600; 1800; 5000 ppm)	13 tyg., (91 dni) 6 h/dz., 5 dni/tyg.	ataksja (bezład), hepatocytomegalia i niewielki wzrost masy wątroby samic po dawce 14 700 mg/m ³ (5000 ppm)	ACGIH 1991; <i>Chhabra</i> 1990; NTP 1998
Szczury	14 700 (5000 ppm) (14,7 mg/l)	12 tyg., 4 h/dz.	podrażnienie błon śluzowych, uszkodzenie funkcji płuc i wątroby	<i>Katahira</i> 1982
Szczur	14 700 (5000 ppm)	12 tyg., 4 h/dz.	silne miejscowe podrażnienie i morfologiczne zmiany śluzówki dróg oddechowych, oddziaływanie na liczbę leukocytów, poziom cukru we krwi i funkcje wątroby	<i>Katahira</i> i in. 1982b; 1982c
Szczur	> 14 700 (> 5000 ppm)	12 tyg., 4 h/dz.	objawy uszkodzeń układowych, podrażnienie skóry i dróg oddechowych, zaburzenia funkcji wątroby i metabolizmu glukozy	ACGIH 1991; <i>Katahira</i> i in. 1982a
Szczur	44 100 (15 000 ppm) (44,1 mg/l)	7 dni, 30 min/dz.	podrażnienie skóry i błon śluzowych, zmiany w płucach (brodawczakowaty rozrost nabłonka oskrzeli), spadek poziomu dopaminy w mózgu po 48 h	<i>Kawata, Ito</i> 1982; <i>Kawata</i> i in. 1986
Szczur	44 100 (15 000 ppm) (44,1 mg/l)	8 ÷ 18 tyg., 30 min/dz.	wzrost poziomu noradrenaliny i dopaminy w mózgu	<i>Kawata</i> i in. 1986
Mysz	190 ÷ 5292 (190; 590; 1760; 5292) (0,19 ÷ 5,3 mg/l) (65; 100; 600; 1800 ppm)	13 tyg., (91 dni) 6 h/dz., 5 dni/tyg.	depresyjne działanie na OUN po stężeniu 5292 mg/m ³ , wzrost masy wątroby, ale brak zmian histopatologicznych	ACGIH 1991; <i>Chhabra</i> 1990; NTP 1998
Mysz	14 700 (14,7 mg/l) (5000 ppm)	13 tyg., (91 dni) 6 h/dz., 5 dni/tyg.	hepatocytomegalia (u obu płci) zrazików centralnych, atrofia macicy i zmiany zwyrodnieniowe kory nadnerczy u samic, stan narkotyczny; 3 z 10 samców myszy padły	ACGIH 1991; <i>Chhabra</i> 1990; NTP 1998
Pies	588 (200 ppm) 588	3 ÷ 4 tyg., 6 h/dz. 9 tyg., 6 h/dz.	brak zmian histopatologicznych	ACGIH 1991; <i>Lehmann, Flury</i> 1943; <i>Zapp</i> 1957
	588 + 1176 (200 + 400 ppm)	3 ÷ 4 tyg. + 3 tyg.	uszkodzenie i podrażnienie skóry, ale nie uczulenie	

Sześciomiesięczne narażenie szczurów na THF o stężeniach 1000 ÷ 2000 mg/m³ (340 ÷ 680 ppm) wywołało spadek masy ciała zwierząt i niewielkie zmiany histologiczne,

leukocytozę, spadek ciśnienia krwi oraz zmiany proliferacyjne w płucach (*Stasenkova, Kochetkova* 1963).

Narażenie szczurów na THF o stężeniu $2900 \div 2940 \text{ mg/m}^3$ (1000 ppm) przez 12 tygodni spowodowało podrażnienie i uszkodzenie błon śluzowych nosa i tchawicy, redukcję liczby rzęsek nabłonka migawkowego, wakuolizację oraz wzrost ilości gęstych ziarnistości w cytoplazmie nabłonka. Stwierdzono także wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy (*Horiguchi* i in. 1981; *Katahira* 1982; *Katahira* i in. 1982c). Wydłużenie do 18 tygodni narażenia na THF o stężeniu 2900 mg/m^3 (1000 ppm) spowodowało niewielki względny spadek masy wątroby, wzrost aktywności cytochromu P-450, wzrost stężenia białka mikrosomalnego w wątrobie oraz wzrost aktywności dehydrogenazy bursztynianowej w mięśniach (ACGIH 1991; *Elovaara* i in. 1984).

U szczurów, które były narażane na THF o stężeniu $5880 \div 5900 \text{ mg/m}^3$ (2000 ppm) od 2 ÷ 18 tygodni, zanotowano wzrost aktywności AChE i dehydrogenazy bursztynianowej w mięśniach po 18 tygodniach, spadek aktywności dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej w wątrobie, wzrost stężenia białka mikrosomalnego w wątrobie i niewielki wzrost AChE w mózgu (ACGIH 1991; *Elovaara* i in. 1984).

Dwumiesięczne narażenie szczurów na THF o stężeniach $6000 \div 8000 \text{ mg/m}^3$ ($2040 \div 2720$ ppm) spowodowało spadek masy ciała i niewielkie zmiany histologiczne, leukocytozę, spadek ciśnienia krwi i zmiany proliferacyjne w płucach (*Stasenkova, Kochetkova* 1963). U narażanych przez 8 tygodni szczurów na THF o stężeniu 8800 mg/m^3 (3000 ppm) obserwowano podrażnienie skóry i błon śluzowych oraz zmiany w płucach (brodawczakowaty rozrost nabłonka oskrzeli). Nie zanotowano zmian aktywności GOT, GPT i AP w surowicy (*Arimoto* i in. 1982; *Kawata* i in. 1986). Dwudziestodniowe narażenie szczurów na THF o stężeniu większym od 8820 mg/m^3 (> 3000 ppm) wywoływało podrażnienie górnych dróg oddechowych oraz uszkodzenie wątroby i nerek (*Chhabra* i in. 1998; *Lehmann, Flury* 1943).

Narażenie na THF o stężeniu $14\,700 \text{ mg/m}^3$ (5000 ppm) przez 12 tygodni (4 h/dzień) spowodowało silne miejscowe podrażnienie i morfologiczne zmiany śluzówki dróg oddechowych, zaburzenia funkcji wątroby i płuc, zmiany metabolizmu glukozy oraz liczby leukocytów we krwi (ACGIH 1991; *Katahira* 1982; *Katahira* i in. 1982a; *Katahira* i in. 1982c). Trzynastodniowe narażenie (6 h/dzień) szczurów na THF o stężeniu $14\,700 \text{ mg/m}^3$ (5000 ppm) wywołało ataksję oraz hepatocytomegalię (ACGIH 1991; *Chhabra* i in. 1990), (tab. 7).

