

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-688 Kraków
ul. Medyczna 9

Związki tributyllocyny(IV)

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

NDS: 0,02 mg/m³

NDSch: -

NDSP: -

DSB: -

FT- substancja działająca toksycznie na płód

Sk - substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2008

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 9.03.2009

Słowa kluczowe: związki tributyllocyny(IV), toksyczność wielonarządowa, NDS.

Keywords: tributyltin compounds(IV), multiorgan toxicity, MAC (TWA).

Związki tributyllocyny(IV), (TBT) są cieczami wrzącymi w temperaturach od około 130 do około 350 °C. Są to związki wielkotonażowe, stosowane m.in. jako: biocydy, środki dezynfekujące, konserwanty drewna, dodatki do tekstyliów bawełnianych, farb i papieru.

U ludzi ostre zatrucie trifenyllocyną(IV) lub tlenkiem tributyllocyny(IV) drogą oddechową manifestowało się: zmianami w wątrobie, hipoglikemią i cukromoczem oraz zaburzeniami układu oddechowego, podobnymi do dychawicy oskrzelowej. Nie opisano przewlekłych zatruc tymi związkami u ludzi.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych klasyfikują związki tributyllocyny(IV) do substancji toksycznych. Zarówno w warunkach narażenia jednorazowego, jak i powtarzanego, głównie drogą pokarmową, związki tributyllocyny(IV) wywierają działanie: hepatotoksyczne, nefrotoksyczne, neurotoksyczne, immunotoksyczne, hematotoksyczne oraz drażniące na skórę, błony śluzowe i oko po podaniu miejscowym lub pozajelitowym.

Nie wykazano mutagennego, genotoksycznego i rakotwórczego działania tych związków, natomiast stwierdzono gonadotoksyczne, embriotoksyczne i fetotoksyczne ich działanie oraz szkodliwy wpływ na pourodzeniowy rozwój potomstwa.

Za podstawę wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) związków tributyllocyny(IV) przyjęto zmiany zapalne w drogach oddechowych oraz zmniejszenie liczby limfocytów w: grasicy, śledzionie i węzłach chłonnych u szczurów narażonych na tlenek tributyllocyny o stężeniu 2,8 mg/m³ przez okres 4 ÷ 5 tygodni. Na podstawie otrzymanej wartości NOAEL wynoszącej 0,16 mg/m³ oraz współ-

¹ Wartość NDS związków tributyllocyny(IV) jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 lipca 2010 r. DzU nr 141, poz. 950.

czynników niepewności o łącznej wartości 8 obliczono wartość NDS związków tributyllocyny(IV) wynoszącą 0,02 mg/m³. Zaproponowano oznakowanie związków tributyllocyny(IV) literami: „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód oraz „Sk” – substancja wchłania się przez skórę. Nie ma merytorycznych podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB), a także wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) związków tributyllocyny(IV), ponieważ ich działanie drażniące występuje wówczas, gdy stężenia są większe od wartości NDS.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka związków tributyllocyny(IV), (EHC 1990):

Związki tributyllocyny(IV), (TBT) są organicznymi pochodnymi cyny(IV) zawierającymi wiązania kowalencyjne między atomami węgla i atomem cyny. Ogólną charakterystykę tych substancji podano w tabeli 1.

Tabela 1.

Ogólna charakterystyka niektórych związków tributyllocyny(IV), (TBT)

Nazwa chemiczna	Wzór sumaryczny i półstrukturalny ^a	Nazwa CAS	Numer CAS	Synonimy
Tlenek bis-tributyllocyny(IV)	C ₂₄ H ₅₄ OSn ₂	bis (tributyltin) oxide	56-35-9	biomet TBTO, ADDX, BTO, butinox, fungiban, lastanox, stannofix, tributon, vikol, keycide
Octan tributyllocyny(IV)	C ₁₄ H ₃₀ O ₂ Sn	tributyltin acetate	56-36-0	acetoksytributylstannane, acetoksytributyltin
Chlorek tributyllocyny(IV)	C ₁₂ H ₂₇ ClSn	tributyltin chloride	1461-22-9	chlorotributylstannane, tributylchlorotin, WR 3396
Fluorek tributyllocyny(IV)	C ₁₂ H ₂₇ FSn	tributyltin fluoride	1983-10-4	fluorotributylstannane, tributylstannane floride
Metakrylan tributyllocyny(IV)	C ₁₅ H ₃₃ O ₂ Sn	tributyltin methacrylate	2155-70-6	
Benzoesan tributyllocyny(IV)	C ₁₉ H ₃₂ O ₂ Sn	tributyltin benzoate	4342-36-3	benzyloxytributylstannane, tributyltin benzoate
Siarczek heksabutylodicyny(IV)	C ₂₄ H ₅₄ SSn ₂	distannthiane, hexabutyl-	4808-30-4	bis(tributyltin) sulfide, hexabutyl-distannathiane
Adypinian bis(tributyllocyny)(IV)	C ₃₀ H ₆₂ O ₄ Sn ₂	bis(tributyltin) adipate	7437-35-6	stannane, (adipoyldioxy)bis(tributyl-
Akrylan tributyllocyny(IV)	C ₁₅ H ₃₀ O ₂ Sn	tributyltin acrylate	13331-52-7	tributylacryloyloxystannane, tributylstannyl acrylate
Linolenian tributyllocyny(IV)	C ₃₅ H ₅₈ O ₂ Sn	tributyltin linoleate	24124-25-2	

Objaśnienia:

^a Wzory półstrukturalne: (C₄H₉)₃SnX, gdzie X jest anionem (octanowym, chlorkowym, fluorkowym, metakrylanowym, benzoesowym, akrylowym, naftenowym, siarczkowym); wzory półstrukturalne tlenku i siarczku tributyllocyny: (C₄H₉)₃Sn–O–Sn(C₄H₉)₃
(S)

Związki tributyllocyny(IV) – zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008, 1–1355 ze zm.) – zaklasyfikowano jako:

- T – substancje toksyczne; R25-48/23/25; R25 – działające toksycznie po połknięciu; R48/23/25 – działające toksycznie przez drogi oddechowe i po połknięciu; stwarzające poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
- Xn – substancje szkodliwe; R21 – działające szkodliwie w kontakcie ze skórą
- Xi – substancje drażniące; R36/38 – działające drażniąco na oczy i skórę
- N – substancje niebezpieczne dla środowiska
- R50-53 – substancje działające bardzo toksycznie na organizmy wodne.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008, 1–1355 ze zm.) przedstawiono w tabeli 2. i na rysunku 1.

Tabela 2.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie związków tributyllocyny (TBT) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 (Dz.Urz. WE L 353)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
050-008-00-3	tributyltin compounds, with the exception of those specified elsewhere in this Annex	–	–	Acute Tox. 3 (*) STOT RE 1 Acute Tox. 4 (*) Eye Irrit. 2 Skin Irrit. 2 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H301 H372 (**) H312 H319 H315 H400 H410	GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H301 H372 (**) H312 H319 H315 H410	(*) oral STOT RE 1; H372: C ≥ 1 % STOT RE 2; H373: 0,25 % ≤ C < 1 % (*) dermal Eye Irrit. 2; H319: C ≥ 1 % Skin Irrit. 2; H315: C ≥ 1 %	

Objaśnienia:

- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 3.
- H301 – działa toksycznie po połknięciu
- STOT RE 1 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie powtarzane, kategoria zagrożenia 1.
- H372 – powoduje uszkodzenie narządów (wymienić wszystkie narażone narządy, jeśli są znane) w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inne drogi narażenia nie stwarzają zagrożenia)
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 4.
- H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.
- H319 – działa drażniąco na oczy
- Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.

- H315 – działa drażniąco na skórę
- Aquatic acute 1 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie ostre, kategoria 1.
- H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne
- Aquatic chronic 2 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria zagrożenia 2.
- H410 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany.



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

Właściwości fizykochemiczne

Związki tributylocyny(IV), (TBT) są cieczami bezbarwnymi lub o żółtym zabarwieniu, słabym zapachu, wrzącymi w temperaturach od około 130 do około 350°C. Związki te bardzo słabo rozpuszczają się w wodzie, natomiast są rozpuszczalne w takich rozpuszczalnikach organicznych, jak: etanol, heptan, benzen i toluen. W gorącej wodzie ulegają hydrolizie (Lewis 1996). Związki tributylocyny z silnymi kwasami są trwałe w środowisku obojętnym. W środowisku zasadowym powstają z nich wodorotlenki lub bistrlenki. Silne kwasy, halogenki i inne elektrofile mogą rozerwać wiązanie węgiel-cyna z utworzeniem związków dicynoorganicznych (Kirk-Othmer... 1991). Właściwości niektórych związków tributylocyny podano w tabeli 3.

Tabela 3.

Właściwości fizykochemiczne niektórych związków tributylocyny(IV), (TBT), (EHC 1990)

Związek chemiczny	Masa cząsteczkowa	Temperatura topnienia/krzepnięcia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Gęstość, g/cm ³	Prężność par, Pa w temp. 20 °C	log P _{o/w}	Rozpuszczalność w H ₂ O, mg/l
Tlenek	596,08	< -45,0	220 (13 hPa)	1,17 (w temp. 20 °C)	1·10 ⁻³	4,05	19,5 (w temp. 20 °C)
Octan	349,13	84,7	–	–	0,359	3,24	65
Chlorek	325,53	-16,0 ÷ -19	171 ÷ 173	1,20 (w temp. 20 °C)	1,2	4,76	17 (w temp. 20 °C)
Fluorek	309,08	240,0 ÷ 260,0	> 350	1,25	0,0005	4,39	6 (w temp. 20 °C)
Metakrylan	374,70	16,0	> 300	1,14	3 · 10 ⁻²	–	–
Benzoesan	411,20	20	135 (30 Pa)	ok. 1,2 (w temp. 20 °C)	2 · 10 ⁻⁴	–	–
Siarczek	612,22	–	–	–	–	–	–
Adypinian	724,30	–	–	ok. 1,2	–	–	–
Akrylan	361,14	–	–	–	–	–	–
Linolenian	568,7	< 0,0	140 (50 Pa)	1,05	9·10 ⁻²	–	–

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Związki tributylocyny(IV), (TBT) otrzymuje się w reakcji Grignarda z chlorku cyny(IV), magnezu i organicznych pochodnych butylowych (Benya 1997). W 1989 r. światowa produkcja związków tributylocyny(IV) wynosiła 4000 ÷ 5000 t. W 1985 r. roczne zużycie tych związków w Kanadzie przekraczało 1000 t, w RFN wyprodukowano 2000 t samego tlenku tributylocyny, z czego 70% wyeksportowano, a w Holandii zużyto 1500 t tych związków. W 1987 r. w Japonii zużyto 1300 t związków tributylocyny(IV), (EHC 1990). Nie ma danych na temat wielkości zużycia tych związków w Polsce.

Związki tributylocyny(IV) są stosowane jako: biocydy, w tym moluskocydy przeciw ślimakom będącym nosicielami przywr z rodziny *Schistosomatidae*, czynniki przeciw porostom na łodziach, statkach, molach, bojach, sieciach do połowu ryb, środki dezynfekujące podłogi szpitalne i areny sportowe, konserwanty drewna, dodatki do bawełnianych wyrobów tekstylnych i papieru oraz farb stosowanych w pomieszczeniach domowych. Stosowane są także w układach chłodzących, m.in. w: elektrowniach, fabrykach papieru i pulpy drzewnej, browarach, zakładach tekstylnych i podczas produkcji skóry. Związki dibutylocyny są także stosowane jako: stabilizatory mas plastycznych, w tym polichlorku winylu (PCV), do produkcji sztywnych folii, butelek, rur, pokryć dachowych, paneli ściennych i profili budowlanych oraz reaktory w procesie polimeryzacji silikonów (Boyer 1989; EHC 1990).

Narażenie zawodowe na związki tributylocyny(IV) występuje podczas ich produkcji, konfekcjonowania, transportu i stosowania. W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat narażenia zawodowego na te związki.

Należy pamiętać, że związki te występują w środowisku pozazawodowym, wchodzą w łańcuchy troficzne i są pobierane z żywnością, zwłaszcza pochodzenia morskiego (EHC 1990).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Związki tributylocyny(IV), (TBT) były przyczyną wielu ostrych zatruc u ludzi. W ciągu 6 ÷ 8 tygodni zmarło ponad 100 osób, spośród 217 zatrutych *per os* preparatem Stalinon, zawierającym jodek trietylocyny jako zanieczyszczenie (około 1,5 mg w kapsułce) oprócz dijdoku dietylocyny (15 mg w kapsułce) jako substancji leczniczej. Preparat ten był stosowany we Francji w 1954 r. do leczenia drogą doustną czyraków i innych infekcji gronkowcowych skóry, zapalenia szpiku, wąglika i trądziku (Boyer 1989). Dawka jodku trietylocyny pobrana w ciągu 8 dni wynosiła około 70 mg. Objawy zatrucia wystąpiły po 4 dniach latencji w postaci: utrzymujących się bólów głowy, często połączonych z wymiotami, zaburzeń równowagi, zawrotów głowy, zatrzymania moczu, światłowstrętu, czasem braku łaknienia, hipotermii, zwiększonej skłonności do snu i zaburzeń psychicznych. W ciężkich przypadkach zatrucia dochodziło do upośledzenia świadomości, a następnie do całkowitej jej utraty. Śmierć następowała podczas śpiączki lub drgawek, a także w wyniku niewydolności oddechowej lub sercowej. Dziesięciu chorych, którzy przeżyli, zostało całkowicie wyleczonych. U innych chorych, którzy przeżyli, występowały ataki bólów głowy i osłabienie, które utrzymywały się ponad 4 lata. W czterech przypadkach doszło do nieodwracalnego porażenia dolnych kończyn (paraplegia), nietrzymania moczu i utraty czucia (Barnes, Stoner 1959; Kimbrough 1976; Boyer 1989).

Ostre zatrucie octanem trifenylocyny drogą oddechową (nie podano wielkości stężenia) manifestowało się bólami w nadbrzuszu, biegunką, suchością w ustach, uciskiem w klatce piersi-

wej i dusznością. Po tygodniu narażenia wystąpiły zaburzenia widzenia. Ponadto po 6 tygodniach od przerwania narażenia obserwowano: stan zapalny wątroby z podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT), hiperglikemię i cukromocz. Po 8 tygodniach od zatrucia biopsja wątroby wykazała stłuszczenie hepatocytów bez zmian martwiczych (Horáček, Demčík 1970).

Objawami ostrego zatrucia 52-letniej kobiety aerozolem preparatu kanadyjskiego Ultrafresh (25% tlenku TBT w 2-procentowym wodnym roztworze etanolu) były ostre, zamostkowe bóle w klatce piersiowej, nudności i senność po 36 h od narażenia. Po 2 dniach bezobjawowych pojawił się bolesny ucisk w klatce piersiowej, suchy kaszel i świszczący oddech. Po 6 miesiącach od narażenia badania spirometryczne wykazały spadek maksymalnego przepływu wydechowego oraz spadek wartości FEV_1 po metacholinie wskazujący na łagodną nadreaktywność drzewa oskrzelowego, podobną jak w dychawicy oskrzelowej (Shelton i in. 1992).

