

JADWIGA A. SZYMAŃSKA

TOKSYKOLOGIA WYBRANYCH BROMOPOCHODNYCH  
AROMATYCZNYCH

## TOXICOLOGY OF SELECTED BROMINATED AROMATIC COMPOUNDS

Zakład Chemii Toksykologicznej, Wydział Farmacji, Akademia Medyczna,  
90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1  
Kierownik: prof. dr hab. J.K. Piotrowski

*W opracowaniu przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący metabolizmu i toksyczności bromopochodnych aromatycznych stosowanych jako środki uniepalniające (zmniejszające palność).*

Zainteresowanie toksykologów bromopodstawionymi węglowodorami aromatycznymi datuje się od wczesnych lat siedemdziesiątych, a szczególnie od zdarzenia w Michigan, gdy omyłkowo do karmy zwierzęcej dodano preparat zawierający związki bromopochodne aromatyczne [9]. Spowodowało to epidemię zatruc zwierząt i ludzi.

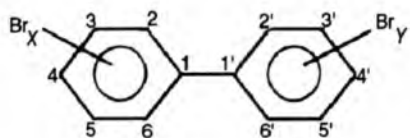
Polibromowane związki aromatyczne stosowane są od dłuższego czasu w przemyśle spożywczym, tekstylnym, chemicznym, w medycynie. W opracowaniu tym została szczególnie wyeksponowana tematyka polibromowanych związków aromatycznych stosowanych jako środki uniepalniające, chociaż w tym celu zużywa się tylko 20-30% produkcji organicznych połączeń bromu.

Środki te (*flame retardants, fire retardants*) dodawane są do mas plastycznych, tekstyliów, drewna, płynów hydraulicznych, lakierów itd. w celu zmniejszenia palności. Dzięki tym substancjom w czasie pożaru wydziela się mniej ciepła i mniej tlenu węgla.

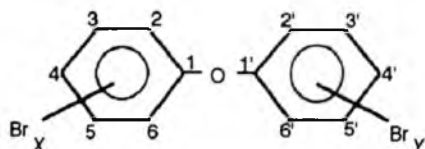
Bromopochodne środki uniepalniające dodawane są do produktów w znacznych ilościach, np. mogą one stanowić 5 - 30% masy produktów z tworzyw sztucznych [8, 10]. Mogą one reagować z podłożem (środki reaktywne) np.: tribromofenol, pantabromofenol, tetrabromobisfenol i i jego pochodne, lub tylko ulegać zmniejszaniu (środki addytywne) np.: polibromobifenyle, etery polibromobifenylowe, heksabromobenzen (Ryc. 1) [1].

Produkcja i użycie bromopochodnych środków uniepalniających w ciągu ostatnich 20 lat znacznie wzrosły dla przykładu w USA osiągnęły ok. 16000 ton rocznie [1], w Japonii ok. 22000 ton [21], w Holandii ok. 3000 [11]. W latach 90-tych światowa produkcja samych tylko eterów polibromodifenylowych (PBDE) osiągnęła 40000 ton/rocznie [6].

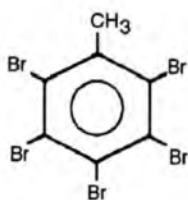
A.



Polibromobifenyle (PBB)



Etery polibromodifenylowe (PBDE)

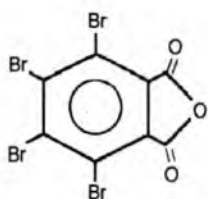


Pentabromotoluen

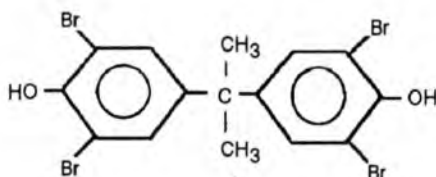


Hexabromobenzen (HBB)

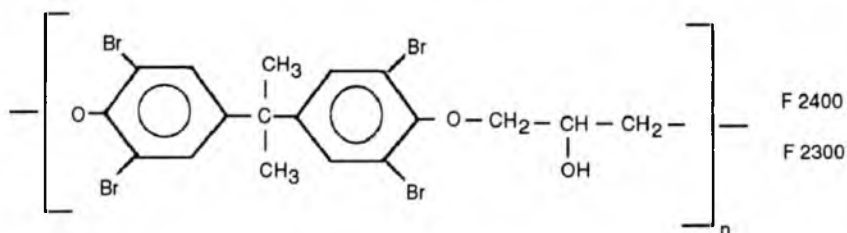
B.



bezwodnik tetrabromoftalowy



tetrabromobisfenol A (TBBP-A)



F 2400

F 2300

Ryc. 1. Przykłady polibromowanych związków aromatycznych stosowanych jako środki uniepalniające [1]: A – środki addytywne; B – środki reaktywne.

