

# ZWIĄZKI TRIBUTYLOCYNY (IV) – SUBSTANCJE SZKODLIWE DLA ZDROWIA

## TRIBUTYLTIN COMPOUNDS – THE SUBSTANCES NOXIOUS TO HEALTH

*Andrzej Starek*

Zakład Biochemii Toksykologicznej, Katedra Toksykologii, Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum, Kraków

**Słowa kluczowe:** *organiczne związki cyny, toksykologia, substancje niebezpieczne*

**Key words:** *organotin compounds, toxicology, hazardous substances*

### STRESZCZENIE

Związki tributyllocyny (IV) (TBT) są substancjami lipofilnymi o niskich prężnościach par, stosowanymi jako biocydy, środki dezynfekujące, konserwanty drewna oraz dodatki do bawełnianych wyrobów tekstylnych, farb i papieru. Ostre zatrucia TBT u ludzi manifestowały się zmianami czynnościowymi wątroby, hipoglikemią, cukromoczem i zaburzeniami czynności układu oddechowego, podobnymi do dychawicy oskrzelowej. U zwierząt związki te wywierały działanie immunotoksyczne, neurotoksyczne, hepatotoksyczne, nefrotoksyczne, hematotoksyczne oraz drażniące. Nie wykazano działania mutagennego, genotoksycznego i rakotwórczego tych związków. Natomiast stwierdzono gonadotoksyczne, embriotoksyczne i fetotoksyczne działanie TBT. W pracy omówiono aktualne poglądy na temat mechanizmów toksycznego działania TBT. Istniejące dane wskazują, że TBT stanowią potencjalne zagrożenie dla zdrowia człowieka.

### ABSTRACT

Tributyltin (TBT) compounds are lipophilic substances having low vapour pressure. TBT have been used as an active ingredient in molluscicides, antifoulants and wood preservatives, disinfectants and as biocides used in cooling systems, pulp and paper mills, leather processing, and textile mills. TBT acute poisoning in humans were manifested by hepatic functional changes, hypoglycemia, glycosuria, and respiratory system disturbances, similar to asthma. In experimental animals these compounds exerted mainly immunosuppressive, endocrinopathic, neurotoxic, hepatotoxic, nephrotoxic, and skin and eye irritative effects. Mutagenic, genotoxic and carcinogenic activity of TBT have not been confirmed. However, gonadotoxic, embryotoxic, fetotoxic, and developmental effects were observed. In this article the actual views on the mechanisms of TBT toxic effects have been described. In conclusion, TBT may be a potential hazardous to human health.

### WSTĘP

Związki tributyllocyny (TBT) są organicznymi pochodnymi IV-wartościowej cyny o sumarycznym wzorze  $(C_4H_9)_3SnX$ , gdzie X jest anionem, najczęściej octanowym (CAS 56-36-0), chlorkowym (CAS 1461-22-9), fluorkowym (CAS 1983-10-4), metakrylanowym (CAS 2155-70-6), benzoesanowym (CAS 4342-36-3), akrylanowym (CAS 13331-52-7) lub adypinianowym (CAS 7437-35-6). W przypadku tlenku (CAS 56-35-9) i siarczku TBT (CAS 4808-30-4) wzory półstrukturalne przyjmują postać:  $(C_4H_9)_3Sn-O-Sn(C_4H_9)_3$  oraz  $(C_4H_9)_3Sn-S-Sn(C_4H_9)_3$ .

Związki te są cieczami bezbarwnymi lub o żółtym zabarwieniu, o słabym zapachu, wrzącymi w wysokich temperaturach (powyżej 170°C, 1013 hPa). Cechują się niskimi prężnościami par (poniżej  $9 \times 10^{-2}$  Pa) i bardzo słabą rozpuszczalnością w wodzie (wahającą się od poniżej 1,0 do powyżej 100 mg/l w zależności od pH, temperatury i rodzaju anionów obecnych w wodzie). Rozpuszczają się w etanolu, heptanie, benzenie i toluenie. Lipofilność tych związków wyrażona wartościami  $\log P_{ow}$  mieści się w zakresie 3,19-3,84 [15]. TBT są trwałe w środowisku obojętnym w zwykłej temperaturze, natomiast hydrolizują w gorącej wodzie. W środowisku zasadowym ulegają przemianie do wodorotlenków lub

**Adres do korespondencji:** Prof. dr hab. Andrzej Starek, Zakład Biochemii Toksykologicznej, Katedra Toksykologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, 30-688 Kraków, ul. Medyczna 9, tel. 012 658 82 25, e-mail: mfstarek@cyf-kr.edu.pl

bistlenków. Pod działaniem silnych kwasów, halogenków i innych elektrofilów może dochodzić do rozerwania wiązania kowalencyjnego węgiel-cyna i utworzenia związków dicynoorganicznych [14, 15].

TBT otrzymywane są w reakcji Grignarda z chlorku cyny (IV), magnezu i organicznych pochodnych butylowych [6]. Światowa produkcja tych związków w 1989 r. wynosiła 4 – 5 tys. ton. W 1985 r. ich zużycie w Kanadzie przekroczyło 1 tys. ton, a w Holandii 1,5 tys. ton. W tym samym czasie w RFN wyprodukowano 2 tys. ton samego tlenku TBT (TBTO), z czego 70% przeznaczono na eksport. W 1987 r. w Japonii zużyto 1,3 tys. ton TBT [15].

TBT są stosowane jako biocydy, a zwłaszcza moluskocydy przeciw ślimakom, nosicielom przywr z rodziny *Schistosomatidae*, przeciw porostom na łodziach, statkach, molach, bojach (w postaci farb antyporostowych, zawierających 15% TBTO), sieciach do połowu ryb, przeciw pleśni (0,025–0,5% TBO), do dezynfekcji podłóg szpitalnych i aren sportowych, konserwacji drewna, jako dodatki do bawełnianych wyrobów tekstylnych, papieru i farb stosowanych w pomieszczeniach mieszkalnych. Ponadto są stosowane w układach chłodzących w elektrowniach, w fabrykach pulpy drzewnej i papieru, browarach i garbarniach. Związki dibutylocyny znalazły zastosowanie jako stabilizatory mas plastycznych, zwłaszcza polichlorku winylu oraz w procesie polimeryzacji silikonów [6, 7, 15].

TBT występują w środowisku poza zawodowym, wchodzą w łańcuchy troficzne, są pobierane z żywnością szczególnie pochodzenia morskiego [15]. Narażenie zawodowe na te związki występuje podczas ich produkcji, konfekcjonowania, transportu i stosowania. Jednakże brak jest ilościowych danych na ten temat.