Największe stężenie, na jakie narażano szczury inhalacyjnie, wynosiło 44100 mg/m^3 (15000 ppm), ponieważ jednak dzienny czas narażenia był krótki (30 min), więc objawy działania toksycznego były umiarkowane: podrażnienie skóry i błon śluzowych, zmiany w płucach (brodawczakowaty rozrost nabłonka oskrzeli) oraz zaburzenia poziomu dopaminy i noradrenaliny w mózgu (*Kawata, Ito* 1984; *Kawata* i in. 1986).

Znacznie mniej doświadczeń nad podprzewleklą toksycznością inhalacyjną THF przeprowadzono na myszach (tab. 7). Badania dotyczyły 13-tygodniowego narażenia myszy na THF o stężeniach: 190; 590; 1760; 5292 i $14\,700 \text{ mg/m}^3$ (65; 100; 600; 1800 i 5000 ppm). Tylko po narażeniu na THF o dwóch największych stężeniach zanotowano efekty toksyczne. Po narażeniu na THF o stężeniu 5292 mg/m^3 (1800 ppm) stwierdzono depresyjne działanie na OUN (sen narkotyczny), a także wzrost masy wątroby, ale nie stwierdzono zmian histopatologicznych, a po narażeniu na związek o stężeniu $14\,700 \text{ mg/m}^3$ (5000 ppm) zanotowano hepatocytomegalię zrazików centralnych (u obu płci), atrofię macicy i zmiany zwyrodnieniowe kory nadnerczy u samic oraz stan narkotyczny. Z narażanych dziesięciu myszy trzy samce padły (ACGIH 1991; *Chhabra* i in. 1990; NTP 1998).

Z eksperymentów wykonanych na psach wynika (tab. 7), że wielokrotne narażenie inhalacyjne na THF o stężeniu 588 mg/m^3 (200 ppm) nie wywołuje zmian histopatologicznych, a uszkodzenie i podrażnienie skóry wystąpiło wówczas, gdy narażanie przedłużono, zwiększając jednocześnie stężenie THF do 1176 mg/m^3 (400 ppm), (ACGIH 1991; *Lehmann, Flury* 1943; *Zapp* 1957).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Aktywność mutagenną tetrahydrofuranu badano na szczepach testowych *Salmonella typhimurium*: TA 1535, TA 98, TA 1537, TA 1538, TA 100 oraz *Escherichia coli* WP 2, WP 2 uvrA – z dodatkiem i bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura lub chomika chińskiego. Po narażeniu na THF o wszystkich stosowanych w badaniach stężeniach, wynoszących od 0,1 do 10 mg/płytkę, nie stwierdzono mutagennego działania związku (Chemminke i in. 1982; Maron i in. 1981; McMahon i in. 1979; Mortelmans i in. 1986).

Zdolność THF do wywoływania aberracji chromosomowych i wymiany chromatyd siostrzanych badano na komórkach jajnika chomika chińskiego (NTP 1984a). W doświadczeniach tych stwierdzono, że THF może wywoływać aberracje chromosomowe, nie wpływa jednak na nasilenie wymiany chromatyd siostrzanych. Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności THF przedstawiono w tabeli 8.

THF badano również pod kątem jego toksyczności na komórki bakterii *Salmonella typhimurium* TA 100. Cytotoksyczność THF wynosiła 25% o stężeniu 0,31 $\mu\text{mol/płytkę}$, o stężeniu 0,62 $\mu\text{mol/płytkę}$ – 67%, a o stężeniu 6,2 $\mu\text{mol/płytkę}$ – 100%. Podobna cytotoksyczność wystąpiła dla szczepów *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 1535 i TA 1537. Nie stwierdzono również działania genotoksycznego THF in vivo (Abbott i in. 1991; Shelby, Witt 1995).

Tabela 8.

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności tetrahydrofuranu

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/szczep/typ	Stężenie THF	Aktywacja/bez aktywacji	Wynik	Piśmiennictwo
Mutacje powrotne	bakterie	<i>Salmonella typhimurium</i> TA 1538, TA 98 TA 1537, TA 1535 TA 100,	1,4 ÷ 13,9 mM	+ (frakcja S9) –	– –	McMahon i in. 1979
	bakterie	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA 100 TA 1535, TA 1537	0,03 ÷ 3 $\mu\text{mol/płytkę}$	+ (frakcja S9) –	– –	Florin i in. 1980
	bakterie	<i>Salmonella typhimurium</i> TA 100, TA 1537 TA 1535, TA 98 TA 97	0,1 0,33 1,0 3,3 10 mg/płytkę	+ (frakcja S9) –	– –	McMahon i in. 1979
	bakterie	<i>Salmonella typhimurium</i> TA 100	0,31 ÷ 6,2 $\mu\text{mol/płytkę}$ 50 $\mu\text{l/płytkę}$	– –	– –	Maron i in. 1981 Maron i in. 1981
	bakterie	<i>Escherichia coli</i> WP 2, WP 2uvrA-	2,5; 5; 10 i 20 $\mu\text{l/płytkę}$	+ (frakcja S9) –	– –	McMahon i in. 1979

cd. tabeli 8.