Związki tributylocyny(IV) wywierają działanie drażniące na skórę połączone z zapaleniem mieszków włosowych i świądem. Proces zdrowienia trwa na ogół 7 dni (Lyle 1958). Zmiany skórne u malarzy narażonych na farbę zawierającą 0,6% tlenku tributylocyny manifestowały się silnym swędzeniem, zaczerwienieniem, obrzękiem i wysypką w miejscach bezpośredniego kontaktu. Zmiany te cofały się całkowicie w ciągu 10 dni po narażeniu. W teście płatkowym nie wykazano alergicznego działania tlenku tributylocyny (Goh 1985). Silne działanie drażniące i brak właściwości uczulających tlenku tributylocyny potwierdzono również w innym badaniu (Lewis, Emmett 1987).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących zatrucia przewlekłego związkami tributylocyny(IV), (TBT) u ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych z badań epidemiologicznych pracowników narażonych na toksyczne działanie związków tributylocyny(IV), (TBT).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD_{50}) związków tributylocyny(IV), (TBT) u różnych gatunków zwierząt podanych różnymi drogami, zamieszczono w tabeli 4. Zgodnie z kryteriami ostrej toksyczności związki te można zakwalifikować do substancji toksycznych, dla których wartości LD_{50} u szczurów po podaniu *per os* mieszczą się w zakresie $25 \div 200$ mg/kg.

Tabela 4.

Medialne dawki śmiertelne tributylocyny(IV), (TBT) dla różnych gatunków zwierząt

Gatunek zwierząt	Pochodna TBT	Droga narażenia (czas obserwacji, dni)	Wartość LD_{50} , mg/kg	Piśmiennictwo
Szczur	tlenek	<i>p.o.</i> (7)	180 (132 ÷ 228) ^a	Truhaut i in. 1976
	tlenek	<i>p.o.</i>	234,0	Sheldon 1975
	tlenek	<i>i.p.</i> (14)	20 (18 ÷ 21) ^a	Poitou i in. 1978
	fluorek	<i>p.o.</i> (14)	94,0	Schweinfurth 1985

cd. tab.4.

Gatunek zwierząt	Pochodna TBT	Droga narażenia (czas obserwacji, dni)	Wartość LD ₅₀ , mg/kg	Piśmiennictwo
Mysz	chlorek octan	<i>p.o.</i> (14)	122,0	<i>Schweinfurth</i> 1985
	benzoesan	<i>p.o.</i>	113,5	<i>Klimmer</i> 1969
	benzoesan	<i>p.o.</i>	141,0	<i>Klimmer</i> 1969
	oleinian	<i>p.o.</i> (14)	99/203	<i>Schweinfurth</i> 1985
	linolenian	<i>p.o.</i>	225,0	<i>Klimmer</i> 1969
	naftenian	<i>p.o.</i> (14)	190,0	<i>Schweinfurth</i> 1985
	tlenek	<i>p.o.</i> (14)	224,0	<i>Schweinfurth</i> 1985
	tlenek	<i>p.o.</i> (7)	85 (52 ÷ 130) ^a	<i>Polster, Halacka</i> 1971
	tlenek	<i>s.c.</i> (7)	200 (140 ÷ 270) ^a	<i>Polster, Halacka</i> 1971
	tlenek	<i>i.v.</i> (7)	8 (5,5 ÷ 6,5) ^a	<i>Truhaut</i> i in. 1976
	tlenek	<i>i.p.</i> (14)	16 (15 ÷ 17) ^a	<i>Pointou</i> i in. 1978
	octan	<i>p.o.</i> (7)	46 (25 ÷ 85) ^a	<i>Pelikan, Cerny</i> 1968
	oleinian	<i>p.o.</i> (7)	230 (175 ÷ 301) ^a	<i>Pelikan, Cerny</i> 1968
	benzoesan	<i>p.o.</i> (7)	108 (74 ÷ 156) ^a	<i>Pelikan, Cerny</i> 1968
chlorek	<i>p.o.</i> (7)	117 (80 ÷ 170) ^a	<i>Pelikan, Cerny</i> 1968	
Królik	fluorek	naskórna	680	<i>Sheldon</i> 1975

Objaśnienia:

p.o. – droga dożołądkowa; *i.v.* – droga dożylna; *i.p.* – droga dootrzewnowa; *s.c.* – droga podskórna; ^a – 95-procentowy przedział ufności.

U szczurów i myszy wartości LD₅₀ *per os* wynoszą odpowiednio 94 ÷ 234 i 46 ÷ 230 mg/kg. Związki te są silniej toksyczne po podaniu pozajelitowym, prawdopodobnie w wyniku ich ograniczonego wchłaniania z przewodu pokarmowego. Przemawia za tym 6 ÷ 40 razy większa toksyczność octanu trifenyllocyny u myszy, szczurów i świnek morskich po podaniu dootrzewnowym niż dożołądkowym (*Stoner* 1966). Skutki ostrego działania toksycznego tych związków występują z pewnym opóźnieniem w stosunku do czasu ich podania (*Truhaut* i in. 1976), co przemawia za udziałem procesów biotransformacji w ich toksyczności. Siła ostrego działania toksycznego octanów triorganicznych związków cyny, wyrażona wartościami LD₅₀, maleje w kolejności: etylo- > metylo- > propylo- > butylo-, fenylo- > heksylo- i oktylo- (*Barnes, Stoner* 1959; EHC 1980).

U samców szczurów Wistar oceniono wpływ jednorazowego podania *per os* chlorku tributyllocyny w dawkach: 0; 6,3; 12,5; 25,0 lub 50 mg/kg na spontaniczną aktywność ruchową i nabywanie zdolności unikania. Chlorek tributyllocyny spowodował zależny od wielkości dawki spadek spontanicznej aktywności ruchowej w fazie ciemnej cyklu dobowego. Całkowita dobową aktywność ruchową i 12-godzinna aktywność nocna były zmniejszone po dawce ≥ 12,5 mg/kg. Również nabywanie zdolności unikania u szczurów uległo zahamowaniu w sposób zależny od wielkości dawki, a różnice statystycznie znamienne w stosunku do zwierząt kontrolnych wystąpiły po dawkach 25 i 50 mg/kg. Wyniki te wskazują na szkodliwy wpływ badanego związku na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), prowadzący do zmian behawioralnych u szczurów (*Ema* i in. 1991a). Dane te potwierdzono również w innych badaniach (*Ema* i in. 1991b).

Tlenek tributyllocyny w roztworze wodnym o stężeniu 1- lub 10-procentowym podany do worka spojówkowego oka królika w dawce jednorazowej (0,03 ml) spowodował najpierw przekrwienie spojówek, zwężenie źrenicy i skurcz powiek, a następnie zaczerwienienie i umiarkowany obrzęk, zmiany martwicze, punkcikowe krwotoki z powiek oraz obrzęk spojówek. W badaniu mikroskopowym wykazano zmiany martwicze rogówki wypełnionej neutrofilami oraz obrzęk twardówki (*Pelikan* 1969). U szczurów po jednorazowym podaniu domięśniowym tlenku tributyllocyny oceniono ultrastrukturalne zmiany w rogówce oka po upływie 2 ÷ 12 h po podaniu. Już po 4 h obserwowano obrzęk mitochondriów w komórkach śródbłonka rogówki. Po 6 h od iniekcji obrzęk występował w warstwie śródbłonkowej i w podścielisku. Analizą mikrorentgenowską

wykazano największe stężenie cyny w obrzękłych mitochondriach. Wyniki analizy wskazują, że tlenek tributyllocyny podany pozajelitowo gromadzi się w mitochondriach komórek śródbłonka rogówki (Yoshizuka i in. 1991).

Toksyczność przewlekła

Przeprowadzono wiele badań dotyczących oceny toksyczności związków tributyllocyny(IV), (TBT) w warunkach narażenia powtarzanego (tab. 5). W badaniach paszowych szczury (10 zwierząt w grupie) karmiono paszą zawierającą tlenek tributyllocyny o stężeniach: 0; 32; 100 lub 320 mg/kg przez 30 dni. W grupie otrzymującej badany związek o największej dawce (320 mg/kg paszy) obserwowano krwawą wydzielinę wokół oczu i nosa, szybki i utrudniony oddech oraz objawy ogólnego osłabienia (Elsea, Paynter 1958).

Tabela 5.

Toksyczne działanie związków tributyllocyny(IV), (TBT) w warunkach narażenia powtarzanego

Gatunek zwierząt, płeć	Związek chemiczny	Dawka, sposób, czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury	tlenek TBT	0; 32; 100; 320 mg/kg paszy <i>p.o.</i> , 30 dni	krwawa wydzielina z oczu i nosa, zaburzenia oddechu, ogólne osłabienie tylko po dawce 320 mg/kg	Elsea, Paynter 1958
Szczury Wistar, samce	tlenek TBT	0; 1; 5; 20 mg/kg <i>p.o.</i> , 16 tyg.	spadek spożycia paszy i wody, ogólne wyniszczenie, krwawa wydzielina z oczu i nosa, trudności w oddychaniu, padnięcia zwierząt po dawce 20 mg/kg	Truhaut i in. 1976
Szczury, samce i samice	tlenek TBT	0; 0,03; 0,16 mg/m ³ (pary), 2,8 mg/m ³ (aerosol), 4 h/dz., 5 dni/tydz., 4 ÷ 5 tyg.	zmiany zapalne w drogach oddechowych, redukcja liczby limfocytów w grasicy, śledzionie i węzłach chłonnych w grupie narażonej na związek o stężeniu 2,8 mg/m ³ ; NOAEL = 0,16 mg/m ³	Schweinfurth 1985
Myszy BALB/c, samce	chlerek TBT	1;5; 25 lub 125 mg/kg paszy; <i>p.o.</i> , 4 tyg.	wzrost stosunku HVA/DA w śródmózgowiu po dawce 125 mg/kg	Tsunoda i in. 2004
Szczury, samce i samice	tlenek TBT	0; 5; 20; 80; 320 mg/kg paszy <i>p.o.</i> , 4 tyg.	zanik grasicy i obwodowych narządów limfatycznych; spadek poziomu żelaza w śledzionie; erytrocytowe rozety wokół komórek jednojądrowych w kręzkowych węzłach chłonnych; wrzodzące zapalenie i przerost dróg żółciowych (320 mg/kg/dz.); spadek wzgl. masy grasicy, stężenia insuliny, T4 i TSH w surowicy, niedokrwistość (80 mg/kg); krwotoki z węzłów chłonnych, redukcja komórek TSH-immunoreaktywnych (20 mg/kg); NOAEL = 5 mg/kg paszy	Krajnc i in. 1984
Świnki morskie	tlenek TBT	10; 40 mg/kg/dz. naskórnice, 50 dni	glikozuria, aminoaciduria, fosfaturia, hipofosfatemia, uszkodzenie nabłonka kanalikowego	Mori i in. 1984
Szczury	octan TBT	5 mg/kg/dz. <i>p.o.</i> , 3 mies.	uszkodzenie przewodów żółciowych	Barnes, Stoner 1958

cd. tab.5.

Gatunek zwierząt, płeć	Związek chemiczny	Dawka, sposób, czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, samce i samice	tlenek TBTO	0; 0,5; 50 mg/kg paszy, <i>p.o.</i> , 106 tyg.	niedokrwistość, limfocytopenia, trombocytoza, podwyższona aktywność ALT, AST, AP i stężenie IgM i IgA w surowicy; podwyższona względna masa jajników, nadnerczy i śledziony u samic oraz serca, przysadki mózgowej, wątroby i nerek u samców; NOAEL = 0,5 mg/kg paszy	<i>Wester</i> i in. 1990
Szczury Wistar, samce	tlenek TBT	0; 20; 80 mg/kg paszy, <i>p.o.</i> , 6 tyg.	redukcja masy ciała, masy grasicy i śledziony, spadek aktywności komórek NK po dawce 80 mg/kg paszy	<i>Van Loveren</i> i in. 1990
Szczury, samce i samice	tlenek TBT	0; 0,5; 2; 5; 50 mg/kg paszy, <i>p.o.</i> , 28 dni	zanik grasicy, upośledzenie klirensu <i>L. monocytogenes</i> w śledzionie (50 mg/kg paszy); NOEL = 0,5 mg/kg m.c.	<i>Verdier</i> i in. 1991
Małpy, samce (<i>Macaca fascicularis</i>)	tlenek TBT	0,16 mg/kg/dz. <i>p.o.</i> , 6 dni/tydz., 22 tyg.	brak zmian masy ciała; statystycznie znamienne spadek liczby leukocytów we krwi obwodowej od 8 do 22 tyg. narażenia	<i>Karrer</i> i in. 1992

Objaśnienia:

HVA – kwas homowanilinowy (metabolit dopaminy); DA – dopamina.

Truhaut i in. (1976) podawali *per os* zawiesinę tlenku tributyllocyny w Tweenie 80 samcom szczurów Wistar w dawkach: 0; 1; 5 lub 20 mg/kg przez 2, 3 lub 5 dni w tygodniu przez okres 16 tygodni. Szczury otrzymujące dawki 20 mg/kg 2 razy tygodniowo padły z objawami wyniszczenia przed upływem 6 tygodni doświadczenia. Szczury otrzymujące 3 razy w tygodniu dawkę 5 mg/kg wykazywały: nadmierną pobudliwość, krwawą wydzielinę z oczu i nosa, trudności w oddychaniu i znaczny spadek masy ciała w 10. tygodniu doświadczenia. We wszystkich grupach zwierząt obserwowano zależny od wielkości dawki spadek pobierania paszy i wody. Wartość NOEL w przypadku narażenia 5 razy w tygodniu określono na poziomie 1 mg/kg paszy.

Szczury obojga płci (po 10 zwierząt w grupie) narażano na pary tlenku tributyllocyny o stężeniach: 0; 0,03; 0,16 mg/m³ lub jego aerozol o stężeniu 2,8 mg/m³ przez 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu, od 4 do 5 tygodni. Narażenie na związki o stężeniach najmniejszych (0,03 lub 0,16 mg/m³) nie wywoływało miejscowych i układowych zmian toksycznych. Związki o stężeniu największym (2,8 mg/m³) powodowały: zmiany zapalne w drogach oddechowych związane z działaniem drażniącym badanego ksenobiotyku, redukcję liczby limfocytów w korze grasicy oraz w obszarach węzłów chłonnych i śledziony zależnych od grasicy, a także spadek poziomu α -globulin w surowicy. Zdaniem autora pracy wartość NOEL dla tlenku tributyllocyny wynosi 0,16 mg/m³ (*Schweinfurth* 1985).