Wysokie stężenia TBT stwierdzono w środowisku wodnym i organizmach wodnych. Stężenia te wynosiły: 1,58 µg/l w wodzie morskiej i wodzie przy ujściach rzek, 7,1 µg/l w wodzie słodkiej, 26300 µg/kg w osadach przybrzeżnych, 3700 µg/kg w osadach słodkowodnych, 6390 µg/kg w skorupiakach, 1920 µg/kg w ślimakach i 11000 µg/kg w rybach. Niektóre kraje ograniczyły zawartość TBT w farbach lub szybkość ich wypłukiwania z farb antyporostowych do 4 lub 5 µg/cm<sup>2</sup>/dzień w długim okresie czasu [15].

W wielu państwach europejskich wielkość narażenia zawodowego na TBT jest regulowana za pomocą wartości dopuszczalnych stężeń w powietrzu środowiska pracy. Wartości średnie ważone dla 8 h narażenia (TLV) mieszczą się w zakresie 0,05–0,1 mg/m<sup>3</sup>, podczas gdy wartości chwilowe (STEL) wynoszą 0,2–0,3 mg/m<sup>3</sup> w przeliczeniu na cynę. W Polsce istnieje propozycja wartości NDS dla TBT na poziomie 0,004 mg/m<sup>3</sup>.

## WCHŁANIANIE, ROZMIESZCZENIE, METABOLIZM, WYDALANIE

TBT ulegają wchłanianiu z przewodu pokarmowego i przez skórę. Wydajność wchłaniania TBTO z jelit, w zależności od nośnika, wynosiła 20–50% dawki. Największą wydajność, sięgającą 50% dawki, odnotowano w przypadku roztworów olejowych [6]. Wydajność wchłaniania przez skórę nie przekraczała 10% dawki [15]. W piśmiennictwie nie ma ilościowych danych na temat wchłaniania TBT w drogach oddechowych.

TBT pokonują barierę krew-mózg i barierę łożyskową oraz szybko rozmieszczają się pomiędzy tkankami. U takich gatunków jak mysz, szczur, świnka morska i królik związki te preferencyjnie kumulują się w wątrobie i nerkach, a w mniejszym stopniu w śledzionie, tkance tłuszczowej powłok brzusznych, płucach, mózgu i mięśniach szkieletowych. U szczurów obojga płci, pobierających TBTO z paszą (5–320 mg/kg paszy) przez 4 tyg., stężenia cyny w wątrobie i nerkach były porównywalne i około 4-krotnie wyższe niż w mózgu, a te około 8 razy wyższe niż w tkance tłuszczowej. Stężenia te dodatnio korelowały z dawką ksenobiotyku [32].

W badaniu dwupokoleniowym na szczurach wykazano, że po pobieraniu chlorku TBT (TBTC) w paszy (5–125 mg/kg paszy) rozmieszczenie ksenobiotyku i jego metabolitów, tj. dibutylocyny (DBT) i monobutylocyny (MBT) w tkankach, nie zależało od pokolenia zwierząt ale od ich płci. W wątrobie u obu płci stężenia MBT, DBT i TBT malały w podanej kolejności. Stężenie TBT w wątrobie samic było wyższe niż w wątrobie samców, natomiast stężenia obu metabolitów wykazywały odwrotną zależność. Świadczy to o większym potencjale metabolicznym samców niż samic. W mózgu i tkance tłuszczowej TBT występowała w najwyższych stężeniach, podczas gdy MBT i DBT w najniższych stężeniach, co wskazuje na niewielką zdolność obu tkanek do metabolizowania tego związku. W mózgu stężenia TBT i jego metabolitów były kilkanaście razy wyższe niż w tkance tłuszczowej [43]. Czas biologicznego półtrwania ( $t_{1/2}$ ) TBT w tkankach ssaków wynosił 23–30 dni, co wskazuje na materialną kumulację tych związków.

TBT są metabolizowane przy udziale mikrosomalnych monoooksygenaz zależnych od CYP. Metabolizm ten polega na stopniowej dealkilacji lub dearylacji [30]. Trifenylcyna podana szczurom *per os* jest łatwo metabolizowana do difenylocyny, monofenylocyny i cyny nieorganicznej [40]. Wątrobowy metabolizm TBT do DBT, MBT i cyny nieorganicznej przebiega wydajniej niż metabolizm DBT [61].

Przy udziale mikrosomalnej monoooksygenazy z wątroby szczura *in vitro* octan TBT ulegał hydroksylacji na każdym atomie węgla grup butylowych, z preferencją

do węgla  $\alpha$  i  $\beta$ . Powstający ( $\gamma$ -HOBu) $\text{Bu}_2\text{SnX}$  (gdzie: Bu = butyl, X = Cl) był utleniany do ( $\gamma$ -C=O-Bu) $\text{Bu}_2\text{SnX}$ . Zarówno ( $\alpha$ -HOBu) $\text{Bu}_2\text{SnX}$  jak i ( $\beta$ -HOBu) $\text{Bu}_2\text{SnX}$  ulegały przemianom do  $\text{Bu}_2\text{SnX}_2$  lub wolnej DBT poprzez odszczepienie 1-butanolu i 1-butenu. Produktem przemiany octanu DBT, prawdopodobnie na drodze hydroksylacji węgla  $\alpha$  i  $\beta$  oraz nieenzymatycznej hydrolizy niestabilnych pochodnych hydroksylowych alkilowocyny, był trichlorek MBT. Również kationy TBT<sup>+</sup> i DBT<sup>++</sup> w warunkach fizjologicznego pH ulegały hydroksylacji [15, 30].

TBTO w reakcji z CYP2B1/B2 *in vitro* tworzył kompleks substrat-enzym o charakterystycznym spektralnym widmie różnicowym typu I. Zarówno CYP2B1/2 jak i CYP1A1 były inaktywowane przez TBTO do cytochromu P-420. CYP1A1 był bardziej wrażliwy na inaktywację niż CYP2B1/2 [48]. Inaktywacja CYP przez TBT była wynikiem blokowania grup tiolowych hemoproteiny, co potwierdzono wzrostem wydajności metabolizmu TBT i trifenylocyny *in vitro* po dodaniu do mieszaniny reakcyjnej ditiotretolu, donora grup -SH [41].