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/szczep/typ	Stężenie THF	Aktywacja/bez aktywacji	Wynik	Piśmiennictwo
	bakterie	<i>Escherichia coli</i> WP 2, WP 2uvrA-	1 µmol/płytkę	–	–	<i>Chemminka</i> i in. 1982
Aberracje chromosomowe	chomik chiński	komórki jajnika		+ (frakcja S9) –	– – +	NTP 1998 NTP 1984a
Wymiana chromatyd siostrzanych	chomik chiński	komórki jajnika	500 ÷ 5000 µg/ml	+ (frakcja S9) –	– – –	NTP 1984a <i>Galloway</i> i in. 1987; NTP 1984b
Aberracje chromosomowe	mysz	komórki szpiku kostnego	raz i.p.: ½ i ¼ maksymalnej dawki tolerowanej	in vivo + (tabletki BrdU) –	– –	<i>Abbott</i> i in. 1991
Wymiana chromatyd siostrzanych	mysz	komórki szpiku kostnego	w 0,4 ml oleju kukurydzianego lub soli fizjologicznej	in vivo + (tabletki BrdU) –	– –	<i>Abbott</i> i in. 1991
Aberracje chromosomowe	mysz	komórki szpiku kostnego	3 razy i.p., w oleju kukurydzianym lub buforze fosforanowym	in vivo + (tabletki BrdU) –	– –	<i>Shelby, Witt</i> 1995
Test mikrojądrowy	mysz	komórki szpiku kostnego		in vivo + (tabletki BrdU) –	– –	<i>Shelby, Witt</i> 1995
Test recesywnych mutacji letalnych (SLRL)	<i>Drosophila melanogaster</i>			in vitro	–	<i>Valencia</i> i in. 1985
Nieplanowa synteza DNA	szczur				–	<i>Mirsalis</i> i in. 1983
Uszkodzenie i naprawa DNA		DNA izolowane z grasicy cielęcej			+	<i>Solveig</i> 1974

i.p. – dootrzewnowo.

Działanie rakotwórcze

Wyniki badań nad kancerogennym działaniem tetrahydrofuranu u myszy i szczurów zostały opublikowane w 1998 r. przez *Chhabra* i in. (1998).

Eksperymenty przeprowadzano na samcach i samicach, które przez 105 tygodni (po 6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu) narażano inhalacyjnie na THF o trzech stężeniach:

588 (200); 1764 (600) i 5292 mg/m³ (1800 ppm). Po narażeniu samców szczurów na THF o stężeniach 1764 i 5292 mg/m³ zanotowano zwiększenie częstości występowania gruczolaków i gruczolakoraków z komórek kanalików nerkowych, występujących zarówno samodzielnie, jak i łącznie. Po narażeniu samic myszy na THF o stężeniu 5292 mg/m³ stwierdzono zwiększoną zapadalność zwierząt na nowotwory z komórek miększu wątroby. THF nie wykazywał działania kancerogennego u samic szczurów i samców myszy narażanych na związek o wszystkich trzech stężeniach: 588; 1764 i 5292 mg/m³ (Chhabra i in. 1998; NTP 1998).

Przytoczone dane wskazują, że nie ma wystarczających informacji, na których podstawie można mówić o rakotwórczym działaniu THF u ludzi. OSHA zalicza ten związek do grupy TLV-A3, czyli do związków, które są kancerogenne u zwierząt, lecz dostępne dane (doświadczalne i epidemiologiczne) nie potwierdzają wzrostu ryzyka wystąpienia nowotworów u ludzi po narażeniu na THF (ACGIH 2001).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Mast i in. (1992) oceniali wpływ tetrahydrofuranu na ciężarne myszy i szczury, a także ich potomstwo. Badano 14-tygodniowe szczury i 11-tygodniowe myszy, które narażano inhalacyjnie na THF o stężeniach: 1764 (600); 5292 (1800) oraz 14 700 mg/m³ (5000 ppm), odpowiednio przez: 14 dni (między 6. a 19. dniem ciąży) oraz 12 dni (między 6. a 17. dniem ciąży) 6 h dziennie, przez 7 dni w tygodniu.

U szczurów narażanych na THF o stężeniu 14 700 mg/m³ zanotowano zmniejszenie masy ciała matek oraz płodów, natomiast nie było zmian stosunku żywych płodów do liczby płodów w miocie i stosunku płci w miocie.

Narażenie ciężarnych myszy na THF o stężeniu 5292 mg/m³ powodowało m.in.: ospałość zwierząt, spadek średniej masy ciała matek, zmniejszenie stosunku żywych płodów do całego miotu, bez zmian stosunku płci. Zanotowano również wzrost przypadków redukcji kostnienia jednego z segmentów mostka, co było skorelowane ze stężeniem THF. Jednak zmiany obserwowane między grupami nie były istotne statystycznie. Narażenie myszy na THF o stężeniu 14 700 mg/m³ spowodowało śmierć 27% ciężarnych myszy. THF o największym stężeniu wywoływał objawy narkotyczne. Zanotowano także spadek masy ciała i masy macicy myszy. Autorzy sugerują, że THF może być embriotoksyczny u myszy, ale jeśli płód przeżyje, to dalszy jego rozwój przebiega w sposób normalny. Mast i in. (1992) wyznaczyli wartość NOAEL THF dla matek na 5292 mg/m³ dla myszy i szczurów, zaś wartość NOAEL dla płodów: 5292 mg/m³ dla szczurów i 1764 mg/m³ dla myszy.

DFG (MAK) zalicza THF (1996) do grupy C, czyli związków, dla których nie ma powodów do obaw o ryzyko uszkodzeń płodów po narażeniu na związek o stężeniu równym wartości MAK (NDS)

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Tetrahydrofuran wchłania się szybko w drogach oddechowych (Droz 1999). U zdrowych ochotników, narażanych (brak informacji o czasie narażenia) na THF o stężeniach 294 lub 1176 mg/m³ (100 lub 400 ppm), retencja w płucach wynosiła u mężczyzn 65% (podczas nor-

malnego oddychania) lub 75% u mężczyzn i 81% u kobiet podczas głębokiego wdechu (ACGIH 1991; Kageyama 1988). Retencja po trzygodzinnym narażeniu na THF o stężeniu 147 mg/m^3 (50 ppm) wynosiła 60% u mężczyzn podczas normalnego oddychania i 27% podczas głębokiego wdechu (Kageyama 1988).

Po inhalacyjnym narażeniu szczurów przez kilka tygodni (od 2 do 8 tygodni), bez względu na czas narażenia, notowane stężenia THF w mózgu i tkance tłuszczowej były odpowiednio rzędu: $1060 \div 1770 \text{ nmol/g}$ i $2900 \div 3800 \text{ nmol/g}$ (Elovaara i in. 1984).

Po 30-minutowym narażeniu inhalacyjnym szczurów na THF o stężeniu $44\ 100 \text{ mg/m}^3$ (15 000 ppm) zbadano stężenia tkankowe THF, bezpośrednio po zakończeniu narażenia. Największe stężenia stwierdzono we krwi, a następnie w mózgu, nerkach, sercu, wątrobie, trzustce, grasicy i płucach. Stężenie w płucach wynosiło 200 mg/kg , a w innych narządach – $480 \div 600 \text{ mg/kg}$ (Juntunen i in. 1984).