Fig. 1. Examples of polybrominated aromatic compounds used as flame retardants [1]: A – additive; B – reactive

## WYSTĘPOWANIE

Wysoko ubromowane związki stosowane jako środki uniepalniające są związkami o bardzo małej lotności, rozpuszczalności w wodzie, mogą ulegać bioakumulacji i silnej absorpcji przez osady rzeczne i morskie.

Z drugiej jednak strony związki o mniejszym stopniu ubromowania jako produkty debrominacji i metylacji (np. eter tetrabromobifenylowy, metylowe pochodne tribromofenolu, produkty debrominacji heksabromobenzenu) są bardziej lotne, lepiej rozpuszczalne w wodzie i jeszcze łatwiej ulegają bioakumulacji niż związki wysoko ubromowane.

Szerokie zastosowanie środków uniepalniających spowodowało znaczne zanieczyszczenie środowiska bromopochodnymi aromatycznymi: większość tych związków lub ich metabolitów znajduje się w osadach rzecznych i morskich, rybach, mięczakach i innych zwierzętach wodnych. Są również doniesienia o występowaniu bromopochodnych aromatycznych w tkankach ludzkich.

Najwyższe stężenia omawianych związków występują w osadach dennych i tkankach tłuszczowych różnych zwierząt. Z badań przeprowadzonych w Japonii, Hiszpanii, Szwecji i USA wynika, że stężenia PBDE w osadach są generalnie poniżej 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  s.m. [8, 21]. Np. w Japonii, także w osadach wykryto dimetylotetrabromobifenol (metabolit TBBF) w stężeniach 0,5 – 140,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , a polibromobenzeny w ilościach 0.1 – 60.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  s.m. [21]. Jednak są miejsca, gdzie wartości te są znacznie wyższe. W Szwecji w jednej z rzek stwierdzono ok. 15 mg PBDE/kg, w USA w pobliżu fabryki produkującej PBDE znaleziono ok. 1 g/kg s.m. osadu [8].

Tabela I. Stężenia związków halogenopochodnych w tkance tłuszczowej człowieka [8,21]  
Concentration of halogenated compounds in human adipose tissue [8,21]

Związek	Stężenie [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]
Polibromobenzeny:	
heksabromobenzen	0,29–3,40
pentabromobenzen	0,05–0,21
tetrabromobenzeny	0,12–0,65
PBDE (dwie informacje)	7,70; 50,0
Polichlorobifenyle (PCB-s)	350–1400
Suma DDT	1100–1800
Heksachlorobenzen	20–92

U zwierząt i ludzi bromopochodne związki aromatyczne gromadzą się przede wszystkim w tkankach bogatych w tłuszcz. Przykłady stężeń polibromobenzenów i PBDE w ludzkiej tkance tłuszczowej zamieszczono w tabeli I. W tabeli tej dla porównania podano także stężenia chloroorganicznych związków. Należy zwrócić uwagę, że stężenia związków bromoorganicznych są znacznie niższe niż związków chloroorganicznych [23].

W tabeli II podano przykłady stężeń PBB i PBDE w tkance tłuszczowej fok i ptaków wodnych żyjących w różnych rejonach. Najwyższe stężenia tych związków stwierdzono w tkankach zwierząt żyjących w rejonie Bałtyku [10]. Były one kilkakrotnie wyższe niż w tkankach zwierząt z innych rejonów. W tkankach różnych gatunków ryb i małży stwierdzono stężenia PBDE w ilościach nie większych niż 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , jednak w rejonach przemysłowych w Szwecji znajdowano stężenia sięgające 88 mg/kg tłuszczu [8].