Metabolity TBT, głównie DBT, są wydalane z moczem w ilości 5,1-5,4% dawki substancji macierzystej (EHC 1990). Głównymi drogami wydalania TBT i ich metabolitów są drogi żółciowe i przewód pokarmowy. U myszy po dootrzewnowym podaniu TBTO znakowanego (<sup>113</sup>Sn) obserwowano dwufazowe wydalanie znacznika z kałem. Część znacznika, jaka pozostała w tkankach, była wydalana z  $t_{1/2}$  23-29 dni [8]. Ponadto same metabolity TBT mogą być wydalane również z mlekiem [9].

## TOKSYCZNOŚĆ TBT

### Toksyczność ostro – zatrucie ostre

Wartości medialnych dawek śmiertelnych ( $\text{LD}_{50}$ ) TBT u gryzoni po podaniu *per os* lub dootrzewnowo wahają się od 8 do 230 mg/kg [45, 49, 56]. Zgodnie z kryteriami ostrej toksyczności (Dz.U. 1997 nr 105, poz. 671) TBT można zaliczyć do substancji toksycznych, dla których wartości  $\text{LD}_{50}$  *per os* u szczurów mieszczą się w zakresie 25÷200 mg/kg.

Wartości  $\text{LD}_{50}$  trialkilowych i triarylowych podstawnych cyny maleją w kolejności: etylo- > metylo- > propylo- > butylo-, fenylo- > heksylo-, oktylo- [4, 15].

Toksyczność TBT jest większa po podaniu pozajelitowym niż *per os* prawdopodobnie z powodu ich ograniczonego wchłaniania z przewodu pokarmowego [55].

Związki trialkilowocyny były przyczyną ostrych zatruc u ludzi. Ponad 100 osób spośród 217 zatrutych *per os* preparatem *Stalidon*, zawierającym jodek trietylocyny

(ok. 1,5 mg w kapsułce) jako zanieczyszczenie, obok jodku dietylocyny (15 mg w kapsułce) jako substancji leczniczej, zmarło w ciągu 6 – 8 tygodni. Preparat ten stosowano doustnie we Francji w 1954 r. do leczenia czyraków i innych infekcji gronkowcowych skóry, zapalenia szpiku, węglik i trądzika [7]. Dawka jodku trietylocyny pobrana w ciągu 8 dni wynosiła ok. 70 mg. Objawy zatrucia występowały po 4 dniach latencji w postaci utrzymujących się bólów głowy często z towarzyszącymi wymiotami, zaburzeniami równowagi, zawrotami głowy, zatrzymaniem moczu, światłowstrętem, czasem brakiem łaknienia, hipotermią, sennością i zaburzeniami psychicznymi. W ciężkich przypadkach dochodziło do upośledzenia świadomości, a następnie całkowitej jej utraty. Śmierć następowała podczas śpiączki lub drgawek, a także w wyniku niewydolności oddechowej lub krążeniowej. Dziesięć osób zatrutych zostało całkowicie wyleczonych. U pozostałych osób, które przeżyły, występowały ataki bólów głowy i osłabienie, które utrzymywały się przez okres ponad 4 lat. U 4 osób doszło do nieodwracalnego porażenia dolnych kończyn, nie trzymania moczu i utraty czucia [4, 7, 29].

Ostre zatrucie octanem trifenylocyny drogą oddechową (brak informacji o stężeniu) u ludzi manifestowało się bólami w nadbrzuszu, biegunką, suchością w ustach, uciskiem w klatce piersiowej i dusznością. Po tygodniu narażenia wystąpiły zaburzenia widzenia. Po 6 tyg. od przerwania narażenia obserwowano zapalenie wątroby z podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy, hiperglikemią i cukromoczem, a po 8 tyg. stwierdzono stłuszczenie hepatocytów bez zmian martwiczych [25].

Objawami ostrego zatrucia 52-letniej kobiety aerozolem kanadyjskiego preparatu *Ultrafresh* (25% TBTO w 2% wodnym roztworze etanolu) były silne bóle zamostkowe, nudności i senność po 36 h od narażenia. Po 2 dniach bezobjawowych wystąpił bolesny ucisk w klatce piersiowej, suchy kaszel i świszczący oddech. Po 6 mies. od zdarzenia w badaniach spirometrycznych stwierdzono spadek maksymalnego przepływu wydechowego i wartości  $\text{FEV}_1$  po metacholinie wskazujący na łagodną nadreaktywność drzewa oskrzelowego, podobną jak w dychawicy oskrzelowej [50].

TBT wykazują działanie drażniące na skórę, prowadzące do zapalenia mieszków włosowych i świądu. Zmiany skórne u malarzy mających bezpośredni kontakt z farbą zawierającą 0,6% TBTO manifestowały się silnym swędzeniem, zaczerwienieniem, obrzękiem skóry i wysypką w miejscach bezpośredniego kontaktu. Zmiany te cofały się w ciągu 10 dni. Obok silnego działania drażniącego TBTO na skórę, nie wykazano jego działania uczulającego [21, 35]. W badaniach na zwierzętach obserwowano drażniące działanie TBTO na rogówkę i twardówkę oka oraz spojówki zarówno

po podaniu do worka spojówkowego jak i drogą domięśniową [44, 67].

### Toksyczność przewlekła

Toksyczne działanie TBT u różnych gatunków zwierząt w warunkach narażenia powtarzanego przedstawiono w tab. 1. Większość badań w tym zakresie dotyczyła TBTO pobieranego z paszą lub podawanego drogą pokarmową. W zależności od poziomu narażenia i czasu jego trwania obserwowano różne zmiany patologiczne. U szczurów pobierających TBTO w paszy (5-320 mg/kg) przez 4 tyg. obserwowano działanie immunosupresyjne, wyrażone zanikiem grasicy i obwodowych narządów limfatycznych, erytrocytowe rozety wokół komórek jednojądrowych w krezkowych węzłach chłonnych, spadek poziomu żelaza w śledzionie, wrzodziejące zapalenie i przerost dróg żółciowych, obniżone stężenie insuliny, tyroksyny (T4) i tyreotropiny (TSH) w surowicy, niedokrwistość, krwotoki z węzłów chłonnych i obniżoną liczbę komórek TSH-immunoreaktywnych [32, 63]. W innych badaniach stwierdzono niedokrwistość, limfocytopenię, podwyższoną aktywność ALT, aminotransferazy asparaginianowej (AST)

i fosfatazy alkaliczne (AP) oraz stężenia IgM i IgA w surowicy, a także wzrost względnej masy wielu narządów [62, 64].

TBTC pobierany z paszą w stężeniu 125 mg/kg zaburzał metabolizm dopaminy (DA) w śródmózgowiu myszy [59]. W warunkach narażenia szczurów na TBTO drogą oddechową obserwowano zmiany zapalne w tych drogach oraz obniżoną liczbę limfocytów w grasicy, śledzionie i węzłach chłonnych [49].