Myszy samce szczepu BALB/c (5 zwierząt w grupie) otrzymywały w paszy chlorek tributyllocyny o stężeniach: 0; 1; 5; 25 lub 125 mg/kg przez 4 tygodnie. Badania poziomów neuroprzebieżników i ich metabolitów w różnych obszarach mózgu wykazały nasilony metabolizm dopaminy (DA) wyrażony wzrostem stosunku stężenia kwasu homowanilinowego (HVA) do stężenia DA w śródmózgowiu u zwierząt narażonych na związek o największym stężeniu badanego związku, tj. 125 mg/kg paszy. Ponadto u tych zwierząt stwierdzono istotny statystycznie spadek spożycia paszy i wody (*Tsunoda* i in. 2004).

Szczury Sprague-Dawley obojga płci (po 10 zwierząt w grupie) karmiono paszą zawierającą: 0; 0,5; 2; 5 lub 50 mg/kg tlenku tributyllocyny przez 28 kolejnych dni. W grupach zwierząt narażonych na związek o największym stężeniu (50 mg/kg paszy) stwierdzono zanik grasicy i upośledze-

nie klirensu *Listeria monocytogenes* w śledzienie wskazujące na immunosupresyjne działanie ksenobiotyku. Autorzy zaproponowali wartość NOEL dla tlenku tributyllocyny na poziomie 0,5 mg/kg m.c. odpowiadającą stężeniu w paszy 5 mg/kg (Verdier i in. 1991).

Szczury obojga płci (po 10 zwierząt w grupie) otrzymywały w paszy tlenek tributyllocyny o stężeniach: 0; 5; 20; 80 lub 320 mg/kg przez 4 tygodnie. W grupach zwierząt narażonych na związek o stężeniu 320 mg/kg paszy obserwowano działanie hepatotoksyczne wyrażone martwicą hepatocytów oraz okołowrotnymi wysiękowymi i proliferacyjnymi zmianami zapalnymi. Ponadto stwierdzono zanik grasicy i obwodowych narządów limfatycznych oraz spadek bezwzględnej i względnej masy tarczycy. Po narażeniu na związek o stężeniu 80 mg/kg paszy obserwowano, oprócz spadku względnej masy grasicy: spadek stężenia insuliny, tyroksyny (T4) i tyreotropiny (TSH) w surowicy oraz niedokrwistość mikrocytową. Związek o stężeniu 20 mg/kg podany w paszy spowodował u zwierząt krwotoki z węzłów chłonnych, wyraźny spadek liczby TSH-immunoreaktywnych komórek po 6 tygodniach doświadczenia oraz obecność erytrocytarnych rozet wokół komórek jednojądrowych w węzłach chłonnych, co wskazywało na autoimmunizację (Krajnc i in. 1984).

Świnki morskie (samce) narażano drogą naskórną na tlenek tributyllocyny w dawkach: 0; 10 lub 40 mg/kg/dz. przez 50 dni. U zwierząt narażonych (10 lub 40 mg/kg/dz.) obserwowano: uszkodzenie komórek nabłonka kanalikowego przy braku zmian kłębuszkowych, glikozurię, aminoacidurię, fosfaturię i hipofosfatemię, między 40. i 50. dniem narażenia. Ponadto stwierdzono spadek poziomu cytochromu P-450 w nerkach i 1,25-dihydroksypochoicznej witaminy D w surowicy (Mori i in. 1984).

U szczurów, którym podawano dawkę 5 mg/kg/dz. octanu tributyllocyny *p.o.* przez 3 miesiące, obserwowano uszkodzenie przewodów żółciowych (Barnes, Stoner 1958).

Szczury Wistar obojga płci (60 samców i 60 samic) otrzymywały drogą pokarmową tlenek tributyllocyny w ilościach: 0; 0,5; 5,0 lub 50 mg/kg paszy codziennie przez 106 tygodni. W drugim roku doświadczenia masa ciała samców w grupie narażonej na związek o stężeniu 50 mg/kg znacząco spadła oraz wzrosła liczba padnięć zwierząt zarówno samców, jak i samic między 100. i 106. tygodniem doświadczenia. W grupie samców i samic narażonych na związek o największym stężeniu tlenku tributyllocyny (50 mg/kg paszy) obserwowano zmiany hematologiczne we krwi obwodowej w postaci niedokrwistości, limfocytopenii i trombocytozy. Zmiany te występowały po 12 i 24 miesiącach narażenia. Po 3, 12 i 24 miesiącach narażenia u obu płci aktywności ALT i aminotransferazy asparaginowej (AST) oraz alkalicznej fosfatazy (AP) w surowicy krwi były podwyższone. W tym samym czasie obserwowano podwyższone stężenia immunoglobulin IgM, IgG i IgA w surowicy. U samców i samic narażonych na tlenek tributyllocyny o stężeniach: 5 lub 50 mg/kg paszy przez 12 miesięcy obserwowano spadek stosunku wolnej tyroksyny do całkowitej tyroksyny w surowicy krwi, natomiast po 24 miesiącach narażenia na dawkę 50 mg/kg paszy tego związku spadek obejmował wolną tyroksynę u samców i stosunek wolnej tyroksyny do tyroksyny ogółem u samic. Po 24 miesiącach narażenia bezwzględne masy wątroby i nerek u samców i samic oraz masy serca i nadnerczy u samców były podwyższone, natomiast masa tarczycy była zmniejszona. Całkowita zawartość cyny w wątrobie i nerkach po 12 i 24 miesiącach doświadczenia nie różniła się w porównaniu z wynikami z grupy kontrolnej. W badaniu histologicznym wątroby wykazano wakuolizację hepatocytów z powodu akumulacji glikogenu, nieznaczny rozrost i przerost komórek przewodów żółciowych wraz z naciekami z komórek jednojądrowych, zwłaszcza u samców po 12 miesiącach narażenia. Brak tego rodzaju zmian obserwowano po zakończeniu doświadczenia. W nerkach obserwowano dużą częstość występowania wakuolizacji komórek nabłonkowych kanalików proksymalnych u samców i samic po 2 latach narażenia, której towarzyszyła pigmentacja wskazująca na obecność żelaza lub lipofuscyny. W komórkach tych nie stwierdzono obecności cyny. U zwierząt narażonych obserwowano zwiększoną częstość występowania zespołu nerczycowego z postępującym zwyrodnieniem kłębuszków i kanalików nerkowych, której towarzyszyła w większości przypadków śródmiąższowa reakcja zapalna. Zmiany te występowały tylko po 2

latach narażenia. W tym samym czasie w tarczycy obserwowano zmniejszenie grubości warstwy komórek w nabłonku pęcherzykowym oraz ciałek piaszczakowatych w świetle pęcherzyków tarczycy. Wartość NOAEL dla tlenku tributyllocyny przyjęto na poziomie 0,5 mg/kg paszy (Wester i in. 1990).

Samce szczurów Wistar narażano na tlenek tributyllocyny podawany w paszy o stężeniach: 0; 20 lub 80 mg/kg przez 6 tygodni. Gdy stężenie związku wynosiło 80 mg/kg paszy, wystąpił znamienny spadek masy ciała szczurów (o 7%), masy śledziony (o 11%) i masy grasicy (o 20%). Ponadto obserwowano znamienny spadek aktywności limfocytów NK wyizolowanych z płuc (Van Loveren i in. 1990).

W celu oceny immunotoksyczności tlenku tributyllocyny w warunkach narażenia długoterminowego (4 ÷ 6 lub 15 ÷ 17 miesięcy) szczurom odłączonym od matek (w wieku 3 ÷ 4 tygodni) podawano w paszy badany związek o stężeniach: 0; 0,5; 5 lub 50 mg/kg paszy przez wymieniony okres. Narażenie na dawkę 50 mg/kg przez 4,5 miesiąca nie wpłynęło na masę ciała zwierząt, ale zmniejszyło masę grasicy. U zwierząt narażonych krótkoterminowo obserwowano upośledzenie reakcji immunologicznej typu późnego na albuminę jaja i tuberkulinę, natomiast u zwierząt narażonych na 5 lub 50 mg/kg przez 5,5 i 16,5 miesięcy doszło do zmniejszenia odporności na nicień (*Trichinella spiralis*) i spadek miana przeciwciał IgE w surowicy. W krezkowych węzłach chłonnych doszło do zmniejszenia liczby limfocytów T i zwiększenia liczby limfocytów B po 6 i 18 miesiącach narażenia. Również klirens bakterii *Listeria monocytogenes* w śledzionie uległ zmniejszeniu, gdy stężenie związku wynosiło 50 mg/kg paszy. W konkluzji stwierdzono, że długoterminowe narażenie młodych i starych szczurów na tlenek tributyllocyny hamowało odporność na infekcję bakteryjną i pasożytniczą, co było słabiej zaznaczone u zwierząt starszych (Vos i in. 1990).

Cztery małpy samce (*Macaca fascicularis*) narażano na tlenek tributyllocyny podawany w dawce 0,16 mg/kg/dz. p.o. przez 22 tygodnie. Grupa kontrolna liczyła 3 małpy. U zwierząt narażonych nie obserwowano zmian patologicznych, z wyjątkiem redukcji liczby leukocytów we krwi obwodowej między 8. i 22. tygodniem narażenia (Karrer i in. 1992).

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

Tlenek tributyllocyny nie działał mutagenie w teście rekombinacji u *Bacillus subtilis*, nie indukował mutacji powrotnych u *Klebsiella pneumoniae* oraz nie powodował mutacji punktowych u *Salmonella* Typhimurium szczep TA1530, TA1535, TA1538, TA97, TA98 lub TA100 w obecności i bez udziału układu aktywującego metabolicznie. Związek ten nie indukował mutacji genowych u *Schizosaccharomyces pombe*, mitotycznych konwersji genowych u *Saccharomyces cerevisiae* lub wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach jajnika chomika chińskiego w obecności i bez udziału frakcji S9 z wątroby szczura lub myszy. W komórkach jajnika chomika chińskiego tlenek tributyllocyny indukował strukturalne aberracje chromosomowe w postaci komórek endoreduplikowanych i poliploidalnych. Tlenek ten nie indukował mutacji genowych w komórkach V79 chomika chińskiego lub w komórkach chłoniaka myszy. Również nie indukował recesywnych mutacji letalnych u dojrzałych samców *Drosophila melanogaster* w warunkach karmienia lub iniekcji. Związek ten w dawkach 0,37 lub 0,74 mM nie zwiększał liczby recesywnych mutacji związanych z chromosomem X. Po 48 h od podania pojedynczej dawki tlenku tributyllocyny (60 mg/kg) samcom myszy BALB/c obserwowano zwiększoną liczbę mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych. Mniejsza dawka tego związku (30 mg/kg) nie działała klastogennie. Także po 30 h od podania obu dawek tlenku tributyllocyny uzyskano wyniki negatywne (Davis i in. 1987).

Również octan trifenylocyny (jednorazowa dawka 2,4 lub 12 mg/kg *i.p.* lub powtarzana dawka dożołądkowa 6 mg/kg paszy przez 5 kolejnych dni) i wodorotlenek trifenylocyny (jednorazowa dawka 1,3 lub 8,5 mg/kg *i.p.*, lub powtarzana dawka dożołądkowa 11 mg/kg przez 5 kolejnych dni) nie indukowały dominujących mutacji letalnych u 8- ÷ 10-tygodniowych myszy samców (Epstein i in. 1972).

Tylko w jednym badaniu wykazano (Yamada, Sasaki 1993), że tlenek tributyllocyny i chlorek trifenylocyny zwiększyły częstość występowania mikrojąder w retikulocytach krwi obwodowej myszy, indukowanych przez mitomycynę C. Po łącznym podaniu tych związków z mitomycyną C (1 mg/kg *i.p.*) w dawkach jednorazowych wynoszących odpowiednio 50 lub 100 mg/kg *p.o.* obserwowano odpowiednio 55- i 51-procentowy wzrost częstości występowania mikrojąder w retikulocytach krwi obwodowej. Oba badane związki podane 3 h lub 6 h przed wstrzyknięciem mitomycyny C lub 3 h po jej podaniu również zwiększyły częstość występowania mikrojąder. Tlenek tributyllocyny i chlorek trifenylocyny podane bez mitomycyny C nie indukowały mikrojąder. Wyniki te wskazują, że oba organiczne związki cyny wywierają działanie ko-klastogenne.

Powszechnie uważa się, że związki tributyllocyny nie działają ani mutagennie, ani genotoksycznie.

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych o rakotwórczym działaniu związków tributyllocyny (TBT) na ludzi.

Stwierdzono, że podczas narażenia 60 samców i 60 samic szczurów Wistar na tlenek tributyllocyny podawany w paszy o stężeniach: 0,5; 5,0 lub 50,0 mg/kg przez 2 lata dzienne, pobranie badanego związku wynosiło: 0,019; 0,19 lub 2,1 mg/kg m.c. u samców, a u samic: 0,025; 0,25 lub 2,5 mg/kg m.c. We wszystkich grupach samców spożycie paszy było nieznacznie podwyższone. Po około 90 tygodniach narażenia na największe dawki badanego związku u samców i po 96 tygodniach u samic obserwowano zwiększoną liczbę padnięć zwierząt. Na końcu doświadczenia przeżywalność zwierząt w wymienionych grupach dochodziła do 40% u samców (grupa kontrolna 60%) oraz 54% u samic (grupa kontrolna 74%). Po 67 i 81 tygodniach narażenia w grupach tych masa ciała samców i samic była mniejsza w stosunku do masy zwierząt z grup kontrolnych odpowiednio o 13 i 9%. U narażonych zwierząt obserwowano nowotwory łagodne w przysadce mózgowej, rdzeniu nadnerczy i tarczycy (gruczolaki). Zarówno u samców, jak i samic częstość występowania tych nowotworów była znamienne większa w grupach karmionych paszą o najmniejszym (0,5 mg/kg paszy) i największym (50 mg/kg paszy) stężeniu tlenu tributyllocyny (Wester i in. 1990). Znaczenie tych wyników nie jest jednak jasne, ponieważ nowotwory te występują spontanicznie u szczurów.

Grupy myszy CD-1 liczące po 50 samców i 50 samic karmiono paszą zawierającą: 0; 5; 25 lub 50 mg/kg tlenu tributyllocyny przez 18 miesięcy. Dzielne pobranie ksenobiotyku u samców wynosiło: 0; 0,7; 3,7 lub 7,7 mg/kg, podczas gdy u samic: 0; 0,9; 4,8 lub 9,2 mg/kg. Obserwowano statystycznie znamienne spadki przeżywalności zwierząt obu płci. Po 18 miesiącach doświadczenia w kolejnych grupach samców przeżywalność zwierząt wynosiła: 67; 52; 42 i 42%, natomiast samic: 59; 48; 40 i 27%. W pracy nie podano przyczyn padnięć myszy. Ponadto nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu jakichkolwiek nowotworów lub grup nowotworów zarówno u samców, jak i samic badanych myszy (Daly 1992).

Samce szczurów Fischer 344 oraz samce i samice myszy B6C3F1 narażano na diocjan dibutyllocyny (metabolit TBT) podawany w paszy o stężeniach odpowiednio: 66,5 lub 133 mg/kg oraz 76 lub 152 mg/kg przez 78 tygodni. Stwierdzono nieznamienny statystycznie wzrost częstości występowania gruczolaków w komórkach wątroby u samic myszy oraz tych samych gruczolaków i raków u samców myszy. U samic szczura obserwowano zmiany nowotworowe w macicy, które nie były mięsakami (NCI 1979).