Tabela II. Stężenia polibromobifenyli (PBB) i eterów polibromodifenylowych (PBDE) [10]  
 Concentration of polybrominated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers [10]

Gatunek	Miejsce pobrania próbki	Stężenie w tkance tłuszczowej [ng/g]	
		PBB	PBDE
Foka	Bałtyk	20	90
Foka	Cieśnina Kattegat	3	10
Foka pręgowa	Ocean Lodowaty	4	40
Nurzyk	Bałtyk	160	370
Nurzyk	Morze Północne	–	80
Nurzyk	Ocean Lodowaty	50	130
Rybolów	Bałtyk	280	350

Najwięcej informacji dotyczących skażenia środowiska pochodzi z USA i dotyczy PBB. W latach sześćdziesiątych i na początku siedemdziesiątych PBB były najczęściej stosowanymi środkami uniepalniającymi. W 1973 roku w stanie Michigan (USA) doszło do znacznego skażenia zwierząt hodowlanych. Do paszy, omyłkowo zamiast preparatu Nutri Master dodano preparat Fire Master, zawierający głównie hexabromobifenyl. Zatruciu uległo kilka tysięcy sztuk zwierząt hodowlanych, a tym samym została skażona żywność pochodzenia zwierzęcego. Przyjmuje się, że najbardziej narażone osoby w ciągu 230 dni przyjęły z mlekiem 5 – 15 g PBB. W surowicy tych osób stwierdzano stężenie PBB w granicach 2 – 2260  $\mu\text{g/l}$  [9].

Informacje o zawodowym narażeniu na bromoorganiczne związki ograniczają się również do USA i PBB. W tabeli przedstawiono przykłady stężeń w surowicy i tkance tłuszczowej osób zatrudnionych w zakładach produkujących PBB [9].

Tabela III. Stężenie PBB w surowicy i tkance tłuszczowej osób zatrudnionych w zakładach produkujących PBB [9]  
 Concentrations of PBB in the serum and adipose tissues of workers in PBB manufacturing plants [9].

	Próba	Zakres stężeń (mg/kg) (mg/l)
Osoby zatrudnione bezpośrednio przy produkcji	surowica	0,001–1,80
Osoby zatrudnione bezpośrednio przy produkcji	tkanka tłuszczowa	5,0–580,0
Osoby nie zatrudnione bezpośrednio przy produkcji	tkanka tłuszczowa	0,5–10,0

Po wypadku w Michigan produkcja preparatów zawierających PBB została bardzo ograniczona i obecnie ma miejsce tylko w jednym zakładzie chemicznym we Francji.

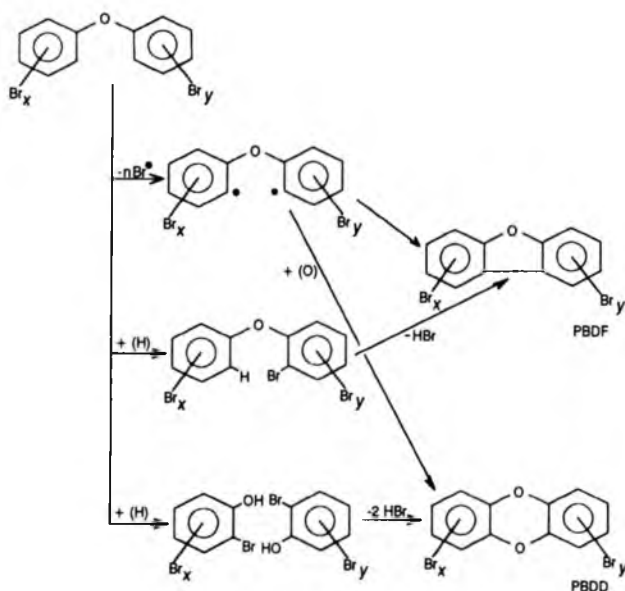
Należy zwrócić uwagę na fakt, że w środowisku wodnym występuje wiele naturalnych związków bromu. Np. z niektórych gatunków czerwonych glonów wyizolowano bromoterpeny i proste bromofenole [5].

### PRZEMIANY POLIBROMOWANYCH ŚRODKÓW UNIEPALNIAJĄCYCH

W środowisku polibromowane środki uniepalniające mogą ulegać przekształceniu pod wpływem różnych czynników, np. promieniowania UV, podwyższonej temperatury [1, 22, 24].

Pod wpływem światła UV, z takich związków jak HBB, PBB i PBDE mogą powstawać mniej ubromowane pochodne. W przypadku HBB powstają mniej ubromowane benzeny: penta-, tetra- i tribromobenzeny. Te mniej ubromowane związki stwierdza się w osadach rzecznych [21], a także w tkance tłuszczowej człowieka (tab. I) [23]. Jednak w przypadku człowieka mogą to być także metabolity HBB powstające w ustroju [1, 22, 24].