Narażenie świnek morskich na TBTO drogą naskórną prowadziło do zaburzenia czynności nerek, wyrażonego glikozurią, aminoacidurią, fosfaturią, hipofosfatemią i uszkodzeniem nabłonka kanalikowego [37].

### Genotoksyczność i rakotwórczość

TBTO nie działał mutagenie w teście rekombinacji u *Bacillus subtilis*, nie indukował mutacji powrotnych u *Klebsiella pneumoniae* i *Salmonella typhimurium* TA1530, TA1535, TA1538, TA97, TA98 i TA100 w obecności lub bez udziału frakcji mikrosomalnej S9. Związek ten nie indukował mutacji genowych u *Schizosaccharomyces pombe*, mitotycznych konwersji

Tabela I. Toksyczne działania TBT w warunkach powtarzanego narażenia Toxic effects of TBT in repeated exposure conditions

Gatunek, szczep, płeć	Ksenobiotyk	Stężenie, dawka, droga narażenia, czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Wistar (samce)	TBTO	1, 5, 20 mg/kg p.o., 16 tyg.	Spadek spożycia pasz i wody, ogólne wyniszczenie, krwawa wydzielina z oczu i nosa, trudności w oddychaniu, śmierć zwierząt po dawce 20 mg/kg (5 mg/kg)	[56]
Szczury (obojga płci)	TBTO	0,03, 0,16 mg/m <sup>3</sup> (pary), 2,8 mg/m <sup>3</sup> (aerosol), 4 h/dz., 5 dni/tydz., 4-5 tyg.	Zmiany zapalne w drogach oddechowych, zmniejszenie liczby limfocytów w grasicy, śledzionie i węzłach chłonnych (2,8mg/m <sup>3</sup> )	[49]
Szczury Wistar (obojga płci)	TBTO	5, 20, 80, 320 mg/kg paszy, 4 tyg.	Zanik grasicy i obwodowych narządów limfatycznych, spadek poziomu żelaza w śledzionie, spadek względnej masy grasicy, stężenia insuliny, T4 i TSH w surowicy (80 mg/kg), krwotoki z węzłów chłonnych, zmniejszenie liczby komórek TSH-immunoreaktywnych (20 mg/kg), wrzodziejące zapalenie i przerost dróg żółciowych (320 mg/kg)	[32]
Szczury Wistar (obojga płci)	TBTO	0, 5, 50 mg/kg paszy, 106 tyg.	Niedokrwistość, limfocytopenia, wzrost aktywności ALT, AST, AP oraz stężenia IgM i IgA w surowicy; wzrost względnej masy jajników, nadnerczy i śledziony (samice), serca, przysadki mózgowej, wątroby i nerek (samce) (50 mg/kg)	[64]
Szczury Sprague-Dawley (obojga płci)	TBTO	0, 5, 2, 5, 50 mg/kg paszy, 28 dni	Zanik grasicy, upośledzenie klirensu <i>L. monocytogenes</i> w śledzionie (50 mg/kg)	[63]
Szczury Wistar (samce)	TBTO	20, 80 mg/kg paszy, 6 tyg.	Spadek masy ciała, masy grasicy i śledziony; spadek aktywności komórek NK (80 mg/kg).	[62]
Myszy BALB/c (samce)	TBTC	1, 5, 25, 125 mg/kg paszy, 4 tyg.	Wzrost stosunku stężeń kwas homowalinowy/dopamina w śródmózgowiu (125 mg/kg)	[59]
Świnki morskie Hartley (samce)	TBTO	10, 40 mg/kg naskórnym, 50 dni	Glikozuria, aminoaciduria, fosfaturia, hipofosfatemia, uszkodzenie nabłonka kanalikowego nerek, spadek poziomu cyt. P-450 w nerkach i 1,25-dihydroksy wit. D w surowicy (10 mg/kg)	[37]

W nawiasach w czwartej kolumnie podano wartości LOAEL.

genowych u *Saccharomyces cerevisiae* lub wymian chromatyd siostrzanych w komórkach jajnika chomika chińskiego w obecności lub bez udziału frakcji S9 z wątroby szczura lub myszy. W tych komórkach TBTO indukował strukturalne aberracje chromosomowe w postaci komórek endoreduplikowanych i poliploidalnych. Związek ten nie wywoływał mutacji genowych w komórkach V79 chomika chińskiego lub chłoniaka myszy. Również nie indukował recesywnych mutacji letalnych u dojrzałych płciowo samców *Drosophila melanogaster*. W dawkach 0,37 lub 0,74 mM, związek ten nie zwiększał liczby recesywnych mutacji związanych z chromosomem X. Po 48 h od podania TBTO samcom myszy BALB/c w jednorazowej dawce 60 mg/kg obserwowano podwyższoną liczbę mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych. Niższa dawka tego związku (30 mg/kg) nie działała klastogennie. Również po 30 h od podania TBTO w obu dawkach uzyskano wynik negatywny [12].

Również octan trifenylocyny i wodorotlenek trifenylocyny, podawane w dawkach jednorazowych *i.p.* lub powtarzanych *p.o.* przez 8-10 tyg. samcom myszy, nie indukowały dominujących mutacji letalnych [20]. Tylko w jednym badaniu TBTO i chlorek trifenylocyny zwiększały częstość występowania mikrojąder w retikulocytach krwi obwodowej myszy, indukowanych przez mitomycynę C. Uznano, że oba związki cynoorganiczne wywierają działanie ko-klastogenne [65].

Nie opisano rakotwórczego działania TBT u narażonych ludzi. U szczurów Wistar obojga płci, karmionych paszą zawierającą TBTO w stężeniach 0,5-50 mg/kg przez 2 lata, obserwowano łagodne nowotwory przysadki mózgowej, rdzenia nadnerczy i tarczycy (gruczolaki). Częstość występowania tych nowotworów w grupach pobierających TBTO o najniższym i najwyższym stężeniu (0,5 i 50 mg/kg paszy) była znamienne wyższa niż w kontroli [64]. W innych badaniach, gdy myszy CD-1 karmiono paszą zawierającą TBTO o stężeniu 5-50 mg/kg przez 72 tyg. lub szczury Fischer 344 i myszy B6C3F1 narażano na dioctan DBT (metabolit TBT) również drogą pokarmową przez 78 tyg., częstość występowania nowotworów nie różniła się znamienne w porównaniu z grupą kontrolną [11, 38]. W świetle powyższych danych TBT nie działają genotoksycznie, mutagennie i rakotwórczo. TBTO nie został sklasyfikowany jak ludzki kancerogen (grupa A4) [1].