Metabolizm i wydalanie

Nieliczne informacje o metabolizmie tetrahydrofuranu in vitro wskazują na możliwość hydrosylacji przy udziale enzymów mikrosomalnych oraz rozszczepienia pierścienia THF (ACGIH 1991; Fujita, Suzuoki 1973).

Duże stężenie (10^{-2} M) THF hamuje in vitro aktywność wątrobowych cytochromów P-450 do 80% (Ullrich i in. 1975).

Po 30-minutowym narażeniu inhalacyjnym szczurów na THF o stężeniu $44\ 100 \text{ mg/m}^3$ (15 000 ppm) w ciągu godziny ubywało $70 \div 80\%$ THF, a reszta eliminowana była z tkanek w ciągu $12 \div 13 \text{ h}$ (Juntunen i in. 1984).

Z badań Ong i in. (1991) nad narażeniem przemysłowym 58 robotników na THF w fabryce, produkującej kasety video, wynika, że istnieje dobra korelacja ($r = 0,88$) między stężeniem THF w powietrzu a jego stężeniem w moczu. Podczas narażenia na THF o stężeniu 588 mg/m^3 (200 ppm), stężenie niezmienionego związku w moczu wynosiło $109 \text{ }\mu\text{mol/l}$ (w przeliczeniu na gęstość moczu 1,018), co odpowiada $7,86 \text{ mg/l}$. Ong i in. podali również, że stężenie THF we krwi robotników narażonych w przemyśle wynosiło $33 \text{ }\mu\text{mol/l}$ ($2,4 \text{ mg/l}$).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnej literaturze nie znaleziono informacji o mechanizmie działania toksycznego tetrahydrofuranu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wiarygodnych informacji o działaniu łącznym tetrahydrofuranu i innych związków.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Informacje na ten temat dotyczą jedynie badań na zwierzętach, których wyniki są zamieszczone w tabelach 2 i 3.

Tetrahydrofuran w doświadczeniach na zwierzętach wykazuje umiarkowaną toksyczność – wartość DL_{50} dla zwierząt po podaniu dożołądkowym waha się w granicach $1650 \div$

6210 mg/kg (tab. 1). Medialne stężenie letalne dla niemal wszystkich gatunków – narażanych przez 3 h lub krócej – wynosi powyżej 61 740 mg/m³ (21 000 ppm), (tab. 2).

Jednorazowe dootrzewne podanie THF świnkom morskim w dawce około 20% wartości DL₅₀ nie wywołało praktycznie żadnych zmian. Dożołądkowe podanie szczurom THF w dawkach zbliżonych do wartości DL₅₀ w krótkim czasie wywołało zmiany w narządach wewnętrznych (*Stasenкова, Kochetkova* 1963), (tab. 3).

Jednorazowe inhalacyjne, krótkotrwałe (do 3 h) narażenie szczurów na THF o stężeniach 290 ÷ 14 700 mg/m³ wywoływało zwykle niewielkie miejscowe podrażnienie skóry i błon śluzowych (*Katahira* i in. 1982b), (tab. 4). Zwiększenie stężenia do 24 000 ÷ 19 1000 mg/m³ powodowało u szczurów ospałość, spowolnienie oddechu, sinicę, zmiany w wątrobie, nerkach, śledzionie i płucach (*Henderson, Smith* 1936; *Kawata, Ito* 1984; *Kawata* i in. 1986; *Stasenкова, Kochetkova* 1963).

Najwięcej danych o toksyczności podprzewlekłej THF pochodzi z doświadczeń inhalacyjnych, głównie przeprowadzanych na szczurach (tab. 7). Po narażeniu szczurów na THF o stężeniach 294 ÷ 590 mg/m³ stwierdzono tylko niewielkie działanie drażniące na błony śluzowe nosa i tchawicy (ACGIH 1991; *Horiguchi* i in. 1981; *Katahira* i in. 1982a; *Katahira* i in. 1982c). THF o stężeniach 1000 ÷ 2000 mg/m³ powodował spadek masy ciała szczurów, niewielkie zmiany histologiczne i zmniejszenie ciśnienia krwi (*Stasenкова, Kochetkova*, 1963). Narażenie 12 ÷ 18-tygodniowe szczurów na THF o stężeniu około 2900 mg/m³ wywoływało, oprócz działania drażniącego, zmiany w wątrobie, uszkodzenie nabłonka tchawicy oraz wzrost aktywności acetylocholinoesterazy w mięśniach (ACGIH 1991; *Elovaara* i in. 1984; *Horiguchi* i in. 1981; *Katahira* 1982; *Katahira* i in. 1982c). Narażenie szczurów na THF o stężeniu 5880 ÷ 8800 mg/m³ powodowało m.in. spadek masy ciała, zaburzenie czynności wątroby (zmniejszenie aktywności dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej), niewielkie zmiany histologiczne, leukocytozę, zmniejszenie ciśnienia krwi oraz zmiany w płucach (ACGIH 1991; *Arimoto* i in. 1982; *Elovaara* i in. 1984; *Kawata, Ito* 1986; *Stasenкова, Kochetkova* 1963). Największe stężenie THF, wynoszące 14 700 mg/m³, na które narażano szczury przez 12 ÷ 13 tygodni, powodowało – oprócz obserwowanych wcześniej skutków – także ataksję, uszkodzenie funkcji wątroby i płuc (ACGIH 1991; *Chhabra* i in. 1990; *Katahira* 1982; *Katahira* i in. 1982a; 1982c).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Najwyższe dopuszczalne stężenia tetrahydrofuranu w powietrzu (NDS i NDSCh) przedstawiono w tabeli 9. W większości państw przyjęto wartość NDS na poziomie 590 mg/m³ (200 ppm), co jest zgodne z danymi ACGIH i OSHA. Należy jednak zaznaczyć, że w 2000 r. ACGIH donosiło o konieczności weryfikacji tych norm, co jest związane głównie z działaniem drażniącym THF na górne drogi oddechowe oraz z potrzebą zastosowania odpowiednich współczynników niepewności dla skutków układowych. Działanie drażniące THF ujawnia się już po narażeniu na związek o stężeniu związku równym obowiązującej wartości NDS.

Unia Europejska przyjęła w 2000 r. dyrektywę, w której za normę przyjęto wartość NDS THF na poziomie 150 mg/m³ (50 ppm), zaś wartość NDSCh – na poziomie 300 mg/m³ (100 ppm). Wartość NDS THF równa 150 mg/m³ obowiązuje również w Niemczech, Norwegii i Szwecji (tab. 9). W Niemczech obowiązuje również wartość DSB, która dla niezmiennego związku w moczu wynosi 8 mg/l (DFG 1996).