Tlenek tributyllocyny nie został sklasyfikowany jako kancerogen dla ludzi (grupa A4), (ACGIH 2005).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Związki tributyllocyny(IV), (TBT) wykazują toksyczne działanie we wszystkich etapach ontogenetycznego rozwoju organizmu. W badaniach na szczurach szczepu Sprague-Dawley, samcach w okresie pokwitania, obserwowano wyraźne gonadotoksyczne działanie chlorku tributyllocyny. Szczury 35-dniowe narażano drogą dożołądkową na dawki chlorku tributyllocyny: 5; 10 lub 20 mg/kg m.c. przez 10 kolejnych dni. Po zakończeniu narażenia stwierdzono zmniejszoną masę pęcherzyków nasiennych. W innych grupach zwierząt narażonych łącznie na chlorek tributyllocyny i flutaminę (antyandrogen), podawanych w dawce 10 mg/kg, obserwowano wzrost stężenia testosteronu w surowicy krwi oraz martwicę komórek nabłonka większości kanalików nasiennych i kanalików najądrzy (Yu i in. 2003a). W innym doświadczeniu, kiedy szczury samce w okresie dojrzewania narażano na takie same dawki chlorku tributyllocyny, co w poprzednim doświadczeniu, ale gonady badano po 5 tygodniach od zakończenia narażenia i stwierdzono istotną redukcję liczby plemników odpornych na homogenizację (grupa otrzymująca 20 mg/kg) oraz redukcję liczby plemników w najądrzach (grupy otrzymujące 10 i 20 mg/kg). Jednocześnie obserwowano zmiany parametrów nasienia wskazujące na wyraźne upośledzenie ruchliwości plemników (Yu i in. 2003b).

Wpływ chlorku tributyllocyny na rozwój gonad badano u płodów szczurów Sprague-Dawley narażonych na ten związek drogą dożołądkową (otrzymujących: 0,25; 2,5; 10,0 lub 20,0 mg/kg). Narażenie ciężarnych samic prowadzono między zerowym ÷ 19. lub 8. ÷ 19. dniem ciąży. W jądrach płodów największe dawki chlorku tributyllocyny (10,0 lub 20,0 mg/kg) zmniejszyły liczbę komórek Sertolego i gonocytów (niedojrzałe komórki płciowe) oraz zwiększyły odległości między obu typami komórek i spowodowały wzrost liczby kropli lipidowych w komórkach Sertolego. W obu rodzajach komórek siateczka śródplazmatyczna była znacznie rozszerzona. W komórkach śródmiąższowych (Leydiga) stwierdzono spadek poziomu lub całkowity zanik koneksyny 43, białka integrującego te komórki. W jajnikach płodów (grupa narażona na dawkę 20 mg/kg w okresie od dnia zerowego do 19. dnia ciąży oraz grupa narażona na dawkę 10 mg/kg w okresie 8. ÷ 19. dnia ciąży) obserwowano redukcję liczby komórek macierzystych odpowiednio o 44 i 46%. W badaniach genetycznych wykazano wzrost ekspresji 40 spośród 1176 badanych genów w jądrach oraz zmniejszoną ekspresję 8 genów w jajnikach. W opinii autorów narażenie na związki tributyllocyny w okresie prenatalnym prowadzi do specyficznych, zależnych od płci, zmian w gonadach oraz do zróżnicowanej ekspresji genów, co stanowi wyraz zmian adaptacyjnych w warunkach toksycznego działania tego związku na gonady (Kishta i in. 2007).

Ocenę toksycznego działania chlorku tributyllocyny na gonady samców szczura przeprowadzono, podając w paszy badany związek o stężeniach: 5; 25 lub 125 mg/kg. Dzielne pobranie tego związku przez dorosłe szczury samce wynosiło odpowiednio: 0,4; 2,0 lub 10,0 mg/kg. Samce pokolenia F₁ zabijano w 119. dniu po urodzeniu, podczas gdy samce pokolenia F₂ w 91. dniu po urodzeniu. W obu pokoleniach samców narażonych na związek o największym stężeniu (125 mg/kg paszy) obserwowano spadek masy jąder, najądrzy i oporności spermatyd na homogenizację oraz redukcję liczby plemników. W badaniu histopatologicznym jąder wykazano wakuolizację komórek nabłonka przewodów nasiennych i nadmierną retencję spermatyd. Masa prostaty i stężenie 17β-estradiolu w surowicy były istotnie zmniejszone u samców pokolenia F₁ (grupa otrzymująca dawkę 125 mg/kg paszy) i pokolenia F₂ (grupy otrzymujące dawkę 25 i 125 mg/kg paszy). Natomiast stężenia hormonu luteinizującego (LH) i testosteronu w surowicy pozostawały niezmiennione (Omura i in. 2001).

W podobnym doświadczeniu dwupokoleniowym oceniono wpływ chlorku tributylocyny na płodność samic szczura. W obu pokoleniach liczba i masa ciała potomstwa, odsetek żywych noworodków oraz dynamika rozwoju noworodków samic (dzień otwarcia oczu i przyrost masy ciała) były znamienne zmniejszone w grupie narażonej na chlorek tributylocyny o stężeniu 125 mg/kg. W tej samej grupie samic obserwowano opóźnienie otwarcia pochwy i zaburzenie cyklu estralnego. We wszystkich grupach narażonych w pierwszym dniu po urodzeniu stwierdzono wzrost odległości odbytniczo-płciowej wykazujący zależność dawka-skutek, co zdaniem autorów może świadczyć o maskulinizacji noworodków płci żeńskiej (*Ogata* i in. 2001).

Chlorek tributylocyny podawany do żołądka ciężarnym samicom raz dziennie między zerowym a 7. dniem ciąży w dawkach: 0; 8,1; 12,2 lub 16,3 mg/kg spowodował niepowodzenie ciąży, wyrażone brakiem miejsc implantacji zarodka w grupach zwierząt narażonych na największe dawki badanego związku (12,2 lub 16,3 mg/kg). W żadnej grupie narażonych zwierząt nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania wad wrodzonych u potomstwa (*Harazono* i in. 1996).

W innym badaniu przeprowadzonym w tych samych warunkach wykazano, że chlorek tributylocyny w dawkach 16,3 ÷ 65,1 mg/kg uniemożliwiał implantację lub prowadził do strat poimplantacyjnych, o ile narażenie na ten związek występowało odpowiednio między zerowym a 3. lub 4. ÷ 7. dniem ciąży. W opinii autorów zarodek jest szczególnie wrażliwy na szkodliwe działanie chlorku tributylocyny w okresie poprzedzającym implantację (*Harazono* in. 1998). Poszukując przyczyn wczesnych strat embrionalnych, indukowanych przez chlorek TBT, oceniono wpływ tego związku na macicę u pseudociężarnych samic szczura (samice kojarzone z samcami po wazektomii). Chlorek tributylocyny podawany w dawkach 8,1 mg/kg i większych między zerowym a 3. dniem ciąży, obniżył poziomy progesteronu w surowicy krwi. Większe dawki tego związku (16,3 mg/kg i większe) podawane między 3. ÷ 7. lub 4. ÷ 7. dniem ciąży zmniejszyły masę macicy i stężenie progesteronu w surowicy, pozostawiając bez zmian masę jajników i liczbę ciałek żółtych. Dane te wskazują na supresyjne działanie chlorku tributylocyny na macicę, co może prowadzić do strat zarodkowych (*Harazono, Ema* 2000).

U szczurów narażonych na chlorek tributylocyny w dawkach 100 lub 200 mg/kg w 7. lub 9. dniu ciąży obserwowano zwiększoną częstość strat poimplantacyjnych. Jeśli narażenie miało miejsce w 8. dniu ciąży lub w okresie późnej organogenezy (11 ÷ 14 dzień ciąży), to dochodziło do wzrostu częstości występowania wad wrodzonych w postaci rozszczepu podnienienia (*Ema* i in. 1995; 1997).

Ciężarne samice szczura Sprague-Dawley otrzymywały codziennie *per os* do żołądka chlorek tributylocyny w dawkach: 0; 0,25; 2,5; 10,0 lub 20,0 mg/kg w okresie od dnia zerowego do 19. lub 8. ÷ 19. dnia ciąży. Ocena wyników ciąży w 20. dniu jej trwania wykazała: znamienne wzrost strat poimplantacyjnych, spadek liczebności płodów w miocie oraz redukcję masy ciała płodów. Choć u płodów nie obserwowano zewnętrznych wad wrodzonych, to w grupach narażonych na badany związek w dawkach: 0,25; 2,5 lub 10,0 mg/kg przez cały okres ciąży (od zerowego do 19. dnia ciąży) wykazano wzrost odległości odbytniczo-płciowej u płodów samców. U płodów, których matki były narażone na chlorek tributylocyny w dawce 20 mg/kg, obserwowano znaczny wzrost częstości występowania małej masy ciała. W grupach samic narażonych na ten związek w dawkach 10,0 lub 20,0 mg/kg stwierdzono opóźnienie kostnienia szkieletu płodów oraz obniżone poziomy tyroksyny (T4) i trójiodotyroniny (T3) w surowicy (*Adeeko* i in. 2003).

Działanie teratogenne chlorku tributylocyny oceniono u ciężarnych samic szczurów Wistar, którym badany związek podawano *per os* w dawkach: 0; 5; 9; 15 lub 25 mg/kg/dz. w okresie od 7. ÷ 15. dnia ciąży. W grupach samic narażonych na badany związek w dawkach: 9; 15 lub 25 mg/kg/dz. obserwowano zahamowanie przyrostu masy ciała i spadek spożycia paszy, a w grupie otrzymującej dawkę 25 mg/kg/dz. również objawy toksyczne w postaci ogólnego uspokojenia, biegunki i ślinienia oraz padnięcie 70% zwierząt. W tej ostatniej grupie samic wszystkie płody były martwe. We

wszystkich grupach zwierząt stwierdzono znamienne wzrost masy łożyska w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Częstość występowania zewnętrznych, szkieletowych i wewnętrznych wad wrodzonych zwierząt w grupach badanych nie różniła się od wyników w grupie kontrolnej (Itami i in. 1990).

Ocenę toksyczności rozwojowej chlorku tributyllocyny przeprowadzono na szczurach Sprague-Dawley narażonych drogą dożołądkową na małe dawki tego związku: 0; 0,025; 0,25 lub 2,5 mg/kg/dzień. Narażenie prowadzono codziennie od 8. dnia ciąży aż do zakończenia okresu karmienia mlekiem matki. Potomstwo zabijano po 30, 60 i 90 dniach po urodzeniu. Narażenie zwierząt na chlorek tributyllocyny nie miało wpływu na: masę ciała matek, spożycie paszy, liczebność miotu, stosunek liczby obu płci potomstwa i jego przeżywalność do chwili odstawienia od matek. We wszystkich grupach narażonych obserwowano zmiany przyrostu masy ciała i spożycia paszy – wzrost u młodych samic i spadek u młodych samców. W 60. dniu obserwacji u młodych samic wystąpił istotny spadek względnej masy wątroby, śledziony i grasicy, niezależny od wielkości narażenia. U młodych samców narażonych na 2,5 mg/kg badanego związku obserwowano obniżone poziomy T4 w surowicy krwi. W wątrobie nie stwierdzono zmian histopatologicznych, ale wykazano zaburzenia enzymatyczne wyrażone podwyższoną aktywnością ALT, γ -glutamylotranspeptydazy (GGP) i amylazy w surowicy, co wskazuje na hepatotoksyczne działanie chlorku tributyllocyny (Cooke i in. 2004).

W badaniach nad toksycznością tlenu tributyllocyny zwrócono uwagę na wpływ behawioru samic na pourodzeniową przeżywalność ich potomstwa. Ciężarne myszy Swiss narażano na tlenek tributyllocyny podawany *per os* w dawkach: 0; 5; 10; 20 lub 30 mg/kg w okresie między 6. ÷ 15. dniem ciąży. Potomstwo zabijano w 7., 14. i 21. dniu po urodzeniu. U samic obserwowano opóźnienie przyrostu masy ciała we wszystkich grupach, z wyjątkiem samic otrzymujących najmniejszą dawkę (5 mg/kg) oraz dużą częstość występowania przedterminowego lub opóźnionego porodu. U narażonych samic stwierdzono zwiększoną częstość resorpcji i zahamowanie przyrostu masy ciała między 6. dniem ciąży i pierwszym dniem po porodzie. W grupach samic narażonych na tlenek tributyllocyny w dawkach 20 lub 30 mg/kg doszło do spadku liczebności miotów i redukcji masy ciała noworodków. Wskaźniki śmiertelności potomstwa i przyrostu jego masy ciała w okresie postnatalnym były zmienione w wyniku zachowania się matek. Noworodki w wielu miotach były pozbawione matczynej opieki, a nawet odnotowano wiele przypadków „dzieciobójstwa”. Wyniki tych badań wydają się wskazywać na małą embrio- i fetotoksyczność tlenu tributyllocyny oraz silniejszą toksyczność tego związku u matek (Baroncelli i in. 1995). Działanie embriotoksyczne i fetotoksyczne tego związku obserwowano tylko po dawkach wywołujących toksyczność u matek. Zjawisko to można tłumaczyć małą aktywnością mikrosomalnych monoooksygenaz u płodu, co uniemożliwia aktywację metaboliczną tego związku, w przeciwieństwie do organizmu matki, który wyraźnie aktywuje ten związek, a jego metabolity wywierają działanie toksyczne (Neubert i in. 1986).

Myszom podawano tlenek tributyllocyny *per os* w dawkach: 5; 20 lub 40 mg/kg/dz. między 6. ÷ 15. dniem ciąży. Związek podawany w największej dawce, tj. 40 mg/kg/dz., spowodował istotny statystycznie spadek masy ciała i masy śledziony u samic, masy płodów oraz wzrost masy łożyska (Baroncelli i in. 1990).

W celu oceny toksycznego działania tlenu tributyllocyny na przedurodzeniowy i pourodzeniowy rozwój organizmu narażano ciężarne szczury Long Evans na ten związek podawany *per os* w dawkach 0 ÷ 16 mg/kg/dz. w okresie od 6. do 20. dnia ciąży. Potomstwo szczurów nienarażonych na tlenek tributyllocyny otrzymywało badany związek również drogą dożołądkową w jednorazowych dawkach 0 ÷ 60 mg/kg w 5. dniu po urodzeniu. Potomstwo narażone w okresie życia płodowego oceniano w kierunku teratogennego działania związku tributyllocyny. Stwierdzono, że maksymalna dawka tolerowana (MTD) tlenu tributyllocyny u ciężarnych samic wynosi 5 mg/kg/dz., co odpowiada 1/3

wartości MTD u nieciąźnych samic szczura. Ponadto obserwowano zmniejszenie liczby żywych urodzeń oraz zahamowanie wzrostu i przeżywalności potomstwa po dawkach ≥ 10 mg/kg/dz. U 3% potomstwa pochodzącego od samic narażonych na dawkę 12 mg/kg/dz. stwierdzono rozszczip podniebienia. Narażenie osesków na tlenek tributyllocyny (60 mg/kg) spowodowało wzrost liczby ich padnięć oraz spadek masy ciała w grupach otrzymujących dawki: 40; 50 i 60 mg/kg, który utrzymywał się także po odstawieniu ich od matek (tylko w grupie narażonych na dawkę 60 mg/kg). U osesków narażonych na tlenek tributyllocyny w okresie prenatalnym obserwowano przejściowy spadek aktywności ruchowej, a u narażonych po urodzeniu – upośledzenie akustycznych odpowiedzi stresowych. U osesków, których matki były narażone na dawki 10 mg/kg/dz. tributyllocyny, stwierdzono zmniejszoną masę: całego mózgu, mózdzku i hipokampu, natomiast u osesków narażonych po urodzeniu na dawkę 60 mg/kg wykazano spadek masy całego mózgu i mózdzku (Crofton i in. 1989).