### Wpływ na rozrodczość

TBT wywierają toksyczne działanie na wszystkie etapy ontogenetycznego rozwoju organizmu. U szczurów samców w okresie pokwitania TBTC bezpośrednio po wielokrotnym narażeniu obniżał masę pęcherzyków nasiennych w jądrach, a po równoczesnym podaniu flutaminy (antyandrogen) podwyższał stężenie testosteronu w surowicy krwi oraz powodował martwicę

komórek nabłonka kanalików nasiennych i kanalików najądrzy [68]. W podobnym doświadczeniu z TBTC, po 5 tyg. od przerwania narażenia, obserwowano istotny spadek liczby plemników w najądrzach oraz upośledzenie ruchliwości plemników [69]. W badaniu dwupokoleniowym samców szczura, otrzymujących TBTC w paszy (5-125 mg/kg) odpowiednio przez 119 dni (pokolenie F1) i 91 dni (pokolenie F2) po urodzeniu, w obu pokoleniach obserwowano spadek masy jąder i najądrzy oraz oporności spermatyd na homogenizację i zmniejszenie liczby plemników. W badaniu histologicznym wykazano wakuolizację komórek nabłonka przewodów nasiennych i zwiększoną retencję spermatyd. Masa prostaty i stężenie 17 $\beta$ -estradiolu w surowicy były obniżone, a stężenia hormonu luteinizującego (LH) i testosteronu pozostawały niezmienione [42]. W podobnym doświadczeniu TBTC w stężeniu 125 mg/kg paszy zmniejszył odsetek żywych noworodków ogółem i dynamikę rozwoju noworodków żeńskich (dzień otwarcia oczu i przyrost masy ciała), opóźnił otwarcie pochwy i zaburzył cykl estralny u samic pokolenia F1 i F2 [42]. Gonadotoksyczne działanie TBTC u szczurów Sprague-Dawley obserwowano już w okresie płodowym. U samców działanie to manifestowało się obniżoną liczbą komórek *Sertolego* i gonocytów, wzrostem odległości pomiędzy obu typami komórek oraz obecnością nadmiernej ilości kropli lipidowych w pierwszych komórkach. W komórkach *Leydiga* wykazano spadek poziomu lub całkowity zanik koneksyny 43, białka integrującego te komórki. W jajnikach płodów obserwowano obniżoną liczbę komórek macierzystych o ok. 45%. Badaniami genetycznymi wykazano wzrost ekspresji 40 spośród 1176 badanych genów w jądrach oraz obniżenie ekspresji 8 genów w jajnikach. Zdaniem autorów pracy narażenie na TBTC w okresie prenatalnym prowadzi do specyficznych zmian w gonadach, zależnych od płci, oraz do zróżnicowanej reakcji genów jako wyraz adaptacyjnej odpowiedzi gonad na toksyczne działanie ksenobiotyku [31]. TBTC podawany *per os* samicom szczura w niskich dawkach między 0 – 7 dniem ciąży uniemożliwiał implantację zapłodnionego jaja i/lub prowadził do strat poimplantacyjnych [24]. U pseudociężarnych samic szczura (samice kojarzone z samcami po wazektomii) TBTC obniżał stężenie progesteronu w surowicy i masę macicy pozostając bez wpływu na masę jajników i liczbę ciałek żółtych [23]. Dane te wyjaśniają przyczyny strat zarodkowych, spowodowanych przez TBTC. Obok działania embriotoksycznego, TBTC w dawkach powyżej 10 mg/kg wykazywał działanie fetotoksyczne i teratogenne. Działanie to manifestowało się niską masą ciała płodów, opóźnionym kostnieniem szkieletu, obniżonym poziomem T4 i trijodotyroniny (T3) w surowicy i rozszczepem podniebienia [2, 19]. Związek ten podawany szczurom w dawkach 5-25 mg/kg między 7 i 15 dniem

cięży nie działał teratogennie [26]. Wykazano również embriotoksyczne i fetotoksyczne działanie TBTO u myszy Swiss [5, 39].

U szczurów Sprague-Dawley TBTC w stosunkowo niskich dawkach (0,025-2,5 mg/kg) upośledzał pourodzeniowy rozwój potomstwa. U młodych samic, niezależnie od wielkości narażenia, obniżał względną masę wątroby, śledziony i grasicy, podczas gdy u samców, podawany w dawce 2,5 mg/kg, spowodował spadek stężenia T4 i wzrost aktywności ALT,  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy i amylazy w surowicy krwi [9].

Przytoczone dane z piśmiennictwa wskazują, że TBT mogą zaburzać homeostazę hormonów płciowych i hormonów tarczycy, mogą wywierać bez- pośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie na gonadę męską i gonadę żeńską, mogą upośledzać proces implantacji, mogą działać embriotoksycznie, fetotoksycznie i teratogennie oraz mogą zaburzać postnatalny rozwój organizmu, a szczególnie gonad.

## MECHANIZMY DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

TBT wywierają wielokierunkowe działanie toksyczne, w tym działanie cytotoksyczne, immunotoksyczne, neurotoksyczne i hepatotoksyczne. Domięśniowe podanie TBTO szczurom prowadziło do obrzęku mitochondriów i powiększenia kanałów szorstkiej siateczki śródplazmatycznej (RER) oraz zahamowanie syntezy i sekrecji ziarnistości zymogenowych w komórkach zrazików trzustki, co wiązano z zaburzeniami czynności mitochondriów [22]. Podobne działanie tego związku (0,5 mg/kg) obserwowano w obrębie gruczołów potowych szczura. Już po kilku godzinach od jego podania wystąpił obrzęk mitochondriów i wodniczkowe zwyrodnienie cytoplazmy, a po kilkunastu godzinach zmiana profilu komórek z przewagą komórek regenerujących się i różnicujących się do komórek wydzielniczych. Ponadto obserwowano nasiloną aktywność mitotyczną w obrębie skórnych przewodów potowych [66]. Obserwowane zmiany w obu rodzajach komórek były prawdopodobnie wynikiem znacznego gromadzenia się cyny w mitochondriach. Wykazano, że TBT hamują fosforylację oksydacyjną, podobnie jak oligomycyna, oraz aktywność  $Mg^{2+}$ -ATPazy w mitochondriach [3, 54].