Tabela 9.

Odpowiedniki wartości NDS i NDSCh tetrahydrofuranu przyjęte w różnych państwach
(ACGIH 2000; Commission Directive 2000; HSDB 2000; RTECS 2000)

Państwo/ instytucja/organizacja	NDS		NDSCh	
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³
Australia	200	590	250	
Austria	200	590		
Belgia	200	590	250	738
Dania	100	295		
Filipiny	200	590		
Finlandia	100	290	150	440
Francja	200	590		
Holandia	100 ^{s)}	300		
Japonia	200	590		
Niemcy	50	150		
Norwegia	50	150		
Polska		600		750
Rosja	200			100
Szwecja	50	150	80	250
Szwajcaria	200	590	1000	
Turcja	200	590		
Węgry		200		400
Wielka Brytania	200	590	250	
Unia Europejska	50	150	100	300
USA:				
–ACGIH	200 ^{s)}	590	250	737
–MSHA	200	590		
–OSHA	200	590	250	735
–NIOSH	200		250	

^{s)} – wchłanianie przez skórę.

Argentyna, Bułgaria, Kolumbia, Jordania, Korea, Nowa Zelandia, Singapur i Wietnam przyjęły normę za ACGIH.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Podstawą proponowanej wartości NDS tetrahydrofuranu jest jego działanie drażniące obserwowane w czasie inhalacyjnego narażenia szczurów na związek o stężeniu równym obowiązującej wartości NDS (ACGIH 2000).

Po 12 ÷ 18-tygodniowym inhalacyjnym narażeniu szczurów na THF o stężeniach 294 ÷ 588 mg/m³ (100 ÷ 200 ppm) stwierdzono działanie drażniące związku na błony śluzowe nosa i tchawicy (Katahira i in. 1982). Podobne wyniki opublikowali Horiguchi i in. (1981) po narażeniu inhalacyjnym szczurów na THF o stężeniu 588 mg/m³ przez 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 12 tygodni. Autorzy pracy uważają, że stężenie 588 mg/m³ THF można przyjąć za wartość LOAEL. Na tej podstawie zaproponowano zmniejszenie, obowiązującej w Polsce wartości NDS THF, do 600 mg/m³.

Po zastosowaniu współczynników niepewności, w których uwzględniono: A – różnice wrażliwości osobniczej u ludzi = 2, D – różnice w wypadku stosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL = 2, obliczymy wartość NDS na podstawie wzoru:

$$NDS = \frac{LOAEL}{A \cdot D} = \frac{588}{2 \cdot 2} = \frac{588}{4} = 147 \text{ mg/m}^3 \approx 150 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyliczenia wartości NDSCh przyjęto następującą zależność:

$$\begin{aligned}\log \text{NDSCh} &= \log \text{NDS} + u(P_1) \cdot \log S_{g1} = \\ &= \log 150 + 1,53 \cdot 0,18 = 2,18 + 0,28 = 2,46, \\ \text{czyli wartość NDSCh} &= 288 \text{ mg/m}^3 \approx 300 \text{ mg/m}^3,\end{aligned}$$

gdzie:

$u(P_1)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej = 1,53

$\log S_{g1}$ – logarytm standardowego geometrycznego odchylenia (od 0,18 do 0,30).

Autorzy pracy proponują przyjąć wartość NDS tetrahydrofuranu na poziomie 150 mg/m^3 , a wartość NDSCh na poziomie 300 mg/m^3 .

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA

specjalista medycyny pracy

Instytut Medycyny Pracy

90-950 Łódź

ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki, wątrobę i skórę. Badanie neurologiczne zależności od wskazań oraz badania czynności wątroby.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem szczególnej uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki, wątrobę i skórę. Badanie neurologiczne i w zależności od wskazań oraz badania czynności wątroby.

Częstotliwość badań okresowych: $2 \div 3$ lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki, wątrobę i skórę. Badanie neurologiczne oraz badanie czynności wątroby.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Błona śluzowa górnych dróg oddechowych, spojówki, skóra, wątroba i ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe przerostowe i zanikowe nieżyty błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przewlekłe nieżyty spojówek, przewlekłe stany zapalne skóry, przewlekłe choroby wątroby przebiegające z niewydolnością oraz choroby ośrodkowego układu nerwowego.

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

Abott M.G., McFee A.F., Tice R.R. (1991) Genotoxicity of four furan compounds tested in vivo. *Environ. Mol. Mutag.* (suppl), 5.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1991) Inc., Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6 ed., vol. I, II, III. Cincinnati, OH (cyt. za HSDB 2000).

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2000) 6 ed.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Guide to occupational exposure values.

Arimoto S. i in. (1982) *Mutat. Res.* 102, 105 (cyt. za Moody 1991).

Bamford D.G. i in. (1970) *J.Pharm. Pharmac.* 22, 694 (cyt. za Moody 1991).

BASF AG (1938) *Abt. Toxikologie, Unveroeffentlichte Untersuchungen* (E. Gross), 27.04.1938 (cyt. za IUCLID 2000).

BASF AG (1958) *Abt. Toxikologie, Unveroeffentlichte Untersuchungen* (H. Th. Hoffman, E. Schultze). 24.06.1958 (cyt. za IUCLID 2000).

Bretherick L. (1990) *Bretherick's handbook of reactive chemicals hazards*. 4th ed. Butterworths, s. 466-468, 1746-1750 (cyt. za Cheminfo 2000).

Browning E. (1965) *Toxicity and metabolism of industrial solvents*. American Elsevier, New York (cyt. za HSDB 2000).

The Merck Index – Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals (1989).(Red.) S. Budavari. NJ, Ranway, Merck and Co., Inc., 1452 (cyt. za HSDB 2000).

21 CFR 175.320 (4/1/86), (cyt. za HSDB 2000).

Cheminfo, Canadian Centre for Occupational Health and Safety (2000).

Chemminke K. i in. (1982) *Gig. Truda Prof. Zabol.* 26, 43-44 (cyt. za IUCLID 2000).

Chernousov A.D. (1974) The allergenic properties of furanic compounds. *Gig. Sanit.* 39(6), 28-32.

Chhabra R.S. i in. (1990) Subchronic toxicity of tetrahydrofuran vapours in rats and mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 14, 338-345.