W podsumowaniu można stwierdzić, że niektóre związki tributyllocyny: zaburzają homeostazę hormonów płciowych i hormonów tarczycy, działają bezpośrednio lub pośrednio szkodliwie na gonady samców i samic, upośledzają proces implantacji zarodka, wywierają działanie embriotoksycznie i fetotoksycznie oraz zaburzają rozwój postnatalny organizmu ze szczególnym uwzględnieniem funkcji gonad. Wartości NOAEL dla działania gonadotoksycznego, embriotoksycznego i fetotoksycznego związków tributyllocyny można określić na poziomie $2,5 \div 8,1$ mg/kg/dzień.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Związki tributyllocyny(IV), (TBT) wchłaniają się z przewodu pokarmowego i przez skórę. Wydajność wchłaniania tlenku tributyllocyny z jelit wynosi $20 \div 50\%$ dawki, w zależności od nośnika. Wydajność ta jest największa z roztworów olejowych i sięga 50% dawki (Benya 1997). Wchłanianie przez skórę nie przekracza 10% dawki (EHC 1990). W dostępnym piśmiennictwie nie ma ilościowych danych na temat wchłaniania związków tributyllocyny w drogach oddechowych.

Rozmieszczenie

U szczurów obojga płci pobierających tlenek tributyllocyny(IV), (TBT) z paszą w ilości: 0; 5; 20; 80 lub 320 mg/kg paszy przez 4 tygodnie, stężenia cyny w wątrobie i nerkach były porównywalne oraz około 4-krotnie większe niż w mózgu, a te około 8 razy większe niż w tkance tłuszczowej. Stężenia te narastały liniowo wraz ze wzrostem dawki ksenobiotyku (Krajnc i in. 1984).

Związki tributyllocyny(IV) pokonują barierę krew-mózg oraz barierę łożyskową (EHC 1990) i szybko ulegają rozmieszczeniu między tkankami. U takich gatunków zwierząt, jak: szczur, mysz, królik i świnka morska, związki te preferencyjnie kumulują się w wątrobie i nerkach, a w mniejszym stopniu w: śledzionie, tkance tłuszczowej powłok brzusznych, płucach, mózgu i mięśniach.

W badaniu dwupokoleniowym przeprowadzonym na szczurach wykazano, że tkankowe rozmieszczenie związków tributyllocyny(IV) i jej metabolitów, tj. dibutyllocyny (DBT) i monobutyllocyny (MBT) po podawaniu chlorku tributyllocyny w paszy (5; 25 lub 125 mg/kg paszy) nie zależało od pokolenia zwierząt, ale od ich płci i rodzaju badanej tkanki. W wątrobie stężenia: monobutyllocyny, dibutyllocyny i związków tributyllocyny(IV), malały w podanej kolejności. Stężenie związku tributyllocyny(IV) w wątrobie samic było większe niż w wątrobie samców, natomiast stężenia metabolitów (DBT i MBT) wykazywały odwrotną zależność, co wskazuje na różnice szybkości

biotransformacji związku tributylowocyny(IV) związane z płcią zwierząt. Największe stężenia związków tributylowocyny obserwowano w mózgu i tkance tłuszczowej, natomiast stężenia dibutylowocyny i monobutylowocyny były najmniejsze w obu rodzajach tkanek. Stężenia związku macierzystego i jego metabolitów w tkance tłuszczowej były kilkanaście razy mniejsze niż w mózgu (Omura i in. 2004). Czas biologicznego półtrwania ($t_{1/2}$) związków tributylowocyny w tkankach ssaków wahał się w zakresie 23 ÷ 30 dni, co świadczy o kumulacji tego związku.

Metabolizm

Związki tributylowocyny(IV), (TBT) są metabolizowane przy udziale mikrosomalnych monoooksygenaz zależnych od CYP. Metabolizm ten polega na stopniowym usuwaniu grup alkilowych lub arylowych (Kimmel i in. 1977). Trifenylowocyna jest łatwo metabolizowana do difenylowocyny, monofenylowocyny i cyny nieorganicznej u szczurów po podaniu *per os* (Ohhira, Matsui 1996). Głównymi metabolitami związków tributylowocyny (jednorazowa dawka 180 $\mu\text{M}/\text{kg}$) w wątrobie myszy były: dibutylowocyny, monobutylowocyny i nieorganiczne związki cyny. Po podaniu dichlorku dibutylowocyny w dawce jednorazowej (60 $\mu\text{M}/\text{kg}$) ponad 78% związków cyny w wątrobie stanowił niezmienny związek macierzysty. Poziomy monobutylowocyny i nieorganicznych związków cyny w wątrobie po podaniu chlorku tributylowocyny były znacznie większe niż po podaniu chlorku dibutylowocyny, natomiast poziomy dibutylowocyny były niezależne od rodzaju związku macierzystego (Ueno i in. 1994).

W badaniach nad metabolizmem octanu tributylowocyny przy udziale mikrosomalnej monoooksygenazy wątroby szczura w warunkach *in vitro* obserwowano hydroksylację grup butylowych na każdym atomie węgla ($\alpha - \delta$) z preferencją do węgla w pozycji α i β . Powstający ($\gamma\text{-HOBu}$) Bu_2SnX (gdzie Bu = butyl) był utleniany do ($\gamma\text{-C=O-Bu}$) $\text{-Bu}_2\text{SnX}$. Zarówno ($\alpha\text{-HOBu}$) Bu_2SnX , jak i ($\beta\text{-HOBu}$) Bu_2SnX ulegały przemianie do Bu_2SnX_2 (gdzie: $X = \text{Cl}$) lub dibutylowocyna, uwalniając odpowiednio 1-butanol i 1-buten. Produktem przemiany octanu dibutylowocyny, prawdopodobnie na drodze hydroksylacji na węglu α i β oraz nieenzymatycznej hydrolizy niestabilnych metabolitów α - i β -hydroksyalkilowocyny, był trichlorek MBT (BuSnX_3). Również kationy TBT^+ i DBT^{++} ulegały hydroksylacji w warunkach fizjologicznego pH (Kimmel i in. 1977; EHC 1990).

Tlenek tributylowocyny w warunkach *in vitro* dodany do zawiesiny mikrosomów wątroby, zawierających CYP 2B1/2 indukowane przez fenobarbital, tworzył kompleks substrat-enzym o typowym widmie spektralnym typu I. CYP 2B1/2 oraz CYP1A1, indukowany przez 3-metylocholanren lub β -naftoflawon, w reakcji ze związkami tributylowocyny(IV) ulegały przekształceniu do katalitycznie nieaktywnego cytochromu P-420. CYP1A1 był bardziej wrażliwy na inaktywację niż CYP2B1/2 (Rosenberg, Drummond 1983). Bezpośrednia inaktywacja CYP przez związki tributylowocyny jest związana z blokowaniem grup tiolowych hemoproteiny, co potwierdzono wzrostem wydajności przemiany metabolicznej związków tributylowocyny(IV) i trifenylowocyny w warunkach *in vitro* w obecności ditiotretolu, donora grup tiolowych (Ohhira i in. 2003).

Wydalanie

Z moczem są wydalane głównie metabolity związków tributylowocyny(IV), (TBT) jako dibutylowocyna w ilości 5,1 ÷ 5,4% dawki substancji macierzystych (EHC 1990).

Związki tributylowocyny i ich metabolity są wydalane głównie z żółcią do przewodu pokarmowego. U myszy, którym podawano dootrzewnowo tlenek tributylowocyny znakowany (^{113}Sn), obserwowano szybką i wolną fazę wydalania znacznika z kałem. Część znacznika pozostała w tkankach, z których był on wydalany z $t_{1/2}$ przez 23 ÷ 29 dni (Brown i in. 1977). Metabolity tributylowocyny, ale nie związki macierzyste, mogą być również wydalane z mlekiem matki (Cooke i in. 2004).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Związki tributyllocyny(IV), (TBT) wywierają wielokierunkowe działania toksyczne, w tym m.in. działanie: cytotoksyczne, immunotoksyczne, neurotoksyczne i hepatotoksyczne.

Po domięśniowym podaniu tlenku tributyllocyny(IV) szczurom obserwowano już po 2 h wyraźny obrzęk mitochondriów i powiększenie kanałów szorstkiej siateczki śródplazmatycznej (RER) w komórkach zrazików trzustki. W mitochondriach obserwowano największe stężenia cyny. Badany związek hamował syntezę i sekrecję ziarnistości zymogenowych. Zahamowanie biosyntezy białka i jego sekrecji mogło być spowodowane zaburzeniami czynności mitochondriów (Hara i in. 1994). Podobne działanie na gruczoły potowe szczura obserwowano po podaniu tlenku tributyllocyny (0,5 mg/kg) drogą domięśniową w dawce jednorazowej. Już po 6 ÷ 8 h od podania tego związku wystąpił obrzęk mitochondriów w komórkach wydzielniczych tych gruczołów, a następnie obrzęk wewnątrzplazmatyczny i zwyrodnienie wodniczkowe cytoplazmy. Również i w tym przypadku stężenie cyny było największe w obrzękłych mitochondriach komórek wydzielniczych. Po 24 ÷ 48 h część wydzielnicza gruczołów potowych zawierała trzy rodzaje komórek: ciemne komórki zdegenerowane, komórki regenerujące się z uszkodzonymi mitochondriami oraz jasne komórki różniące się do komórek wydzielniczych. Ponadto obserwowano zwiększoną aktywność mitotyczną w obrębie skórnych przewodów potowych (Yamamoto i in. 2000). Związki tributyllocyny(IV) hamują fosforylację oksydacyjną w mitochondriach, podobnie jak oligomycyna oraz hamują aktywność Mg^{2+} -ATPazy w tych organellach (Aldridge, Street 1964; Stockdale i in. 1970).

Chlorek tributyllocyny indukował apoptozę oraz degradację białek cytoszkieletu (galsoliny, paksoliny i wimetyny) w ludzkich neutrofilach w warunkach *in vitro* przez mechanizm zależny od kaspazy (Lavastre, Girard 2002). Związek ten o stężeniach powyżej 2,0 μ M działał cytotoksycznie na komórki PC12, indukując w nich również apoptozę w warunkach *in vitro*, a o stężeniach niedziałających cytotoksycznie (0,5 lub 1,0 μ M) i większych (2,0 μ M) nasilał cytotoksyczne działanie L-3,4-dihydroksyfenyloalaniny (L-DOPA), (Lee i in. 2006).

Drażniące działanie związków tributyllocyny(IV) na skórę uszu myszy manifestowało się zależnym od dawki wzrostem poziomów zapalnej interleukiny 1 α (IL-1 α), obrzękiem uszu i akumulacją wody w skórze. Obserwowane zmiany cofały się po dootrzewnowym podaniu swoistego przeciwciała anty IL-1 α (Corsini i in. 1996). Dawki dibutyllocyny i związków tributyllocyny(IV) powodujące nieznaczne uszkodzenie naskórka stymulowały inkorporację trytowanej tymidyny do DNA, wskazując na nasilenie mitozy komórek naskórka. Odwrotnie, większe dawki obu związków, powodujące wyraźne uszkodzenie naskórka, hamowały inkorporację znakowanego nukleotydu (Middleton, Pratt 1978).

Makrofagi pochodzące z otrzewnej myszy B6C3F1, otrzymujących jednorazowe dawki tlenku lub chlorku tributyllocyny wynoszące: 0,3; 3,0 lub 30,0 mM/kg *i.p.*, wykazywały zwiększoną produkcję tlenku azotu (NO), czynnika martwicy nowotworu- α (TNF- α) i nasilenie „wybuchu” tlenowego w warunkach stymulacji interferonem- γ (IFN- γ), lipopolisacharydem (LPS) lub estrem forbolu. Obserwowany wzrost stężenia tlenku azotu i cytokin wskazuje na miejscową reakcję zapalną indukowaną przez związki tributyllocyny(IV) o silnych właściwościach drażniących (Kergosien, Rice 1998).

Immunotoksyczne działanie związków tributyllocyny(IV) manifestuje się zanikiem narządów limfoidalnych, zwłaszcza grasicy, a następnie zahamowaniem odpowiedzi immunologicznej zależnej od limfocytów T. Spadek względnej masy grasicy u szczurów wykazywał liniową zależność od dawek dichlorku dibutyllocyny (DBTC) i chlorku tributyllocyny, a wartości ED₅₀ tych związków w 4. dniu doświadczenia wynosiły odpowiednio 18 i 29 mg/kg m.c. Zjawisko to było wynikiem selektywnej redukcji liczby proliferujących limfoblastów w pierwszych 2 dniach po podaniu badanych związków, a następnie zmniejszenia się populacji małych limfocytów. Zmiany

te po podaniu chlorku tributyllocyny były słabiej zaznaczone i opóźnione w czasie w porównaniu ze zmianami obserwowanymi pod wpływem dichlorku dibutyllocyny, co przemawia za udziałem tego ostatniego związku jako metabolitu związku tributyllocyny w etiologii obserwowanych zaburzeń (Snoeijs i in. 1988). W innym badaniu wykazano, że dichlorek dibutyllocyny powoduje zmniejszenie populacji niedojrzałych tymocytów CD4⁻CD8⁻OX-44⁺ w grasicy (Pieters i in. 1989).

U szczurów samców szczepu F344, otrzymujących dożołądkowo tlenek tributyllocyny(IV) w dawkach 1,25 ÷ 10 mg/kg przez 10 kolejnych dni lub 10 dawek 5 ÷ 20 mg/kg 3 razy tygodniowo, obserwowano zanik grasicy po dawce 2,5 mg/kg oraz supresję odpowiedzi limfocytów na mitogeny po dawkach: 5; 10 lub 20 mg/kg. Z drugiej strony odpowiedź komórek wytwarzających łyśinki (PFC) była nasiloną. Również u oseków (3- ÷ 24-dniowych) otrzymujących 3 razy w tygodniu 10 dawek badanego związku, wynoszących: 2,5; 5 lub 10 mg/kg, obserwowano: zanik grasicy po dawce 5 mg/kg, supresję odpowiedzi limfocytów na mitogeny po dawkach 5 i 10 mg/kg oraz upośledzenie aktywności limfocytów NK po dawce 10 mg/kg. Badane wskaźniki wracały do normy w ciągu 3 tygodni po przerwaniu narażenia (Smialowicz 1989). W innym badaniu ci sami autorzy potwierdzili, że supresyjne limfocyty T są komórkami docelowymi w przypadku immunotoksycznego działania tlenku tributyllocyny(IV). Działanie to wyrażało się redukcją liczby komórek śledzionowych OX8-dodatnich, ale nie W3/25- lub IgG-dodatnich, a także nasiloną odpowiedzią PFC na erytrocyty barana (Smialowicz i in. 1990).