TBTC indukował apoptozę oraz degradował białka cytoszkieletu (galsolinę, paksolinę i wimetynę) w ludzkich neutrofilach *in vitro* poprzez mechanizm zależny od kaspazy [33]. Związek ten w stężeniach powyżej 2  $\mu$ M wywierał cytotoksyczne działanie na komórki PC12 *in vitro*, na drodze apoptozy, a w stężeniach nie działających cytotoksycznie i wyższych od 2  $\mu$ M nasilał cytotoksyczne działanie L-3,4-dihydroksyfenyloalaniny [34].

Miejscowe podanie TBT prowadziło u myszy do zależnego od dawki wzrostu poziomów prozapalnej interleukiny 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) oraz obrzęku i akumulacji wody w skórze. Zmiany te cofały się po dootrzewnowym podaniu myszom swoistego przeciwciała anti-IL-1 $\alpha$  [10]. Niskie dawki DBT i TBT, nieznacznie uszkadzające naskórek, stymulowały mitozę komórek naskórka wyrażoną wzrostem inkorporacji trytowanej tymidyny do DNA. Natomiast wyższe dawki obu związków, wyraźnie uszkadzające naskórek, hamowały proces mitozy [36].

Drażniące działanie TBTO i TBTC obserwowano po dootrzewnowym podaniu tych związków w dawkach jednorazowych. Działanie to manifestowało się aktywacją makrofagów wyrażoną wzrostem produkcji tlenu azotu, czynnika martwiczego nowotworów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i nasilonym „wybuchem” tlenowym w warunkach stymulacji interferonem- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), lipopolisacharydem (LPS) lub estrem forbole [27].

Immunotoksyczne działanie TBT manifestuje się zanikiem grasicy i innych narządów limfoidalnych oraz zahamowaniem odpowiedzi immunologicznej zależnej od limfocytów T. Spadek względnej masy grasicy u szczurów wykazywał liniową zależność od dawek DBTC i TBTC, a wartości  $ED_{50}$  tych związków w 4. dniu doświadczenia wynosiły odpowiednio 18 i 29 mg/kg. Zjawisko to było spowodowane selektywną redukcją liczby proliferujących limfoblastów w pierwszych 2 dniach po podaniu ksenobiotyków, a następnie zmniejszeniem się populacji małych limfocytów. Po podaniu TBTC zmiany te były słabiej zaznaczone i opóźnione w czasie w stosunku do zmian obserwowanych pod wpływem DBTC. Przemawia to za udziałem metabolitu TBT w powstawaniu obserwowanych zmian [53]. W innym badaniu wykazano, że DBTC zmniejsza populację niedojrzałych tymocytów (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>OX44<sup>+</sup>) w grasicy [46].

Zarówno u dorosłych szczurów samców jak i u osesków TBTO podawany *per os* przez krótki okres czasu spowodował zanik grasicy, supresję odpowiedzi limfocytów na mitogeny, upośledzenie aktywności komórek NK (tylko u osesków) oraz nasiloną odpowiedź komórek wytwarzających łyśinki (PFC). Zmiany te cofały się w ciągu 3 tyg. Ponadto wykazano, że supresorowe limfocyty T są komórkami docelowymi w immunotoksycznym działaniu TBTO [51, 52].

Deficyt limfocytów T, wynikający ze zmniejszenia się liczby korowych tymocytów, był spowodowany apoptozą tych komórek [47]. Narażenie szczurów Sprague-Dawley na TBTC w okresie przed- i pourodzeniowym prowadziło do zaniku grasicy, zwiększenia liczby komórek NK i odsetka niedojrzałych CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> limfocytów T, spadku poziomu IgA i IgG2a, wzrostu poziomów IgM i IgG w surowicy oraz nasiloniej (przy niskich dawkach)

lub osłabionej (przy wysokich dawkach) nadwrażliwości typu późnego na oksazolon [57].

U brązowych szczurów norweskich, uczulonych orzeszkami ziemnymi lub albuminą jaja, karmienie paszą zawierającą TBTO prowadziło do zmniejszenia masy krezkowych węzłów chłonnych i kępek *Peyera*, zmniejszenia szybkości proliferacji limfocytów w spleenocyty, upośledzenia produkcji alergenospecyficznego cytokiny Th2 przez komórki śledziony, zmniejszenia liczby eozynofili i bazofili we krwi obwodowej oraz upośledzenia biosyntezy proteazy II w mastocytach po doustnej prowokacji pokarmem [13].

Neurotoksyczne działanie TBTC u szczurów manifestowało się zależnym od dawki upośledzeniem spontanicznej aktywności ruchowej i nabywania zdolności unikania [17, 18]. Istotą neurotoksycznego działania TBT były zaburzenia metabolizmu neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). U samic myszy ICR, pobierających TBTC z wodą do picia lub paszą w okresie ciąży, wystąpił spadek stężenia serotoniny (5-HT) i kwasu 5-hydroksyindoliloctowego w mózdzku, rdzeniu kręgowym, śródmózgowiu i prążkowie. U potomstwa (samce) tych samic w 1, 2 i 3 tyg. po urodzeniu doszło do wzrostu stężenia DA w prążkowie, kwasu homowaliniowego (HVA) w korze mózgowej oraz 5-HT w rdzeniu przedłużonym [58]. W badaniach *in vitro* wykazano, że TBT hamują biosyntezę DA w wyniku inhibicji hydroksylazy tyrozynowej (TH) i obniżenia ekspresji genu TH. Ponadto związki te nasilały cytotoksyczne działanie L-DOPA na komórki PC12 produkujące DA [28, 34].

Hepatotoksyczne działanie organicznych związków cyny u myszy po podaniu *per os*, wyrażone podwyższoną aktywnością transferazy ornitynokarbonylowej (OCT) w surowicy, zależało od stopnia alkilacji cyny. Najsilniejsze działanie wykazywały TBTC i DBTC, natomiast MBTC nie działał hepatotoksycznie. Całkowita zawartość cyny w wątrobie była 2-5 razy wyższa po podaniu TBTC niż DBTC, podczas gdy po podaniu MBTC była śladowa. Głównymi połączeniami cyny w tkance wątrobowej były DBT, MBT i nieorganiczne związki cyny. Wyniki te wskazują, że DBT jest bardziej toksyczna od TBT, a jej obecność w wątrobie jest odpowiedzialna za działanie hepatotoksyczne [60]. Hepatotoksyczne działanie TBTC i DBTC jest wynikiem aktywacji metabolicznej tych związków przy udziale mikrosomalnych monooksygenaz zależnych od CYP. Zahamowanie CYP przez proadifen (SKF-525A) osłabiało działanie hepatotoksyczne i obniżało poziomy cyny w wątrobie. Odwrotnie, indukcja fenobarbitalowa CYP2B1/2 nasilała hepatotoksyczne działanie obu związków oraz zwiększała poziom cyny w wątrobie tylko po podaniu TBTC [61]. TBTO podany *per os* obniżał poziom całkowitego CYP o ok. 60% i aktywność hydroksylazy benzo(a)pirenu, zależnej od CYP1A1, o

ok. 20% oraz podwyższał aktywność oksydazy hemoowej w jelicie cienkim szczura w wyniku destrukcji CYP do cytochromu P-420 [48].