Podwyższona temperatura (w czasie pożaru, niecałkowitego spalania śmieci, w czasie pracy urządzeń elektrycznych) może powodować przekształcenie omawianych związków w polibromowane dibenzodioksyny (PBDD) lub dibenzofurany (PBDF). Na rycinie 2 przedstawiono prawdopodobny mechanizm powstawania PBDD i PBDF z eterów polibromodifenylowych. Z reguły powstaje mieszanina izomerów PBDD i PBDF o różnym stopniu ubromowania. Jeżeli w środowisku znajdują się również związki chloru to powstają chloro/bromo DBD i chloro/bromo DBF. Jednak znaczenie toksykologiczne mają tylko izomery podstawione w pozycjach 2, 3, 7, 8 [8].



Ryc. 2. Prawdopodobne mechanizmy powstawania polibromodibenzofuranów i polibromodibenzodioksyn z eterów polibromodifenylowych [8].

Fig. 2. Possible mechanisms for the formation of polybrominated dibenzofurans and polybrominated dibenzodioxins from polybromodiphenyl ethers [8].

PBDD i PBDF mogą powstawać w czasie pracy różnych urządzeń, np. monitorów, telewizorów. Z przedstawionych badań [8] wynika, że PBDD i PBDF wydzielają się z tych urządzeń w niewielkich ilościach. W ciągu 3 dni badane telewizory emitowały 1,8 ng PBDF (w tym 1,1 ng 2, 3, 7, 8, TBDF) i 0,89 ng PBDE.

Emisję PBDD i PBDF badano również w czasie symulowanych pożarów. Największe stężenia tych związków stwierdzono w pozostałości po pożarze (1 – 1930 mg/kg). W dymie stwierdzono 6 – 1700  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  mieszaniny od mono- do hexa BDD/BDF [8]. Autorzy opracowania sugerują, że w czasie rzeczywistych pożarów stężenia PBDD i PBDF mogą być znacznie niższe.

Trudno jest ocenić stopień ryzyka wynikający z narażenia na PBDD i PBDF dlatego, że większość autorów podaje stężenie mieszanin tych związków, nie wyodrębniając wartości stężeń najbardziej toksycznych izomerów.

### METABOLIZM POLIBROMOWANYCH ŚRODKÓW UNIEPALNIAJĄCYCH

Z prac dotyczących metabolizmu PBB wynika, że główną drogą przemian tego związku jest hydroksylacja [9]. Proces ten może przebiegać poprzez tworzenie epoksydów lub bezpośrednio. Głównym enzymem katalizującym tą reakcję jest monoooksygenaza AHH (hydroksylaza węglowodorów aromatycznych). Inną drogą przemian może być debrominacja. Wg *Zitko i Hutzingera* [25] debrominacji ulegają przede wszystkim wyżej ubromowane polibromobifenyle. Są również doniesienia o tworzeniu przez PBB z makrocząsteczkami kowalencyjnie związanych adduktów. Proces biotransformacji PBB jest procesem wolnym [7, 9].

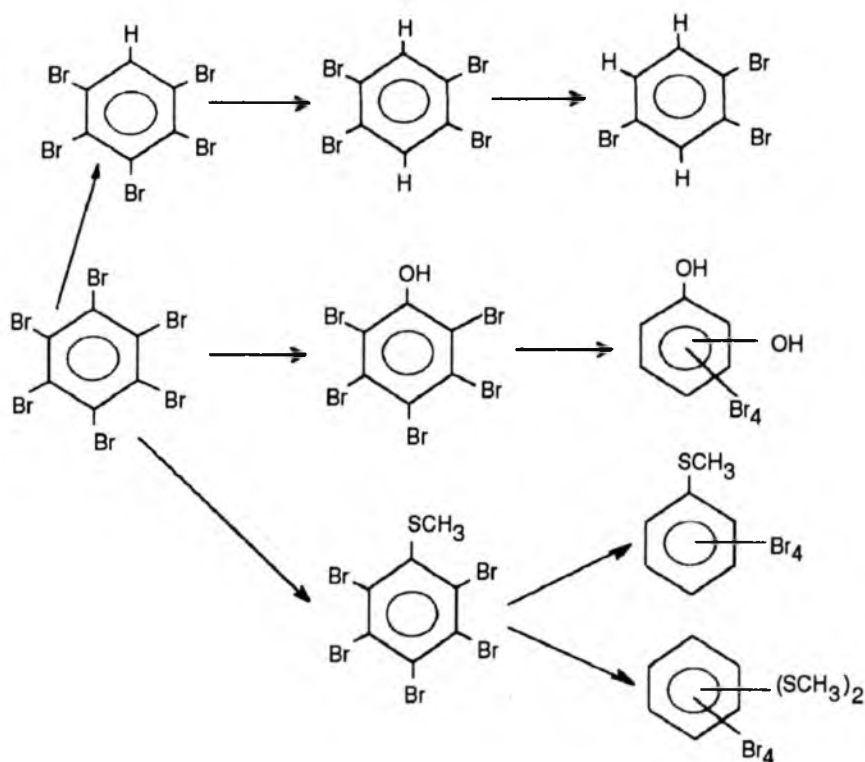
Retencja i eliminacja PBB z ustroju były badane głównie dla heksa- i oktabromobifenyli.