Istotą immunotoksycznego działania związku tributyllocyny(IV) u gryzoni jest deficyt limfocytów T spowodowany spadkiem liczby korowych tymocytów. Jest on wynikiem procesu apoptozy tych komórek prowadzącej do fragmentacji DNA (Raffray, Cohen 1993).

Narażenie szczurów Sprague-Dawley w okresie: życia płodowego, laktacji do 21. dnia życia oraz przez kolejne 30, 60 lub 90 dni na chlorek tributyllocyny(IV) podawany *p.o.* w dawkach: 0,025; 0,25 lub 2,5 mg/kg/dz. zaburzało niektóre odpowiedzi immunologiczne humoralne i komórkowe. Zaburzenia te po największej dawce związku tributyllocyny(IV) manifestowały się: zanikiem grasicy, wzrostem liczby komórek NK i odsetka niedojrzałych CD4⁺8⁺ limfocytów T, spadkiem poziomu IgA i IgG2a oraz wzrostem poziomów IgM i IgG w surowicy. Nadwrażliwość typu późnego na oksazolony była nasiloną po małej i średniej dawce związku tributyllocyny(IV) (0,025 lub 0,25 mg/kg/dz.), natomiast zmniejszona po dużej dawce tego związku (Tryphonas i in. 2004).

Immunotoksyczne działanie tlenku tributyllocyny(IV) u brązowych szczurów norweskich uczulanych orzeszkami ziemnymi lub albuminą jaja i karmionych paszą zawierającą ten związek o stężeniu 80 mg/kg manifestowało się: spadkiem masy krezkowych węzłów chłonnych i kępek Peyera, zmniejszeniem szybkości proliferacji limfocytów w splenocyty, zmniejszeniem produkcji alergenospicyficznej cytokiny Th2 przez komórki śledziony, redukcją liczby eozynofili i bazofili we krwi obwodowej oraz upośledzoną produkcją proteazy II w komórkach tucznych po prowokacji pokarmowej (de Jonge i in. 2007).

Istotą neurotoksycznego działania związków tributyllocyny(IV) są zaburzenia metabolizmu neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). U samic myszy ICR narażonych w okresie ciąży na chlorek tributyllocyny podawany w wodzie do picia (0,15 lub 50 mg/l) lub w paszy (125 mg/kg) oraz u ich potomstwa (samce) po 1., 2. i 3. tygodniu po urodzeniu obserwowano istotne zmiany poziomów neuroprzekaźników w różnych obszarach mózgu. U samic wystąpił spadek stężenia serotoniny (5-HT) i kwasu 5-hydroksyindoliloctowego w mózdku, rdzeniu kręgowym, śródmózgowiu i prądkowiu (125 mg/kg paszy), wskazujący na zahamowanie biosyntezy 5-HT. U potomstwa pokolenia F₁ obserwowano wzrost stężenia dopaminy (DA) w prądkowiu, kwasu homowanilinowego (HVA) w korze mózgowej oraz 5-HT w rdzeniu przedłużonym (Tsunoda i in. 2006).

Chlorek tributyllocyny o stężeniach $0,5 \div 1,0 \mu\text{M}$ hamował biosyntezę DA w komórkach PC12 w warunkach *in vitro* (Lee i in. 2006). W innym badaniu też w warunkach *in vitro* wykazano, że octan tributyllocyny(IV) o stężeniach $0,1 \div 0,4 \mu\text{M}$ hamował biosyntezę DA w wyniku zmniejszenia aktywności hydroksylazy tyrozynowej (TH) oraz zmniejszenia ekspresji genu TH w komórkach PC12. Związek ten nasilał ponadto cytotoksyczne działanie L-DOPA na te komórki (Kim i in. 2007).

Związki organiczne cyny wywierają działanie hepatotoksyczne. Działanie to u myszy, po dożołądkowym podaniu: chlorku tributyllocyny(IV), dichlorku dibutyllocyny (DBTC) lub chlorku monobutyllocyny (MBTC), wyrażone wzrostem aktywności transferazy ornitynokarbamylowej (OCT) w surowicy po 24 h po podaniu zależało od stopnia alkilacji cyny. Najsilniejsze działanie wykazywał chlorek tributyllocyny(IV) i dichlorek dibutyllocyny po dawkach odpowiednio 180 lub 60 $\mu\text{M}/\text{kg}$. Chlorek monobutyllocyny nie wywierał działania hepatotoksycznego, nawet po dawce 7000 $\mu\text{M}/\text{kg}$. Stopień nasilenia peroksydacji lipidów i poziomy wątrobowego GSH wykazywały przejściowy wzrost po podaniu chlorku monobutyllocyny i chlorku tributyllocyny. Całkowita zawartość cyny w wątrobie była 2 ÷ 5 razy większa po podaniu chlorku tributyllocyny niż dichlorku dibutyllocyny, natomiast była śladowa po podaniu chlorku monobutyllocyny. Głównymi związkami cyny w wątrobie były dibutyllocyna i monobutyllocyna oraz nieorganiczne związki cyny. Na podstawie tych wyników można przypuszczać, że dibutyllocyna jest bardziej toksyczna od tributyllocyny, a jej obecność w hepatocytach jest odpowiedzialna za hepatotoksyczność (Ueno i in. 1994). Hepatotoksyczne działanie chlorku tributyllocyny i dichlorku dibutyllocyny jest związane z aktywacją metaboliczną tych związków przy udziale mikrosomalnych monoooksygenaz zależnych od CYP. Zahamowanie CYP za pomocą SKF 525-A osłabiało hepatotoksyczne działanie chlorku tributyllocyny(IV), pozostając bez wpływu na toksyczność dichlorku dibutyllocyny. Odwrotnie, indukcja fenobarbitalowa CYP 2B1/2 nasilała hepatotoksyczność obu związków i zwiększała stężenie cyny ogółem w wątrobie tylko po podaniu chlorku tributyllocyny (Ueno i in. 1995). Ponadto wykazano, że tlenek tributyllocyny podany *per os* hamował aktywność hydroksylazy benzo(a)pirenu o około 20% i obniżał poziom CYP ogółem o około 60% oraz zwiększał aktywność oksydazy hemowej w jelicie cienkim szczura (Rosenberg i in. 1984). Zjawisko to było wynikiem przekształcenia CYP w cytochrom P420.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie na ma danych dotyczących łącznego działania związków tributyllocyny(IV), (TBT) z innymi ksenobiotykami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Istnieje wiele badań doświadczalnych z dobrze udokumentowaną zależnością między poziomami narażenia a jego skutkami (tab. 5). Przeważają badania nad toksycznością tlenu tributyllocyny(IV), zwłaszcza drogą pokarmową. Zmniejszenie pobierania paszy i wody obserwowano u samców szczurów Wistar, którym podawano tlenek tributyllocyny(IV) *per os* w dawkach: 1; 5 lub 20 mg/kg paszy przez 2, 3 lub 5 dni w tygodniu, w ciągu 16 tygodni (Truhaut i in. 1976). Szczury otrzymujące ten związek w dawce 5 mg/kg paszy, 3 dni w tygodniu wykazywały: trudności w oddychaniu, nadmierną pobudliwość, znaczny spadek masy ciała oraz krwawą wydzielinę z nosa i oczu w 10. tygodniu narażenia. Autorzy pracy określili wartość NOEL dla tlenu tributyllocyny(IV) na poziomie 1 mg/kg dla narażenia trwającego 5 dni w tygodniu (Truhaut i in. 1976). Spadek spożycia paszy i wody

obserwowano również u samców myszy BALB/c karmionych paszą zawierającą chlorek tributyllocyny(IV) o stężeniu 125 mg/kg paszy przez 4 tygodnie. Po narażeniu na związek o mniejszym stężeniu (1; 5 lub 25 mg/kg) zwierzęta nie wykazywały takiego działania (Tsunoda i in. 2004).

Zmiany w układzie oddechowym

Zmiany zapalne w drogach oddechowych obserwowano u szczurów obojga płci narażonych na aerozol tlenu tributyllocyny(IV) o stężeniu 2,8 mg/m³ przez 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 4 ÷ 5 tygodni. Tego rodzaju zmian, jak również innych zmian układowych, nie stwierdzono gdy stężenia par związku wynosiły: 0,03 i 0,16 mg/m³. Wartość NOEL dla tlenu tributyllocyny zaproponowano na poziomie 0,16 mg/m³ (Schweinfurth 1985).

Zmiany w układzie immunologicznym

Działanie immunosupresyjne wyrażone: redukcją liczby limfocytów w korze grasicy, węzłach chłonnych i śledzionie, obserwowano u szczurów obojga płci narażonych na aerozol tlenu tributyllocyny(IV) o stężeniu 2,8 mg/m³ przez 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 4 ÷ 5 tygodnie. Wartość NOAEL w tym doświadczeniu wynosiła 0,16 mg/m³ (Schweinfurth 1985). Spadek masy grasicy i śledziony oraz upośledzenie aktywności limfocytów NK pochodzących z płuc stwierdzono u samców szczurów Wistar karmionych paszą zawierającą tlenek tributyllocyny(IV) o stężeniu 80 mg/kg przez 6 tygodni. Wartość NOAEL w tym doświadczeniu wynosiła 20 mg/kg (Van Loveren i in. 1990).

U szczurów Sprague-Dawley obojga płci, karmionych paszą zawierającą tlenek tributyllocyny(IV) o stężeniu 50 mg/kg przez 28 dni, obserwowano zanik grasicy i upośledzenie klirensu *Listeria monocytogenes* w śledzionie wskazujące na immunosupresję. Autorzy zaproponowali wartość NOEL dla tlenu tributyllocyny(IV) na poziomie 5 mg/kg paszy, co odpowiada dawce 0,5 mg/kg m.c. (Verdier i in. 1991).

Obwodową limfocytopenię oraz spadek stężenia immunoglobulin IgM, IgG i IgA w surowicy wykazano u szczurów Wistar obojga płci, karmionych paszą zawierającą tlenek tributyllocyny(IV) o stężeniu 50 mg/kg przez 106 tygodni. Zmiany te wystąpiły po 3, 12 i 24 miesiącach narażenia. Nie obserwowano tego rodzaju zmian u szczurów otrzymujących paszę o zawartości badanego związku wynoszącej 0,5 lub 5,0 mg/kg (Wester in. 1990).

U szczurów obojga płci, karmionych paszą zawierającą tlenek tributyllocyny(IV) w ilościach: 0; 5; 20; 80 lub 320 mg/kg przez 4 tygodnie obserwowano zanik grasicy wyrażony spadkiem bezwzględnej i względnej masy narządu oraz zanik obwodowych narządów limfatycznych, wówczas gdy stężenie związku w paszy wynosiło 320 mg/kg (Krajnc i in. 1984).

Zmiany hepatotoksyczne i nefrotoksyczne

U szczurów obojga płci, karmionych paszą zawierającą tlenek tributyllocyny(IV) o stężeniu 320 mg/kg przez 4 tygodnie, obserwowano martwicę hepatocytów łącznie z okołowrotnymi zmianami wysiękowymi, proliferacyjnymi i zapalnymi. Po narażeniu na związek o mniejszych stężeniach (5; 20 lub 80 mg/kg paszy) takiego działania nie obserwowano (Krajnc i in. 1984). Tlenek tributyllocyny(IV) podawany szczurom Wistar obojga płci, w paszy o stężeniach: 0,5; 5 lub 50 mg/kg przez okres 106 tygodni, spowodował: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST) oraz fosfatazy alkalicznej (AP) w surowicy, tylko po narażeniu na związek o największym stężeniu (50 mg/kg) po 3, 12 i 24 miesiącach narażenia. Bezwzględne

masy wątroby i nerek były podwyższone u samców i samic po 24 miesiącach narażenia. W badaniu histopatologicznym wątroby wykazano: wakuolizację hepatocytów spowodowaną akumulacją glikogenu, nieznaczny rozrost i przerost komórek przewodów żółciowych wraz z naciekami z komórek jednojądrowych, zwłaszcza u samców po 12 miesiącach narażenia. Zmiany te miały charakter odwracalny. W nerkach stwierdzono dużą częstość występowania wakuolizacji komórek nabłonka kanalików proksymalnych zarówno u samców, jak i samic po 24 miesiącach narażenia, której towarzyszyła pigmentacja wskazująca na obecność hemosydersyny lub lipofuscyny. U szczurów narażonych na tlenek tributyllocyny o największym stężeniu (5 lub 50 mg/kg paszy) obserwowano zwiększoną częstość występowania zespołu nerczycowego z postępującym zwyrodnieniem kłębuszków i kanalików nerkowych, któremu towarzyszyła najczęściej śródmiąższowa reakcja zapalna. Zmiany te występowały tylko po 24 miesiącach narażenia. Wartość NOAEL zaproponowano na poziomie 0,5 mg/kg paszy, co odpowiada dawkom tlenu tributyllocyny wynoszącym 0,019 i 0,025 mg/kg odpowiednio u samców i samic (Wester i in. 1990).

Zmiany endokryjne

Zmiany hormonalne u zwierząt dotyczyły hormonów tarczycy i trzustki. U szczurów obojga płci, karmionych paszą zawierającą tlenek tributyllocyny(IV) o stężeniu 80 mg/kg przez 4 tygodnie, obserwowano spadek stężenia insuliny oraz T4 i TSH w surowicy krwi. Takiego działania nie wywierał związek o mniejszym stężeniu (5 i 20 mg/kg), (Krajnc i in. 1984). U szczurów narażonych na tlenek tributyllocyny(IV) o stężeniu 5 lub 50 mg/kg paszy przez 12 miesięcy wystąpił spadek stosunku wolnej tyroksyny do całkowitej tyroksyny w surowicy, natomiast po 24 miesiącach narażenia na 50 mg badanego związku/kg paszy spadek obejmował wolną T4 u samców oraz stosunek wolnej T4 do T4 całkowitej u samic. Po 24 miesiącach narażenia masa tarczycy oraz grubość warstwy komórek nabłonka pęcherzykowego i liczby ciałek piaszczakowatych w świetle pęcherzyków były zmniejszone (Wester i in. 1990).

Metabolizm neuroprzekaźników

U myszy szczepu BALB/c karmionych paszą zawierającą: 1; 5; 25 lub 125 mg/kg chlorku tributyllocyny(IV) przez 4 tygodnie, obserwowano zaburzenia metabolizmu neuroprzekaźników w różnych obszarach mózgu. W grupie narażonej na badany związek o największym stężeniu (125 mg/kg) stwierdzono nasilony metabolizm dopaminy (DA), wyrażony wzrostem stosunku stężenia kwasu homowanilinowego do stężenia DA w śródmózgowiu (Tsunoda i in. 2004).