## PIŚMIENNICTWO

1. ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH, 2005.
2. 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.: Effects of in utero tributyltin chloride exposure in the rat on pregnancy outcome. *Toxicol. Sci.* 2003, 74, 407-415.
3. Aldridge W.N., Street B.W.: Oxidative phosphorylation: Biochemical effects and properties of trialkyltins. *Biochem. J.* 1964, 91, 287-297.
4. Barnes J.M., Stoner H.B.: Toxic properties of some dialkyl and trialkyl tin salts. *Br. J. Ind. Med.* 1958, 15, 15-22.
5. Barocelli S., Karrer D., Turillazzi P.G.: Embryotoxic evaluation of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO) in mice. *Toxicol. Lett.* 1990, 50, 257-262.
6. Benya T.J.: Bis(tributyltin)oxide toxicology. *Drug Metab. Rev.* 1997, 29(4), 1189-1284.
7. Boyer I.J.: Toxicity of dibutyltin, tributyltin and other organotin compounds to humans and to experimental animals. *Toxicology* 1989, 55, 253-298.
8. Brown R.A., Nazario C.M., De Tirado R.S., Castrillon J., Agard E.T.: A comparison of the half-life of inorganic and organic tin in the mouse. *Environ. Res.* 1977, 13, 56-61.
9. Cooke G.M., Tryphonas H., Pulido O., Caldwell D., Bondy G.S., Forsyth D.: 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.* 2004, 42, 211-220.
10. Corsini E., Bruccoleri A., Marinovich M., Galli C.L.: Endogenous interleukin-1 $\alpha$  is associated with skin irritation induced by tributyltin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1996, 138, 268-274.
11. Daly I.W.: 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. 1992, MRID No. 422650-01. <http://csi.micromedex.com>.
12. Davis A., Barale R., Brun G., Forster R., Günther T., Hautefeuille H., van der Heijden C.A., Knaap A.G.A.C., Krowke R., Kuroki T., Loprieno N., Malaveille C., Merker H.J., Monaco M., Mosesso P., Neubert D., Norppa H., Sorsa M., Vogel E., Voogd C.E., Umeda M., Bartsch H.: 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.* 1987, 188, 65-95.
13. De Jonge J.D., Ezendam J., Knippels L.M.J., Odink J., Pourier M.S., Penninks H., Pieters R., van Loveren H.:

- Bis(tributyltin)oxide (TBTO) decreases the food allergic response against peanut and ovalbumin in Brown Norway rats. *Toxicology* 2007, 239, 68-76.
14. EHC: Environmental Health Criteria 15, Tin and Organotin Compounds. World Health Organization, Geneva 1980.
  15. EHC: Environmental Health Criteria. Tributyltin compounds. World Health Organization, Geneva 1990.
  16. *Ema M., Harazono A., Miyawaki E., Ogawa Y.*: Effect of the day of administration on the developmental toxicity of tributyltin chloride in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1997, 33, 90-96.
  17. *Ema M., Itami T., Kawasaki H.*: Behavioral effects of acute exposure to tributyltin chloride in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 1991, 13, 489-493.
  18. *Ema M., Itami T., Kawasaki H.*: Changes of spontaneous motor activity of rats after acute exposure to tributyltin chloride. *Drug Chem. Toxicol.* 1991, 14 (1, 2), 161-171.
  19. *Ema M., Kurosaka R., Amano H., Ogawa Y.*: Further evaluation of the developmental toxicity of tributyltin chloride in rats. *Toxicology* 1995, 96, 195-201.
  20. *Epstein S.S., Arnold E., Andrea J., Bass W., Bishop Y.*: Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1972, 23, 288-296.
  21. *Goh C.L.*: Irritant dermatitis from tri-n-butyl tin oxide in paint. *Contact Dermat.* 1985, 12, 161-163.
  22. *Hara K., Yoshizuka M., Fujimoto S.*: Toxic effects of bis(tributyltin)oxide on the synthesis and secretion of zymogen granules in the rat exocrine pancreas. *Arch. Histol. Cytol.* 1994, 57(3), 201-212.
  23. *Harazono A., Ema M.*: Suppression of decidual cell response induced by tributyltin chloride in pseudopregnant rats: a cause early embryonic loss. *Arch. Toxicol.* 2000, 74, 632-637.
  24. *Harazono A., Ema M., Ogawa Y.*: Evaluation of early embryonic loss induced by tributyltin chloride in rats: phase- and dose-dependent antifertility effects. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1998, 34, 94-99.
  25. *Horáč V., Demčík K.*: Group poisoning in spraying of field cultures with Breston-60 triphenyltin acetate. *Prac. Lék.* 1970, 22, 61-66.
  26. *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), 283-295.
  27. *Kergosien D.H., Rice C.D.*: Macrophage secretory function is enhanced by low doses of tributyltin-oxide (TBTO), but not tributyltin chloride (TBTCl). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1998, 34, 223-228.
  28. *Kim Y.M., Lee J.J., Park S.K., Lim S.C., Hwang B.Y., Lee C.K., Lee M.K.*: Effects of tributyltin acetate on dopamine biosynthesis and L-DOPA-induced cytotoxicity in PC12 cells. *Arch. Pharm. Res.* 2007, 30(7), 858-865.
  29. *Kimbrough R.D.*: Toxicity and health effects of selected organotin compounds: A review. *Environ. Health Perspect.* 1976, 14, 51-56.
  30. *Kimmel E.C., Fish R.H., Casida J.E.*: Bioorganotin chemistry. Metabolism of organotin compounds in microsomal monooxygenase system and in mammals. *J. Agric. Food Chem.* 1977, 25, 1-9.
  31. *Kishta O., Adeeko A., Li D., Luu T., Brawer J.R., Morales C., Hermo L., Robaire B., Hales B.F., Barthelemy J., Cyr D.G., Trasler J.M.*: 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.* 2007, 23, 1-11.
  32. *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.*: Toxicity of bis(tri-n-butyltin)oxide in the rat. I. Short-term effects on general parameters and on the endocrine and lymphoid systems. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984, 75, 363-386.
  33. *Lavastre V., Girard D.*: Tributyltin induces human neutrophil apoptosis and selective degradation of cytoskeletal proteins by caspases. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A*, 2002, 65, 1013-1024.
  34. *Lee J.J., Kim Y.M., Park S.K., Lee M.K.*: Effects of tributyltin chloride on L-DOPA-induced cytotoxicity in PC12 cells. *Arch. Pharm. Res.* 2006, 29(8), 645-650.
  35. *Lewis P.G., Emmett E.A.*: Irritant dermatitis from tri-butyl tin oxide and contact allergy from chlorocresol. *Contact Dermat.* 1987, 17, 129-132.
  36. *Middleton M.C., Pratt I.*: Changes in incorporation of [<sup>3</sup>H]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.* 1978, 71, 305-310.
  37. *Mori Y., Iesato K., Ueda S., Mori T., Iwasaki I., Ohnishi K., Seino Y., Wakashin Y., Wakashin M., Okuda K.*: Renal tubular disturbances induced by tributyl-tin oxide in guinea pigs: a secondary Fanconi syndrome. *Clin Nephrol.* 1984, 21(2), 118-125.
  38. NCI: National Cancer Institute-TR-183, Bioassay of dibutyltin diacetate for possible carcinogenicity. Carcinogenesis testing program, DHEW Publ. 79-1739, Washington, D.C., 1979. Cyt. za 7.
  39. *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.*: Results of *in vivo* and *in vitro* studies for assessing prenatal toxicity. *Environ. Health Perspect.* 1986, 70, 89-103.
  40. *Ohhira S., Matsui H.*: Comparative study of the metabolism of triphenyltin in hamsters and rats after a single oral treatment with triphenyltin chloride. *Toxicol. Lett.* 1996, 85, 3-8.
  41. *Ohhira S., Watanabe M., Matsui H.*: Metabolism of tributyltin and triphenyltin by rat, hamster and human hepatic microsomes. *Arch. Toxicol.* 2003, 77, 138-144.
  42. *Omura M., Ogata R., Kubo K., Shimasaki Y., Aou S., Oshima Y., Tanaka A., Hirata M., Makita Y., Inoue N.*: Two-generation reproductive toxicity study of tributyltin chloride in male rats. *Toxicol. Sci.* 2001, 64, 224-232.
  43. *Omura M., Shimasaki Y., Oshima Y., Nakayama K., Kubo K., Aou S., Ogata R., Hirata M., Inoue N.*: Distribution of tributyltin, dibutyltin and monobutyltin in the liver, brain