PBB gromadzą się w najwyższych stężeniach w tkance tłuszczowej i tkankach bogatych w tłuszcz (np. w wątrobie). W wątrobie gromadzą się przede wszystkim bardziej toksyczne homologe. PBB przechodzą przez barierę łożyskową. Stwierdza się je w mleku matek w stężeniach 100-krotnie wyższych niż w surowicy [9].

PBB są wydalane głównie z kałem i jest to proces wolny. Półokres wydalania zależy od rodzaju badanego homologu i gatunku użytego do badania zwierzęcia. Półokres wydalania z 2, 2', 4, 4', 5, 5' – heksabromobifenylu dla szczurów wynosi ok. 69 tygodni, a dla małp powyżej 4 lat. Dla ludzi półokres ten oceniany jest średnio na 8 – 12 lat. W piśmiennictwie można znaleźć wartości od 5 do 95 lat [9].

Metabolizm heksabromobenzenu (HBB) (Ryc. 3) przebiega również głównie dwoma drogami: debrominacji i hydroksylacji [1, 3, 24]. Proces debrominacji wydaje się być główną drogą przemian HBB. Według *Ramananda i wsp.* [16] proces ten może przebiegać aż do powstania monopodstawionego benzenu. Według *Yamaguchi i wsp.* [24] ok. 70% podanej szczurom dawki HBB ulega innym przemianom niż hydroksylacja. HBB, podobnie jak PBB gromadzi się głównie w tkance tłuszczowej, a wydala się przede wszystkim z kałem. Półokres wydalania sumy polibromobenzenów (HBB + penta + tetra + tribromobenzenów) po podaniu szczurom jednej dawki HBB wynosi 16 dni [24].

Mimo szerokiego stosowania i występowania w środowisku niewiele wiadomo o metabolizmie i toksyczności PBDE. Najprawdopodobniej, podobnie jak PBB i HBB, ulegają one przede wszystkim hydroksylacji i debrominacji [6, 8].



Ryc. 3. Główne szlaki metabolizmu heksabromobenzenu [1, 3, 24].

Fig. 3. General outline of the metabolism of hexabromobenzene [1, 3, 24].

### TOKSYCZNOŚĆ POLIBROMOWANYCH ŚRODKÓW UNIEPALNIAJĄCYCH

#### Toksyczność dla zwierząt

W tabeli IV zebrano wartości  $DL_{50}$  dla różnych środków uniepalniających. Są to związki słabo lub praktycznie nietoksyczne. Natomiast dla 2, 3, 7, 8 – tetrabromodibenzodiodksyny i furanu dawki letalne dla szczura są bardzo niskie i w skrajnych przypadkach osiągają 0,01 mg/kg [6–9, 12, 17].

Tabela IV.  $DL_{50}$  wybranych bromopochodnych aromatycznych [6–9, 12, 17]. $DL_{50}$  selected brominated aromatic compounds [6–9, 12, 17].

Związek	Zwierzę, droga podania	$DL_{50}$ [mg/kg]
Bromobenzen	szczur, dootrzewnowo	4000
Heksabromobenzen	szczur, dożołądkowo	>10000
Polibromobifenyle	szczur, dożołądkowo	>1000–21500
Etery polibromodifenylove	szczur, dożołądkowo	>5000
2,3,7,8 tetrabromodibenzodiodksyna	szczur, dożołądkowo	0,01–0,3
2,3,7,8 tetrabromodibenzofuran	szczur, dożołądkowo	>0,5–5,0