Chhabra R.S. (1998) Carcinogenesis studies of tetrahydrofuran vapors in rats and mice. *Toxicol. Sciences* 41, 183-188.

Commission Directive 2000/39/EC of 8 June 2000 establishing a first of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work. Annex: Indicative occupational exposure limit values. Official Journal of the European Communities. L 142/49, 16.6.2000.

Cox R.D. (1994) *Annals Emerg. Med.* 23(4), 761-770 (cyt. za HSDB 2000).

DFG (Duetsche Forschungsgemeinschaft), (1996) List of MAK and BAT Values. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No. 32, p. 87, 155.

Divincenzo G.D., Krasavage W.J. (1974) Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. *A. Ind. Hyg. Assoc. J.* 35, 21-29.

Droz P.O., Berode M., Jang J.Y. (1999) Biological monitoring of tetrahydrofuran: contribution of a physiologically based pharmacokinetic model. *J. American Industrial Hygiene Association* 60, 243-248.

DuPont Haskell Laboratory (1996a). Unpublished study (MR-13-97), (cyt. za IUCLID 2000).

DuPont Haskell Laboratory (1996b). Unpublished study (548-94), 7 May, (cyt. za IUCLID 2000).

Edling C. (1982) Interaction between drugs and solvents as a cause of fatty change in the liver. *Br. J. Ind. Med.* 39, 198-199.

Elovaara E., Pfäffli P., Savolainen H. (1984) Burden and biochemical effects of extended tetrahydrofuran vapour inhalation of three concentration levels. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 54(3), 221-226.

Encyclopaedia of chemical technology (1983), (Red.) R.E. Kirk, D.F. Otmer 3 ed., Vols. 1-26, New York, Wiley, 1978-1984, V21 854 (cyt. za HSDB 2000).

Engel H. i in. (1938) *Toxicologie und Hygiene der technischen Loesungsmittel.* (Red.) K.B. Lehmann, F. Flury. Berlin, Springer-Verlag, 203-204 (cyt. za IUCLID 2000).

Fairhall L.T. (1957) *Industrial toxicology.* 2 ed., Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 339-340.

NFPA, National Fire Protection Association (1994) *Fire protection guide to hazardous materials.* 11th ed., 49-126, 491M-209 (cyt. za Cheminfo 2000).

Florin I. i in. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology* 18, 219-232.

Fujita T., Suzuoki Z. (1973) Enzymatic studies on the metabolism of the tetrahydrofuran mercaptan moiety of thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide. III. Oxidative cleavage of the tetrahydrofuran moiety. *J. Biochem.* 74, 733-738 (cyt. za ACGIH 2000).

GAF Material Safety Data Sheet. GAF Chemicals Corporation, Wayne, N.Y. (cyt. za RTECS 2000).

Galloway S.M. i in. (1987) *Environ. Mol. Mutag.* 10, 1-175 (cyt. za IUCLID 2000).

Ullmann's Encyclopedia of industrial chemistry (1985). (Red.) Gerhartz W. 5 ed., vol. A1, VCH Publishers, Deerfield Beach, FL, VA 3 528 (cyt. za HSDB 2000).

Gosselin R.E., Smith R.P., Hodge H.C. (1984) *Clinical toxicology of commercial products.* 5 ed., Williams and Wilkins, Baltimore, II-408 (cyt. za HSDB 2000).

Henderson V.E., Smith A.H.R. (1936) Anaesthetic effects of some furan derivatives. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 57, 394-398 (cyt. za Moody 1991).

Horiguchi S. i in. (1981) Experimental study of the effects of tetrahydrofuran exposure on nasal and tracheal epithelium in rats. *Seikatsu Eisei*, 25(4), 176-177 (cyt. za Moody 1991).

HSDB (Hazardous Substances Data Bank), (2000) National Library of Medicine, Bethesda, Maryland.

Ikeoka H. (1983) Experimental studies on the respiratory toxicity of tetrahydrofuran in a short-term exposure. 2. Effects on the ciliary activities and morphology at the tracheal mucousa epithelium. *Sumimoto Sangyo Eisai* 19, 113-119 (cyt. za ACGIH 1991).

Ikeoka H. i in. (1984) Effects of tetrahydrofuran exposure in the ciliary activity and morphology of tracheal epithelium in rabbits. *Osaka City Med. J.* 30, 53-67 (cyt. za *Moody* 1991).

IUCLID, International Uniform Chemical Information Database (2000) Data Sheet.

Jochmann W. (1961) Zur Frage der Schädigung von Leber und Niere durch Tetrahydrofuran. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 18, 698-717.

Juntunen J., Kaste M., Harkonen H. (1984) Cerebral convulsion after enfluran anaesthesia and occupational exposure to tetrahydrofuran. *J. Neurol. Neurosur. Psych.* 47, 1258-1259.

Kageyama M. (1988) Exposure of humans to inhalation of tetrahydrofuran, elimination through expiration and decay in alveolar air and blood. *Osaka-shi Igakkai Zhasshi* 37, 19-33 (cyt. za ACGIH 2000).

Katahira T. (1982) *Jpn. J. Ind. Health* 24, 485 (cyt. za *Moody* 1991).

Katahira T., Keiko T., Shun'ichi H. (1982a) Experimental studies on repeated inhalation toxicity of tetrahydrofuran in rats. W: *Proceedings 10th Asian Conf. Occup. Hlth.*, 2(2), 793-798, Singapore (5-10 September), (cyt. za ACGIH 2000).

Katahira T., Teramoto K., Horiguchi S. (1982b) Experimental studies on the acute toxicity of tetrahydrofuran in animals. (*Sangyo Igaku*) *Jpn. J. Ind. Health* 24(4), 373-378 (cyt. za HSDB 2000).

Katahira T., Teramoto K., Horiguchi S. (1982c) Experimental studies on the toxicity of tetrahydrofuran administered to animals by repeated inhalation. (*Sangyo Igaku*) *Jpn. J. Ind. Health*, 24(4), 379-387 (cyt. za HSDB 2000).

Kawata F., Ito A. (1984) Experimental studies of effects on organic solvents in living body. Changes of tetrahydrofuran concentration in rat's organs and biological observations after inhalation. *Nippon Hoigaku Zasshi* 38, 367-375 (cyt. za *Moody* 1991).

Kawata F., Shimizu T., Ozu S. (1986) *Nippon Hoigaku Zasshi* 40, 811 (cyt. za *Moody* 1991).