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

Istniejące wartości NDS

W Polsce nie ustalono wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) dla związków tributyllocyny(IV), (TBT). Istniejące wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na związki tributyllocyny(IV), (w przeliczeniu na Sn) w innych państwach podano w tabeli 6. Komitet Naukowy ds. Dopuszczalnych Norm Zawodowego Narażenia na Oddziaływanie Czynniki Chemicznych w Pracy (SCOEL) rozpoczął w 2008 r. prace nad dokumentacją i propozycją warto-

ści OEL dla związków tributylowiny(IV). W uzasadnieniu podano, że istnieje niewiele danych na temat toksyczności ostrej i przewlekłej związków tributylowiny u ludzi. Związki te u ludzi działają drażniąco na drogi oddechowe, oczy oraz skórę, ale brak jest danych ilościowych na ten temat.

Tabela 6.

Wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego na związki tributylowiny(IV), (TBT) w różnych państwach (RTECS 2008; DFG 2008)

Państwo/organizacja/ Instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSh, mg/m ³	Uwagi
Belgia	0,1	–	Skin
Finlandia	0,1	0,3	–
Niemcy	0,02	I(1)	H kat. rakotwórczości 4. kategoria rozrodczości C
Szwajcaria	0,1	0,2	–
USA:			–
– ACGIH	0,1	0,2	organiczne związki cyny jako Sn Skin, A4
– OSHA	0,1	–	organiczne związki cyny jako Sn
– NIOSH	0,1	–	organiczne związki cyny jako Sn Skin
Propozycja SCOEL (2010)	0,02 (na podstawie danych dotyczących tlenku), co odpowiada warto- ści 0,008 mgSn/m ³	–	–

Objaśnienia:

- I(1) – substancje, dla których działanie drażniące determinuje wartość MAK; wartość średnia 15-minutowa występująca maksymalnie 4 razy w ciągu zmiany roboczej, w odstępach 1 h
- A4 – czynnik nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi; czynniki, budzące niepokój, jeżeli chodzi o ich działanie rakotwórcze, które nie mogą być ostatecznie ocenione ze względu na brak danych; testy w warunkach in vitro oraz wyniki badań na zwierzętach nie dostarczają wskazówek wystarczających do zaklasyfikowania czynnika do którejkolwiek z pozostałych kategorii
- substancje o potencjalnych właściwościach rakotwórczych, w przypadku których genotoksyczność nie odgrywa żadnej lub odgrywa marginalną rolę. Nie oczekuje się w ich przypadku znacznego wpływu na ryzyko wystąpienia raka u człowieka przy przestrzeganiu ustalonej wartości MAK. Klasyfikacja opiera się głównie na dowodach potwierdzających, że wzrost proliferacji komórek i zmiany w sposobie ich różnicowania mają istotny związek z mechanizmami działania substancji. W celu scharakteryzowania ryzyka wystąpienia raka, rozważa się różnorodne mechanizmy prowadzące do procesu kancerogenezy i charakterystyczne zależności dawka-czas-odpowiedź
- C – substancje, w przypadku których nie oczekuje się uszkodzenia zarodków i płodów o stężeniu MAK lub DSB
- Skin, H – substancja wchłania się przez skórę.

U zwierząt doświadczalnych związki tributylowiny działały drażniąco na układ oddechowy i wywoływały zmiany w: układzie immunologicznym, wątrobie, nerkach oraz w ośrodkowym układzie nerwowym. Istnieją niewielkie różnice w toksyczności poszczególnych związków tributylowiny. Wzrost liczby myszy, które padły, obserwowano po podaniu dawki 0,7 mg/kg m.c./dzień tributylowiny przez 18 miesięcy. Nie ma ewidentnych dowodów, że związki tributylowiny działają rakotwórczo. Niespecyficzną reakcję zapalną w drogach oddechowych i skutek immunotoksyczny obserwowano u szczurów, które padły po narażeniu inhalacyjnym na tlenek tributylowiny o stężeniu 2,8 mg/m³ 4 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu w ciągu 4 tygodni. Zmian takich nie obserwowano u zwierząt, które przeżyły, u szczurów narażonych na tlenek tributylowiny o stężeniu 0,03 mg/m³ lub 0,16 mg/m³ (*Schweinfurth, Günzel* 1983; 1987).

Szkodliwe skutki działania tlenku tributylowiny (TBTO) na płodność samców obserwowano po podaniu dawki około 6,25 mg/kg m.c związku dziennie w doświadczeniu dwupokoleniowym

oraz ewidentne objawy maskulinizacji potomstwa płci żeńskiej po dawce 0,25 mg/kg m.c./dzień. Młode zwierzęta wydają się bardziej wrażliwe na działanie związków tributyllocyny niż zwierzęta dojrzałe, dla których wartość NOAEL ustalono na poziomie 5 mg TBTO/kg paszy, co odpowiada dawce 0,25 mg TBTO/kg m.c./dzień. Dla młodych zwierząt wartość NOAEL dla tego samego skutku ustalono na poziomie 0,5 mg TBTO/kg paszy, co odpowiada dawce 0,025 mg TBTO/kg m.c./dzień (Vos i in. 1990).

Przyjmując wartość NOAEL na poziomie 0,16 mg/m³ (co odpowiada stężeniu 0,03 mg Sn/m³) wyznaczoną w badaniach, w których zwierzęta narażano inhalacyjnie przez 4 tygodnie (Schweinfurth, Günzel 1987), za punkt wyjścia do ustalenia wartości OEL, a także biorąc pod uwagę wartość NOAEL ustaloną na podstawie wyników badań na zwierzętach, którym w warunkach narażenia przewlekłego z paszą podawano tlenek tributyllocyny na poziomie 0,25 mg TBTO/kg m.c./dzień (co odpowiada stężeniu 0,35 mg TBTO/m³), (Vos i in. 1990), jak również ograniczenia tych danych i krótki czas trwania doświadczenia inhalacyjnego, zastosowano współczynnik niepewności 10 i wartość OEL zaproponowano na poziomie 0,02 mg TBTO/m³ (co odpowiada stężeniu 0,008 mg Sn/m³). Na podstawie wyników toksyczności ostrej związków tributyllocyny(IV) oraz toksyczności krótkotrwałej wykazano, że nie jest konieczne ustalenie wartości chwilowej STEL. Ponieważ wchłanianie przez skórę związków tributyllocyny(IV) jest również niewielkie, więc nie wprowadzono oznakowania związku literami „skin”. Związki tributyllocyny (tlenek, benzoesan, chlorek, fluorek, linolenian, metakrylan oraz naftenian) umieszczono w projekcie dyrektywy ustalającej IV wykaz wartości wskaźnikowych (SCOEL/SUM/138/2010).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Związki tributyllocyny(IV), (TBT) wywierają wieloukładowe działanie toksyczne w warunkach narażenia powtarzanego. Działają one przede wszystkim: hepatotoksycznie, nefrotoksycznie, immunotoksycznie i neurotoksycznie oraz zaburzają: homeostazę hormonów tarczycy, trzustki i hormonów płciowych. Wywierają także działanie toksyczne na wszystkie etapy osobniczego rozwoju organizmu oraz wykazują działanie drażniące na błony śluzowe i skórę.

Brak danych z obserwacji ludzi narażonych na te związki w przemyśle sprawia, że dane z doświadczeń na zwierzętach muszą być podstawą do obliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS).

Podstawą obliczenia wartości NDS dla związków tributyllocyny mogą być wyniki badań Schweinfurtha (1985), w których szczury obojga płci narażano na pary tlenu tributyllocyny o stężeniach: 0; 0,03 lub 0,16 mg/m³ lub aerozol tego związku o stężeniu 2,8 mg/m³ przez 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 4 ÷ 5 tygodni. Za skutki krytyczne przyjęto: zmiany zapalne w drogach oddechowych, redukcję liczby limfocytów w grasicy, śledzionie i węzłach chłonnych. Wychodząc z wartości NOAEL na poziomie 0,16 mg/m³ i pięciu współczynników niepewności o łącznej wartości 8, obliczono wartość NDS na podstawie wzoru:

$$NDS = NOAEL/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E = 0,16 \text{ mg/m}^3 / 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 = 0,16 \text{ mg/m}^3 / 8 = 0,02 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

A = 2 – różnice wrażliwości osobniczej,

B = 2 – różnice wrażliwości międzygatunkowej i drogi podania,

C = 2 – przejście z doświadczenia krótkoterminowego do przewlekłego,

D = 1 – wartość NOAEL,

E = 1 – współczynnik modyfikujący (brak skutków odległych).

Wartość NDS dla związków tributyllocyny(IV) wynosi 0,02 mg/m³. Związki oznaczono także literami „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód i „Sk” – substancja wchłania się przez skórę, co wydaje się być również celowe ze względu na oznakowanie w wykazie substancji niebezpiecznych: Xn – substancja szkodliwa i R21 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.

Nie ma merytorycznych podstaw do ustalenia dla związków tributyllocyny(IV) wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh), ponieważ działanie drażniące tych związków występuje wówczas, gdy ich stężenia są większe od wartości NDS oraz wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, tarczycę, wątrobę oraz błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT), stężenie glukozy we krwi oraz badanie ogólne moczu.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, tarczycę, wątrobę oraz błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT), badanie ogólne moczu, w zależności od wskazań stężenie glukozy we krwi, hormony tarczycy (TSH, T4).

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ nerwowy, tarczycę, wątrobę oraz błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AIAT i AspAT), stężenie glukozy we krwi, badanie ogólne moczu, a w zależności od wskazań hormony tarczycy (TSH, T4).

Narządy (układy) krytyczne

Układ nerwowy, wątroba, nerki, układ hormonalny (tarczyca, trzustka), błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu oraz układ rozrodczy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek, cukrzyca, choroby tarczycy, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu, przewlekłe stany zapalne skóry oraz ciąża.

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 toksyczne działanie na płód nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży w narażeniu na związku tributyllocyny(IV).

Pracownicy powinni być informowani o wpływie związków tributyllocyny(IV) na rozrodczość.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists TLVs and BEIs (2005) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH.

Adeeko A., Li D., Forsyth D.S., Casey V., Cooke G.M., Barthelmy J., Cyr D.G., Trasler J.M., Robaire B., Hales B.F. (2003) Effects of in utero tributyltin chloride exposure in the rat on pregnancy outcome. *Toxicol. Sci.* 74, 407–15.

Aldridge W.N., Street B.W. (1964) Oxidative phosphorylation. Biochemical effects and properties of trialkyltins. *Biochem. J.* 91, 287–97.

Barnes J.M., Stoner H.B. (1958) Toxic properties of some dialkyl and trialkyl tin salts. *Br. J. Ind. Med.* 15, 15–22.

Barnes J.M., Stoner H.B. (1959) The toxicology of tin compounds. *Pharmacol. Rev.* 11, 211–31.

Baroncelli S., Karrer D., Turillazzi P.G. (1990) Embryotoxic evaluation of bis (tri-n-butyltin)oxide (TBTO) in mice. *Toxicol. Lett.* 50, 257–62.

Baroncelli S., Karrer D., Turillazzi P.G. (1995) Oral bis(tri-n-butyltin) oxide in pregnant mice. I. Potential influence of maternal behavior on postnatal mortality. *J. Toxicol. Environ. Health* 46, 355–67.

Benya T.J. (1997) Bis(tributyltin) oxide toxicology. *Drug Metab. Rev.* 29(4), 1189–284.

Boyer I.J. (1989) Toxicity of dibutyltin, tributyltin and other organotin compounds to humans and to experimental animals. *Toxicology* 55, 253–98.

Brown R.A., Nazario C.M., De Tirado R.S., Castrillon J., Agard E.T. (1977) A comparison of the half-life of inorganic and organic tin in the mouse. *Environ. Res.* 13, 56–61.

Cooke G.M., Tryphonas H., Pulido O., Caldwell D., Bondy G.S., Forsyth D. (2004) Oral (gavage), in utero and postnatal exposure of Sprague-Dawley rats to low doses of tributyltin chloride. Part I. Toxicology, histopathology and clinical chemistry. *Food Chem. Toxicol.* 42, 211–20.

Corsini E., Bruccoleri A., Marinovich M., Galli C.L. (1996) Endogenous interleukin-1 α is associated with skin irritation induced by tributyltin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 138, 268–74.

Crofton K.M., Dean K.F., Boncek V.M., Rosen M.B., Sheets L.P., Chernoff N., Reiter L.W. (1989) Prenatal or postnatal exposure to bis(tri-n-butyltin)oxide in the rat: postnatal evaluation of teratology and behavior. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 97, 113–23.

Daly I.W. (1992) An eighteen month oncogenicity feeding study in mice with bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO). Unpublished report by Bio/dynamics, Inc. prepared for TBTO Consortium. MRID No. 422650-01 [<http://csi.micromedex.com>].

Davis A., Barale R., Brun G., Forster R., Günther T., Hautefeuille H., van der Heijden C.A., Knaap A.G., Krowke R., Kuroki R., Loprieno N., Malaveille C., Merker H.J., Monaco M., Mosesso P., Neubert D., Norppa H., Sorsa M., Vogel C.E., Voogd C.E., Umeda M., Bartsch H. (1987) Evaluation of the genetic and embryotoxic effects of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO), a broad-spectrum pesticide, in multiple in vivo and in vitro short-term tests. *Mutat. Res.* 188, 65–95.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008) List of MAK and BAT Values 2005. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KgaA.

EHC, Environmental Health Criteria (1980) 15 Tin and Organotin Compounds. Geneva, World Health Organization.

EHC, Environmental Health Criteria (1990) Tributyltin compounds. Geneva, World Health Organization.

Elsea J.R., Paynter O.E. (1958) Toxicological studies on bis(tri-n-butyltin) oxide. *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health* 18, 214–7.

Ema M., Itami T., Kawasaki H. (1991a) Behavioral effects of acute exposure to tributyltin chloride in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 13, 489–93.

Ema M., Itami T., Kawasaki H. (1991b) Changes of spontaneous motor activity of rats after acute exposure to tributyltin chloride. *Drug Chem. Toxicol.* 14(1, 2), 161–71.

Ema M., Kurosaka R., Amano H., Ogawa Y. (1995) Further evaluation of the developmental toxicity of tributyltin chloride in rats. *Toxicology* 96, 195–201.

Ema M., Harazono A., Miyawaki E., Ogawa Y. (1997) Effect of the day of administration on the developmental toxicity of tributyltin chloride in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 33, 90–6.

Epstein S.S., Arnold E., Andrea J., Bass W., Bishop Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23, 288–96.

Gilbert F.I.J., Minn C.E., Duncan R.C., Wilkinson J. (1990) Effects of pentachlorophenol and other chemical preservatives on the health of wood-treating workers in Hawaii. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 19, 603–9.

Goh C.L. (1985) Irritant dermatitis from tri-N-butyl tin oxide in paint. *Contact Dermat.* 12, 161–3.