Z danych o toksyczności ostrej produktów debrominacji HBB wynika, że na uwagę zasługują di- i tribromobenzeny. Po podaniu myszom jednorazowych dawek (0,1 – 0,8 DL<sub>50</sub>) dibromobenzenów (1,2 – i 1,3 dBB) pojawia się silne, nekrotyczne uszkodzenie wątroby. Równolegle obserwuje się wyczerpywanie puli glutationu (GSH) i wzrost poziomu dialdehydu malonowego (MDA) w wątrobie, a w surowicy wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i gamma-glutamylotransferazy (f-GT) [20]. Wywołane 1,2- i 1,3- dibromobenzenami uszkodzenie wątroby i towarzyszące mu zmiany bichemiczne są podobnego typu i równie silne jak po podaniu monobromobenzenu (BB) [14,15]. Z izomerów tribromobenzenu (triBB) zmiany nekrotyczne w wątrobie myszy po jednorazowym podaniu wywołuje 1, 2, 4- triBB (niepublikowane dane autora). Podawany wielokrotnie (30, 90 krotnie) szczurom w niższych dawkach związek ten powoduje wzrost aktywności NADPH- zależnej reduktazy cytochromu C i poziomu cytochromu P<sub>450</sub> [2], a także słabe właściwości porfirogenne [3].

HBB podawany szczurom lub myszom w dawkach jednorazowych nie powoduje nekrozy wątroby (niepublikowane dane autora). Natomiast informacje dotyczące toksyczności HBB po wielokrotnym podawaniu (30 – 120 krotnym) są sprzeczne. Według *Smitha* i *Francisa* [18] jest to silnie porfirogeny związek, a według *Carlsona* [3] nie wykazuje on takich właściwości.

Informacje o toksyczności PBDE zasadniczo ograniczają się do eteru dekarbomodifynylowego (DeDBE). DeBDE po wielokrotnym podawaniu (14 – 30 krotnym) zwierzętom doświadczalnym powodował uszkodzenie wątroby, śledziony, a po podaniu najwyższych dawek (5% DeBDE w diecie) owrzodzenie żołądka [6]. Przeprowadzono także badanie nad kancerogennością DeBDE. Związek ten podawano dożołądkowo myszom i szczurom. W dwóch eksperymentach nie stwierdzono powstawania nowotworów. Natomiast w jednym z doświadczeń stwierdzono u szczurów nowotwory wątroby, trzustki i leukemię [6]. Nie ma dowodów na powstawanie pod wpływem DeBDE nowotworów u ludzi.

Najwięcej informacji o toksyczności polibromowanych środków uniepalniających dotyczy PBB.

Głównymi objawami przewlekłego zatrucia PBB różnych gatunków zwierząt są zmniejszenie masy ciała, utrata apetytu, anemia i powiększenie wątroby [4, 7, 9, 19]. Badania histopatologiczne wskazują na różną toksyczność PBB dla samców i samic szczurów. W przypadku zatrucia PBB samców uszkodzona była wątroba, nerki, prostata i tarczycza, a w przypadku samic tylko wątroba. Po podaniu wysokich dawek PBB, powodujących zgony zwierząt, zaobserwowano zanik grasicy i śledziony [4]. PBB powodują także zmiany skórne, które prowadzą do schorzenia zwanego trądzikiem chłorowym („chloracne”).

PBB powoduje wzrost aktywności enzymów mikrosomalnych w wątrobie i nerkach gryzoni [9]. Po podaniu PBB obserwuje się także wzrost wydalania porfiryn z moczem [4, 9], zaburzenia w metabolizmie witaminy A i sterydów. Ww. objawy zatrucia PBB obserwowano nie tylko u zwierząt doświadczalnych, a także u zwierząt hodowlanych w stanie Michigan.

Rakotwórcze działanie PBB badane było na myszach i szczurach, którym podawano dożołądkowo preparat handlowy Fire-Master FF1. Preparat ten zawierał przede wszystkim heksabromobifenyl i małe ilości izomerów penta i heptabromobifenylu.



U szczurów obserwowano zarówno łagodne jak i złośliwe nowotwory wątroby, a u myszy tylko nowotwory złośliwe [7].

Podanie wysokich dawek (800 mg/kg) handlowych preparatów PBB ciężarnym samicom powodowało śmierć, upośledzenie wzrostu lub wady wrodzone płodu. Mniejsze dawki nie powodowały wad wrodzonych [7].

Ze wstępnych informacji o toksyczności polibromodibenzodiodksyn i furanów wynika, że są to związki o toksyczności zbliżonej do ich chloroanalogów.