Kimmerle G. (1967) Unveroeffentlichte Untersuchungen der BAYER AG (cyt. za IUCLID 2000).

Kimura E.T., Ebert D.M., Dodge P.W. (1971) Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19, 699-704.

Komsta E. i in. (1988) Results of a short-term toxicity study for three organic chemicals found in Niagara river drinking water. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 41, 515-522.

Kozhukhov A.N., Germane S.K. (1984), *Eksp. Klin. Farmakot.* 13, 28-35 (cyt. za IUCLID 2000).

Kudo Y. i in. (1983) *Sei Marianna Ika Daigaku Zasshi* 11, 409 (cyt. za *Moody* 1991).

LaDou J. (1990) Occupational medicine. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, San Mateo, California, p. 362, 1990. *Abbott M.G., McFee A.F., Tice R.R.*: Genotoxicity of four furan compounds tested in vivo. *Environ. Mol. Mutag. (Suppl.)* 5.

Lefaux R. (1968) Practical toxicology of plastics. CRC Press Inc., Cleveland, p. 117 (cyt. za HSDB 2000).

Lehmann K.B., Flury F. (1943) Toxicology of industrial solvents. Williams & Wilkins, Baltimore, 269-270 (cyt. za ACGIH 2000).

Hawley's condensed chemical dictionary (1993), (Red.) R.J. Lewis. 12 ed., New York, Van Nostrand Reinhold Co., p. 1131 (cyt. za HSDB 2000).

NIOSH/OSHA, Occupational Health Guidelines for Chemicals Hazards (1981) DHHS. (NIOSH) Publication No. 81-123 (3 Vols). Washington, U.S. Government Printing Office (cyt. za HSDB 2000).

- Marcus R.J., Winters W.D., Hultin E. (1976) Neuropharmacological effects induced by butanol, 4-hydroxybutyrate, 4-mercaptobutyric acid thiolacetone, tetrahydrofuran, pyrrolidine, 2-deoxy-D-glucose and related substances in the rat. *Neuropharmacology* 15, 29-38.
- Maron D., Katzenellenbogen J., Ames B.N. (1981) Compatibility of organic solvents with the *Salmonella/microsome* test. *Mutat. Res.* 88(4), 343-350 (cyt. za *Mast* i in. 1992).
- Mast T.J. i in. (1992) Evaluation of the potential for developmental toxicity in rats and mice following inhalation exposure to tetrahydrofuran. *Fund. Appl. Toxicol.* 18, 255-265.
- McMahon R.E., Cline J.C., Thompson C.Z. (1979) *Cancer Res.* 39, 682 (cyt. za *Moody* 1991).
- Mirsalis J. i in. (1983) Indication of unscheduled DNA synthesis in hepatocytes following in vitro and in vivo treatment (cyt. za IUCLID 2000).
- Moody D.E. (1991) The effect of tetrahydrofuran on biological systems: does a hepatotoxic potential exist? *Drug Chem. Toxicol.* 14(4), 319-342.
- Mortelmans K. i in. (1986) *Environ. Mutagen* 8, 1-119 (cyt. za HSDB 2000).
- NIOSH, National Occupational Hazard Survey (1979), (cyt. za Chemical Selection Working Group Profile # 446: Tetrahydrofuran, cyt. za HSDB 2000).
- NIOSH, National Occupational Exposure Survey, NOES (1983), (cyt. za HSDB 2000).
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1990) Provisional data as of July 1, 1990 from the National Occupational Exposure Survey conducted 1981-1983. NIOSH, Cincinnati, OH (cyt. za ACGIH 2000).
- NTP, National Toxicology Program (1979) Summary of data for chemical selection: tetrahydrofuran, p. 2 (cyt. za HSDB 2000).
- NTP, National Toxicology Program (1984) Fiscal Year 1984a, Annual Plan, p. 75 NTP-84-023 (cyt. za HSDB 2000).
- NTP, National Toxicology Program (1984b) Annual Plan. Fiscal Year (cyt. za IUCLID 2000).
- NTP, National Toxicology Program (1998) Toxicology and carcinogenesis studies of tetrahydrofuran in F340/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP-working group. Technical report series 475, p. 244 (cyt. za TOXLINE 1995).
- Ohashi Y. i in. (1982) Sumitomo Sangyo Esei (Sumitomo Industrial Health), No.1, 18, 89-93 (cyt. za RTECS).
- Okumura E., Tokushima J. (1958) *J. Exp. Med.* 5, 8-38 (cyt. za IUCLID 2000).
- Ong C.N. i in. (1991) Biological monitoring of occupational exposure to tetrahydrofuran. *Br. J. Ind. Med.* 48(9), 616-621 (cyt. za TOXLINE 1994).
- Popov V.A. (1970) Hygienic assessment of tetrahydrofuran as an atmospheric pollution. *Gig. Sanit.* 35, 16.
- Pozdnyakova A.G. (1965) *Tr. Leningr. Sanit. Gig. Med. Inst.*, 81, 91-96 (cyt. za IUCLID 2000).
- Pozdnyakova A.G. (1969) Gigieniczeskoye normirovaniye tetrahydrofurana w bodojemach. *Gig. Sanit.* 34(9), 114-115.
- Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21 sierpnia 1997 r. Substancje chemiczne stwarzające zagrożenie dla zdrowia lub życia. Załączniki nr 1 i 2. DzU 105, poz. 671.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2000) National Institutes for Occupational Safety and Health, Cincinnati.
- Sax N.I. (1963) Dangerous properties of industrial materials. 2 ed., Reinhold Publishing Corporation, New York, 1231.

Sax N.I. (1984) Dangerous properties of industrial materials. 6 ed. New York, Van Nostrand Reinhold, p. 2533 (cyt. za HSDB 2000).

Sax N.I. (1986) Hazardous chemicals information annual. Vol. I, p. 640-644. New York, Van Nostrand Reinhold Information Services (cyt. za Mast 1992).

Shalanski H.A. (1946) Smyth laboratories (May 2), (cyt. za IUCLID 2000).

Shelby M.D., Witt K.L. (1995) Comparison of results from mouse bone marrow chromosome aberration and micronucleus tests. Environ. Mol. Mutag. 25, 302-313.

Sittig M. (1985) Handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens. 2 ed. Noyes Data Corporation, Park Ridge (cyt. za HSDB 2000 lub 3 ed. Vol. 2 1536-1538, 1991, cyt. za ACGIH 2000).