Hara K., Yoshizuka M., Fujimoto S. (1994) Toxic effects of bis (tributyltin) oxide on the synthesis and secretion of zymogen granules in the rat exocrine pancreas. *Arch. Histol. Cytol.* 57(3), 201–12.

Harazono A., Ema M. (2000) Suppression of decidual cell response induced by tributyltin chloride in pseudopregnant rats: a cause early embryonic loss. *Arch. Toxicol.* 74, 632–7.

Harazono A., Ema M., Ogawa Y. (1996) Pre-implantation embryonic loss induced by tributyltin chloride in rats. *Toxicol. Lett.* 89, 185–90.

Harazono A., Ema M., Ogawa Y. (1998) Evaluation of early embryonic loss induced by tributyltin chloride in rats: phase- and dose-dependent antifertility effects. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 34, 94–9.

Horáček V., Demčík K. (1970) Group poisoning in spraying of field cultures with Breston-60 triphenyltin acetate. *Prac. Léč.* 22, 61–6. [W:] Itami T., Ema M., Amano H., Murai T., Kawasaki H.: Teratogenic evaluation of tributyltin chloride in rats following oral exposure. *Drug Chem. Toxicol.* 1990, 13(4), 283–95.

- de Jonge J.D., Ezendam J., Knippels L.M., Odink J., Pourier M.S., Penninks A.H., Pieters R., van Loveren H.* (2007) Bis (tributyltin) oxide (TBTO) decreases the food allergic response against peanut and ovalbumin in Brown Norway rats. *Toxicology* 239, 68–76.
- Karrer D., Baroncelli S., Ciaralli L., Turillazzi P.G.* (1992) Effect of subchronic bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO) oral administration on haematological parameters in monkeys: a preliminary report. *Food Chem. Toxicol.* 30(8), 715–8.
- Kergosien D.H., Rice C.D.* (1998) Macrophage secretory function is enhanced by low doses of tributyltin-oxide (TBTO), but not tributyltin-chloride (TBTCl). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 34, 223–8.
- Kim Y.M., Lee J.J., Park S.K., Lim S.C., Hwang B.Y., Lee C.K., Lee M.K.* (2007) Effects of tributyltin acetate on dopamine biosynthesis and L-DOPA-induced cytotoxicity in PC12 cells. *Arch. Pharm. Res.* 30(7), 858–65.
- Kimbrough R.D.* (1976) Toxicity and health effects of selected organotin compounds. A review. *Environ. Health Perspect.* 14, 51–6.
- Kimmel E.C., Fish R.H., Casida J.E.* (1977) Bioorganotin chemistry. Metabolism of organotin compounds in microsomal monooxygenase system and in mammals. *J. Agric. Food Chem.* 25, 1–9.
- Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology* (1991) 4th ed., vol. 1. New York, J. Wiley & Sons.
- Kishta O., Adeeko A., Li D., Luu T., Brawer J.R., Morales C., Hermo L., Robaise B., Hales B.F., Barthelemy J., Cyr D.G., Trasler J.M.* (2007) In utero exposure to tributyltin chloride differentially alters male and female fetal gonad morphology and gene expression profiles in the Sprague-Dawley rat. *Reprod. Toxicol.* 23, 1–11.
- Klimmer O.R.* (1969) The use of organic tin compounds from the viewpoint of experimental toxicology. *Arzneimittelforschung* 19, 934–9 [cyt. za EHC 1990].
- Krajnc E.I., Wester P.W., Loeber J.G., van Leeuwen F.X.R., Vos J.G., Vaessen H.A.M.G., Van Der Heijden C.A.* (1984) Toxicity of bis(tri-n-butyltin)oxide in the rat. Short-term effect on general parameters and on the endocrine and lymphoid systems. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75, 363–86.
- Lavastre V., Girard D.* (2002) Tributyltin induces human neutrophil apoptosis and selective degradation of cytoskeletal proteins by caspases. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* 65, 1013–24.
- Lee J.J., Kim Y.M., Park S.K., Lee M.K.* (2006) Effects of tributyltin chloride on L-DOPA-induced cytotoxicity in PC12 cells. *Arch. Pharm. Res.* 29(8), 645–50.
- Lewis P.G., Emmett E.A.* (1987) Irritant dermatitis from tri-butyl tin oxide and contact allergy from chlorocresol. *Contact Dermat.* 17, 129–32.
- Lewis R.J.* (1996) *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 9th ed. Van Nostrand Reinhold Company, New York, NY.
- Lyle W.H.* (1958) Lesions of the skin in process workers caused by contact with butyl tin compounds. *Br. J. Ind. Med.* 15, 193–6.
- Middleton M.C., Pratt I.* (1978) Changes in incorporation of [³H]thymidine into DNA of rat skin following cutaneous application of dibutyltin, tributyltin and 1-chloro-2:4-dinitrobenzene and the relationship of these changes to a morphological assessment of the cellular damage. *J. Invest. Dermatol.* 71, 305–10.
- Mori Y., Iesato K., Ueda S., Mori T., Iwasaki I., Ohnishi K., Seino Y., Wakashin M., Okuda K.* (1984) Renal tubular disturbances induced by tributyl-tin oxide in guinea pigs: a secondary Fanconi syndrome. *Clin. Nephrol.* 21(2), 118–25.
- NCI, National Cancer Institute-TR-183, Bioassay of dibutyltin diacetate for possible carcinogenicity (1979) Carcinogenesis testing program, DHEW Publ. 79-1739, Washington, D.C. [cyt. za Boyer 1989].
- Neubert D., Blankenburg G., Chahoud I., Franz G., Herken R., Kastner M., Klug S., Kröger J., Krowke R., Lewandowski C., Merker H.J., Schulz T., Stahlmann R.* (1986) Results of in vivo and in vitro studies for assessing prenatal toxicity. *Environ. Health Persp.* 70, 89–103.
- Ohhira S., Matsui H.* (1996) Comparative study of the metabolism of triphenyltin in hamsters and rats after a single oral treatment with triphenyltin chloride. *Toxicol. Lett.* 85, 3–8.
- Ogata R., Omura M., Shimasaki Y., Kubo K., Oshima Y., Aou S., Inoue N.* (2001) Two-Generation reproductive toxicity study of tributyltin chloride in female rats. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 63, 127–44.

- Ohhira S., Watanabe M., Matsui H.* (2003) Metabolism of tributyltin and triphenyltin by rat, hamster and human hepatic microsomes. *Arch. Toxicol.* 77, 138–44.
- Omura M., Shimasaki Y., Oshima Y., Nakayama K., Kubo K., Aou S., Ogata R., Hirata M., Inoue N.* (2004) Distribution of tributyltin, dibutyltin and monobutyltin in the liver, brain and fat of rats: two-generation toxicity study of tributyltin chloride. *Environ. Sci.* 11(2), 123–32.
- Pelikan Z.* (1969) Effects of bis(tri-n-butyltin) oxide on the eyes of rabbits. *Br. J. Ind. Med.* 26, 165–70.
- Pelikan Z., Cerny E.* (1968) The toxic effects of tri-n-butyltin compounds on white mice. *Arch. Toxicol.* 23, 283–92.
- Pieters R.H.H., Kampinga J., Bol-Schoenmakers M., Lam B.W., Penninks A.A., Seinen W.* (1989) Organotin-induced thymus atrophy concerns the OX-44⁺ Immature thymocytes. *Thymus* 14, 79–88.
- Poitou P., Marignac B., Certin C., Gradiski D.* (1978) Etude de l'effet sur le système nerveux central et du pouvoir sensibilisant de l'oxyde de tributylétain. *Ann. Pharm. Fr.* 36, 569–72 [cyt. za EHC 1990].
- Polster M., Halacka K.* (1971) Contributions to the health-toxic problems of some anti-microbially used organo-tin compounds. *Ernährungsforschung* 16, 527–35 [cyt. za EHC 1990].
- Raffray M., Cohen G.M.* (1990) Thymocyte apoptosis as a mechanism for tributyltin-induced thymic atrophy in vivo. *Arch. Toxicol.* 67, 231–6.
- Rosenberg D.W., Anderson K.E., Kappas A.* (1984) The potent induction of intestinal heme oxygenase by the organotin compound, bis(tri-n-butyltin)oxide. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 119(3), 1022–7.
- Rosenberg D.W., Drummond G.S.* (1983) Direct in vitro effects of bis(tri-n-butyltin)oxide on hepatic cytochrome P-450. *Biochem. Pharmacol.* 32(24), 3823–9.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2008) NIOSH, U.S. Department of Health and Human Services, Cincinnati.
- Schweinfurth H.* (1985) Toxicology of tributyltin compounds. *Tin Uses* 143, 9–12 [cyt. za EHC 1990].
- Sheldon A.W.* (1975) Effects of organotin anti-fouling coatings on man and his environment. *J. Pain Technol.* 47, 54–58 [cyt. za EHC 1990].
- Shelton D., Urch B., Tarlo S.M.* (1992) Occupational asthma induced by a carpet fungicide – tributyl tin oxide. *J. Allergy Clin. Immunol.* 90(2), 274–5.
- Smialowicz R.J., Riddle M.M., Rogers R.R., Luebke R.W., Copeland C.B.* (1989) Immunotoxicity of tributyltin oxide in rats exposed as adults or preweanlings. *Toxicology* 57, 97–111.
- Smialowicz R.J., Riddle M.M., Rogers R.R., Luebke R.W., Copeland C.B., Ernst G.G.* (1990) Immune alterations in rats following subacute exposure to tributyltin oxide. *Toxicology* 64, 169–78.
- Snoeij N.J., Penninks A.H., Seinen W.* (1988) Dibutyltin and tributyltin compounds induce thymus atrophy in rats due to a selective action on thymic lymphoblasts. *Int. J. Immunopharmacol.*, 10(7), 891–899.
- Stockdale M., Dawson A.P., Selwyn M.J.* (1970) Effects of trialkyltin and triphenyltin compounds on mitochondrial respiration. *Eur. J. Biochem.* 15, 342–5.
- Stoner H.B.* (1966) Toxicity of triphenyltin. *Br. J. Ind. Med.* 23, 222–9 [cyt. za Boyer 1989].
- Truhaut R., Chauvel Y., Anger J.P., Phu Lich N., van den Driessche J., Guesnier L.R., Morin N.* (1976) Contribution à l'étude toxicologique et pharmacologique de l'oxyde de tributylétain (OTBE). *Eur. J. Toxicol.* 9, 31–40 [cyt. za EHC 1990].
- Tryphonas H., Cooke G., Caldwell D., Bondy G., Parenteau M., Hayward S., Pulido O.* (2004) Oral (gavage), in utero and post-natal exposure of Sprague-Dawley rats to low doses of tributyltin chloride. Part II. Effects on the immune system. *Food Chem. Toxicol.* 42, 221–35.
- Tsunoda M., Aizawa Y., Konno N., Kimura K., Sugita-Konishi Y.* (2006) Subacute administration of tributyltin chloride modulates neurotransmitters and their metabolites in discrete brain regions of maternal mice and their F1 offspring. *Toxicol. Ind. Health* 22, 15–25.
- Tsunoda M., Konno N., Nakano K., Liu Y.* (2004) Altered metabolism of dopamine in the midbrain of mice treated with tributyltin chloride via subacute oral exposure. *Environ. Sci.* 11(4), 209–19.

- Ueno S., Susa N., Furukawa Y., Sugiyama M. (1994) Comparison of hepatotoxicity caused by mono-, di- and tributyltin compounds in mice. *Arch. Toxicol.* 69, 30–4.
- Ueno S., Susa N., Furukawa Y., Sugiyama M. (1995) Role of cytochrome P450 in hepatotoxicity induced by di- and tributyltin compounds in mice. *Arch. Toxicol.* 69, 655–8.
- Van Loveren H., Krajnc E.I., Rombout P.J.A., Blommaert F.A., Vos J.G. (1990) Effects of ozone, hexachlorobenzene, and bis(tri-n-butyltin)oxide on Natural Killer activity in the rat lung. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 102, 21–33.
- Verdier F., Virat M., Schweinfurth H., Descotes J. (1991) Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin) oxide in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health* 32, 307–17.
- Vos J.G., De Klerk A., Krajnc E.I., Van Loveren H., Rozing J. (1990) Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin)oxide in the rats: Effects on thymus dependent immunity and on nonspecific resistance following long-term exposure in young versus aged rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 105, 144–55.
- Wester P.W., Krajnc E.I., van Leeuwen F.X.R., Loeber J.G., van der Heijden C.A., Vaessen H.A. (1990) Chronic toxicity and carcinogenicity of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO) in the rat. *Food Chem. Toxicol.* 28(3), 179–96.
- Yamada H., Sasaki Y.F. (1993) Organotins are co-clastogens in a whole mammalian system. *Mutat. Res.* 301, 195–200.
- Yamamoto O., Doi Y., Kudo H., Yoshizuka M., Fujimoto S. (2000) Sweat gland toxicity induced by bis (tributyltin) oxide: an ultrastructural and X-ray microanalysis study. *Arch. Toxicol.* 74, 627–31.
- Yoshizuka M., Haramaki N., Yokoyama M., Hara K., Kawahara A., Umezu Y., Araki Y., Mori N., Fujimoto S. (1991) Corneal edema induced by bis (tributyltin) oxide. *Arch. Toxicol.* 65, 651–5.
- Yu W.J., Lee B.J., Nam S.Y., Kim Y.C., Lee Y.S., Yun Y.W. (2003b) Spermatogenetic disorders in adult rats exposed to tributyltin chloride during puberty. *J. Vet. Med. Sci.*, 2003, 65(12), 1331–5.
- Yu W.J., Nam S.Y., Kim Y.C., Lee B.J., Yun Y.W. (2003a) Effects of tributyltin chloride on the reproductive system in pubertal male rats. *J. Vet. Sci.* 4(1), 29–34.

ANDRZEJ STAREK

Tributyltin compounds(IV)

A b s t r a c t

Tributyltin compounds(IV), (TBT) are high boiling liquids used mainly as agricultural biocides, disinfectants, wood preservatives, stabilizers and antifouling agents, and also as supplements for textile materials, paints and paper.

In humans acute poisoning by these chemicals through the respiratory tract are manifested in hepatic injury, hypoglycemia, glucosuria and respiratory system disorders similar to bronchial asthma. Chronic intoxication with TBT in humans has not been described.

TBT are classified as toxic substances. Both single and repeated exposure to these chemicals, mainly through the gastrointestinal tract, lead to hepatotoxic, nephrotoxic, neurotoxic, immunotoxic, and hematotoxic effects, and also to skin and mucous membrane irritation after local application.

The recommended health-based maximum admissible concentration (MAC) for tributyltin compounds (IV) of 0.02 mg/m³ is based on the NOAEL value (0.16 mg/m²) derived from 4–5 weeks experiment on rats, and relevant uncertainty factors. Inflammatory alterations in the respiratory tract and reduction in the number of lymphocytes in thymus, spleen and lymph nodes are the critical effects of these chemicals. No STEL and BEI values have been proposed. Moreover, “FT” (fetotoxic) and Sk (absorption through the skin) notations are recommended.