#### Toksyczność dla ludzi

Informacje o toksyczności PBB dla ludzi pochodzą głównie ze stanu Michigan (USA). Przebadano 933 farmerów, którzy spożywali skażoną żywność i stwierdzono u nich: 1. zmiany skórne (wysypka, rumień, utrata owłosienia); 2. zaburzenia neurologiczne (nadwrażliwość, depresja, utrata pamięci) i 3. zaburzenia mięśniowo-szkieletowe. Zmiany te obserwowano z częstotliwością 2–5 krotnie wyższą niż w grupie kontrolnej (grupa farmerów ze stanu Wisconsin, USA) [9].

U osób spożywających żywność skażoną PBB stwierdzono także wzrost aktywności ALAT, AspAT, LDH i fosfatazy zasadowej. Zaobserwowano również wzrost aktywności enzymów mikrosomalnych. U 47% osób przebadanych (142 osoby) stwierdzono koproporfirynurię lub chroniczną wątrobową porfirię typu A [9]. We krwi obwodowej farmerów ze stanu Michigan zaobserwowano zmniejszoną liczbę T- i B- limfocytów [7, 9], co wskazuje na immunosupresyjne działanie PBB.

#### PODSUMOWANIE

Rozważając możliwość skażenia środowiska i zatrucia ludzi związkami polibromoaromatycznymi należy zwrócić uwagę na:

1. możliwość systematycznego nagromadzenia w łańcuchu pokarmowym PBB i ewentualnie PBDE, z uwagi na ich długi półokres eliminacji z ustroju człowieka. Dla wykluczenia takiej możliwości istotne jest podjęcie pomiarów stężeń omawianych związków w tkance tłuszczowej człowieka i różnych elementach środowiska.

2. wszystkie sytuacje, w których może dojść do wytworzenia wysoce toksycznych związków: dioksyn i furanów. Może to mieć miejsce w czasie pożarów, nieprawidłowej utylizacji śmieci, pracy różnego rodzaju urządzeń elektrycznych.

Podstawą zapobiegania skutkom biologicznym działania związków polibromoaromatycznych musi być rozeznanie co do ich stosowania w produktach wytwarzanych w kraju i importowanych do Polski. Należy mieć również na uwadze wnioski wynikające ze zdarzenia w Michigan i upewnić się co do braku możliwości pomyłkowego użycia preparatów przeciwpalnych.

---

#### Stosowane skróty:

- BB – monobromobenzen
- HBB – heksabromobenzen
- PBB – polibromobifenylo
- PBDE – etery polibromodifenylo
- DeBDE – eter dekabromodifenylo
- TBBF-A – tetrabromobisfenol A
- PBDD – polibromodibenzodiodksyna
- PBDF – polibromodibenzofuran

J. A. Szymańska

## TOXICOLOGY OF SELECTED BROMINATED AROMATIC COMPOUNDS

### Summary

Flame retardants are added to plastic materials, textiles, wood, hydraulic liquids etc. for reducing their inflammability. These substances reduce the heat and carbon monoxide formation in case of fire. They are added in high amounts, even up to 30% of product mass (e. g. plastic material). The production of brominated flame retardants has been steadily rising in the last 20 years, e. g. in the 1990s the world production of polybromodiphenyl ethers (PBDE) reached 40000 tons annually.

Mainly polybrominated flame retardants are produced, e. g. polybromobiphenyls (PBB), PBDE, hexabromobenzene (HBB). Their toxicity is low or nil, the DL 50 values are over 1 g/kg. However, when administered in low doses over longer time periods they can cause changes leading to porphyria.

The information on the toxicity of polybrominated flame retardants for humans is derived mainly from the accident in Michigan, where PBB contamination of fodder for farm animals occurred with consequent contamination of food. In consumers of contaminated food cutaneous changes and neurological and muscular symptoms were noted.

Polybrominated flame retardants can be metabolized and undergo biodegradation mainly through debromination. The data on the toxicity of debromination products point to di- and tribromobenzenes, some of which are highly hepatotoxic. In acute poisoning hepatocellular damage manifest itself as necrotic changes in experimental animals receiving 0.1-0.8 of DL 50 of di- or tribromobenzene. After repeated administration of lower doses the hepatocellular damage assumes the features of porphyrogenic injury.

In the environment polybrominated flame retardants can be transformed by various factors (high temperature during fire accidents, incomplete incineration of waste) to polybrominated dibenzodioxins or dibenzofurans whose lethal doses can in extreme cases be 0.001 mg for 1 kg body weight.