Simonsen L. i in. (1994) Scan. J. Work Environ. Health 20(1), 1-12 (cyt. za HSDB 2000).

Solveig Wallis S.A. (1974) Chem. Biol. Interact. 9, 97-103 (cyt. za IUCLUD 2000).

SRI (cyt. za HSDB 2000).

Stasenкова K.P., Kochetkova T. (1963) Toksikol. Novykh. Prom. Khim. Verschestv 5, 21-35 (cyt. za Moody 1991).

Stasenкова K.P., Kochetkova T. (1968) Toksikol. Novykh. Prom. Khim. Verschestv 10, 35 (cyt. za Moody 1991).

Stoughton R.W., Robbins B.H. (1936) The anesthetic properties of tetrahydrofuran. J. Pharmacol. Exp. Ther. 58, 171-173 (cyt. za Moody 1991).

Sumitomo Sangyo Eisei (1984) Sumitomo Industrial Health 1, 20, 141 (cyt. za RTECS 2000).

The Merck Index. Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals (1983), (Red.) M. Windholz., S. Budavari, 10 ed., Merck & Co. Inc., Rahway, USA, 1318.

Tomoda R. i in. (1986) Mutat. Res. 164, 203 (cyt. za Moody 1991).

TOXLINE (2001) [Baza bibliograficzna].

Ullrich V., Weber P., Wollenberg P. (1975) Tetrahydrofuran – an inhibitor for ethanol – induced liver microsomal cytochrome P-450. Biochem. Biophys. Res. Commun. 64, 808-813 (cyt. za ACGIH 2000).

USITC (Unites States International Trade Commission), (1985). Synthetic Organic Chemicals – United States Production and Sales, p. 29 (cyt. za HSDB 2000).

USITC (Unites States International Trade Commission), (1994). Synthetic Organic Chemicals – United States Production and Sales, 1993, USITC Publication 2810, Nov. 1994, Washington, p. 3-169 (cyt. za HSDB 2000).

USEPA (1979) Chemical hazard information profile: tetrahydrofuran 254 (cyt. za HSDB 2000).

Valencia R. i in. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tests for the national toxicology program. Environ. Mutagen 7. 325-348 (cyt. za Mast 1992).

Veith G.D., Call D.J., Brooke L.T. (1983) Can. J. Fish. Aquat. Sci. 40, 743 (cyt. za Moody 1991).

Verschueren K. (1983) Handbook of environmental data of organic chemicals. 2 ed., Van Nostrand Reinhold Co., New York (cyt. za HSDB 2000).

Zapp J.A. Jr. (1957) Personal communication to TLV Committee from Haskell Laboratory, E.I. du Pont de Nemours & Co., Wilmington, DE (cyt. za ACGIH 2000).

Zeller H. i in. (1964) Zur Toxicatation von Tetrahydrofuran. Nauyn. Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 247, 359-360 (cyt. za ACGIH 2000).

Tetrahydrofuran

A b s t r a c t

Tetrahydrofuran (THF) is a liquid smelling of acetone; it is obtained by catalytic hydrogenation of malonyl anhydride or furane and catalytic dehydration of 1,4-butanediol. THF is used as a solvent of oils, fats, natural and synthetic resins and polymers, especially vinyl polychloride. It is used to produce varnishes, inks, paints and glues, in synthesis of fuels, vitamins, hormones, pharmaceuticals, synthetic perfumes, insecticides and magnetic cassettes. It is an intermediary compound in chemical syntheses.

Data concerning THF toxicity are scarce. In inhalatory exposition THF in low concentrations causes headaches and irritation of oral and nasal mucosa. Eye irritation has been observed after exposure to THF in concentrations approximating $15\,000\text{ mg/m}^3$. Concentration of approx. $75\,000\text{ mg/m}^3$ causes general anesthesia, accompanied by lowering of blood pressure and tachypnea. Prolonged exposure to THF may result in dermatitis.

Acute poisonings in humans have not been observed. In experiments performed on animals it shows medium toxicity. DL_{50} value for animals after intragastrical administration varies between 1650 and 6210 mg/kg. The value of medial lethal concentration (CL_{50}) for almost all species exposed for 3 hours or shorter is above $61\,740\text{ mg/m}^3$ (21 000 ppm).

Single inhalatory exposure (up to 3 hours) of rats to THF at concentrations between 290 and $14\,700\text{ mg/m}^3$ has usually resulted in slight, local irritation of the skin and mucose membranes. Increasing concentrations to $24\,000 \div 191\,000\text{ mg/m}^3$ caused somnolence, reduced respiratory rate, cyanosis, changes in the liver, kidneys, spleen and lungs.

After repeated exposure of rats to THF at concentrations between 294 and 590 mg/m^3 , insignificant irritating effect on mucous membranes of trachea and nose were detected. Concentration of $1000 \div 2000\text{ mg/m}^3$ caused loss in the rats' bodyweight, slight histological changes and lowering of blood pressure. Exposure lasting for $12 \div 18$ weeks at concentrations approximating 2900 mg/m^3 , apart from an irritating effect, resulted in changes in the liver, damage of trachea epithelium and increase in the activity of acetylcholinesterase in the muscles. Exposing rats to THF at concentrations between 5880 and 8800 mg/m^3 caused, among others, loss in bodyweight, impairment of the liver functions, slight histological changes and leucocytosis, lowered blood pressure, as well as changes in the lungs. The highest concentration of THF ($14\,700\text{ mg/m}^3$) to which rats were exposed for $12 \div 13$ weeks, apart from the effects mentioned before, also caused ataxia, impairment of the liver and lungs.

THF did not display a mutagenic effect, and data concerning the possibility of chromosomal aberrations are not certain and not complete. THF might be embryotoxic in mice.

Toxicokinetic data are very scarce. It is known that THF is quickly absorbed in the respiratory tract. After inhalatory exposure of rats, THF was detected in the brain and fat tissue. Data concerning THF metabolism in vitro suggest the possibility of hydroxylation by means of microsomal enzymes and the possibility of splitting the THF ring. THF half-life in humans was 30 minutes. No data about the mechanism of THF toxicity were found in literature.

The authors of this study suggest reducing the MAC value accepted in Poland from 600 mg/m^3 to 150 mg/m^3 , and the MAC (STEL) value from 750 mg/m^3 to 300 mg/m^3 . The changes are suggested on the basis of inhalatory experiments on animals, where THF caused irritation of mucous membranes at concentrations of approx. 600 mg/m^3 .