### PIŚMIENNICTWO

1. *Bergman A.*: Brominated flame retardants in global environmental perspective, Proceedings, Workshop on Brominated Aromatic Flame Retardants. Skoklester, Sweden, 1989, 13. -2. *Carlson G.P.*: Induction of cytochrome P450 by halogenated benzenes. *Biochem. Pharmacol.* 1978, 27, 361. -3. *Carlson G.P.*: Brominated benzene induction of hepatic porphyria. *Experientia* 1979, 35, 513. -4. *Damstra T., Jurgielski W., Posner H.S., Vouk V.B., Bernkeim N.J., Guthrie J., Luster M., Falk H.L.*: Toxicity of polybrominated biphenyls (PBBs) in domestic and laboratory animals. *Environ. Health Perspect.* 1982, 44, 175. - 5. *Faulkner D.J.*: Naturally - occurring brominated compounds, Proceedings, Workshop on Brominated Aromatic Flame Retardants. Skloster, Sweden 1989, 57. -6. IARC, Decabromodiphenyl oxide, IARC Monographs in the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1990, 48, 73. -7. IARC, Polybrominated biphenyls, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. 1986, 41, 261. -8. IPCS, Environmental Health Criteria 162, Brominated diphenyl ethers, WHO, Geneva 1994. -9. IPCS, Environmental Health Criteria 152, Polybrominated biphenyls. WHO, Geneva 1994. - 10. *Janson B., Asplund L., Olsson M.*: Brominated flame retardants - ubiquitous environmental pollutants? *Chemosphere* 1987, 16, 2343.

11. *Klingenberg A.*: Flame retardants in the Netherlands, Proceedings, Workshop on Brominated Aromatic Flame Retardants. Skoklester, Sweden 1989, 25. -12. *Klinger W., Devereux T., Maranpot R., Fouts J.*: Functional hepatocellular heterogeneity determined by the hepatotoxins allyl alcohol and bromobenzene in immature and adult Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl Phar-*

macol. 1986, 83, 108. -13. *Koss G., Döring H., Würminghausen B., Koransky W.*: Metabolic fate of hexabromobenzene in rats. *Toxicol. lett.* 1982, 14, 69. -14. *Lau S.S., Monks T.J.*: The contribution of bromobenzene to our current understanding of chemically – induced toxicities. *Life Sci.* 1988, 42, 1259. -15. *Monks T.J., Lau S.S.*: Reactive intermediates and their toxicological significance. *Toxicology* 1988, 52, 1. -16. *Ramanand K., Balba M.T., Duffy J.*: Reductive dehalogenation of chlorinated benzens and toluens under methanogenic. -17. Raport Der bundesminister für Umwelt, Polybrominated dibenzodioxins and dibenzofurans (PBDDs/PBDFs) from flame retardants containing gromine. Bonn, 1989, 23. -18. *Smith A.G., Francis J.E.*: Relative abilities on a molar basis of hexafluoro-, hexafloro- and hexabromobenzenes to decrease liver uroporphyrinogen decarboxylase activity and cause porphyria in female rats. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1980, 28, 377. -19. *Sleight S.D.*: Toxicology of the brominated aromatic compounds and experiences from the Michigan accident, *Proceedings, Workshop on Brominated Aromatic Flame Retardants*, Skoklester, Sweden 1989, 81. -20. *Szymańska J.A., Bruchajzer E., Sporny S.*: Comparison of hepatotoxicity of 1,2-, 1,3- and 1,4- dibromobenzenes: the dynamics of changes of selected parameters of liver necrosis in acute poisoning in mice. *J. Appl. Toxicol.* – w druku.

21. *Watanabe I., Tatsukawa R.*: Anthropogenic brominated aromatics in the Japanese environment. *Proceedings, Workshop on Brominated Aromatic Flame Retardants*, Skoklester, Sweden 1989, 63. -22. *Yamaguchi Y., Kawano M., Tatsukawa R.*: Tissue distribution and excretion of hexabromobenzene (HBB) and hexachlorobenzene (HCB) administered to rats. *Chemosphere* 1986, 15, 453. -23. *Yamaguchi Y., Kawano M., Taksukawa R.*: Hexabromobenzene and its debrominated compounds in human adipose tissues of Japan, *Chemosphere* 1988, 17, 703. -24. *Yamaguchi V., Kawano M., Tatsukawa R.*: Tissue distribution and excretion of hexabromobenzene and its debrominated metabolites in the rat. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1988, 17, 807. -25. *Zitko V., Hutzinger O.*: Uptake of chloro- and bromobiphenyls, hexachloro- and hexabromobenzene by fish. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1976, 16, 665.

Otrzymano: 1995.09.21