- and fat of rats: two-generation toxicity study of tributyltin chloride. *Environ. Sci.* 2004, 11(2), 123-132.
44. Pelikan Z.: Effects of bis(tri-n-butyltin)oxide on the eyes of rabbits. *Br. J. Ind. Med.* 1969, 26, 165-170.
45. Pelikan Z., Cerny E.: The toxic effects of tri-n-butyltin compounds on white mice. *Arch. Toxicol.*, 1968, 23, 283-292.
46. Pieters R.H.H., Kampinga J., Bol-Schoenmakers M., Lam B.W., Penninks A.A., Seinen W.: Organotin-induced thymus atrophy concerns OX-44<sup>+</sup> immature thymocytes. *Thymus* 1989, 14, 79-88.
47. Raffray M., Cohen G.M.: Thymocyte apoptosis as a mechanism for tributyltin-induced thymic atrophy *in vivo*. *Arch. Toxicol.* 1993, 67, 231-236.
48. Rosenberg D.W., Drummond G.S.: Direct *in vitro* effects of bis(tri-n-butyltin)oxide on hepatic cytochrome P-450. *Biochem. Pharmacol.* 1983, 32(24), 3823-3829.
49. Schweinfurth H.: Toxicology of tributyltin compounds. *Tin Uses* 1985, 143, 9-12. *Cyt. za* 15.
50. Shelton D., Urch B., Tarlo S.M.: Occupational asthma induced by a carpet fungicide – tributyltin oxide. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992, 90(2), 274-275.
51. Smialowicz R.J., Riddle M.M., Rogers R.R., Luebke R.W., Copeland C.B.: Immunotoxicity of tributyltin oxide in rats exposed as adults or pre-wean-lings. *Toxicology* 1989, 57, 97-111.
52. Smialowicz R.J., Riddle M.M., Rogers R.R., Luebke R.W., Copeland C.B., Ernst G.G.: Immune alterations in rats following subacute exposure to tributyltin oxide. *Toxicology* 1990, 64, 169-178.
53. Snoeij N.J., Penninks A.H., Seinen W.: Dibutyltin and tributyltin compounds induce thymus atrophy in rats due to a selective action on thymic lymphoblasts. *Int. J. Immunopharmacol.* 1988, 10(7), 891-899.
54. Stockdale M., Dawson A.P., Selwyn M.J.: Effects of trialkyltin and triphenyltin compounds on mitochondrial respiration. *Eur. J. Biochem.* 1970, 15, 342-345.
55. Stoner H.B.: Toxicity of triphenyltin. *Br. J. Ind. Med.* 1966, 23, 222-229. *Cyt. za* 7.
56. Truhaut R., Chauvel Y., Anger J.P., Phu Lich N., van den Driessche J., Guesnier L.R., Morin N.: Contribution à l'étude toxicologique et pharmacologique de l'oxide de tributylétain (OTBE). *Eur. J. Toxicol.* 1976, 9, 31-40. *Cyt. za* 15.
57. Tryphonas H., Cooke G., Caldwell D., Bondy G., Parenteau M., Hayward S., Pulido O.: 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.* 2004, 42, 221-235.
58. Tsunoda M., Aizawa Y., Konno N., Kimura K., Sugita-Konishi Y.: Subacute administration of tributyltin chloride modulates neurotransmitters and their metabolites in discrete brain regions of maternal mice and their F1 offspring. *Toxicol. Ind. Health* 2006, 22, 15-25.
59. Tsunoda M., Konno N., Nakano K., Liu Y.: Altered metabolism of dopamine in the midbrain of mice treated with tributyltin chloride via subacute oral exposure. *Environ. Sci.* 2004, 11(4), 209-219.
60. Ueno S., Susa N., Furukawa Y., Sugiyama M.: Comparison of hepatotoxicity caused by mono-, di- and tributyltin compounds in mice. *Arch. Toxicol.* 1994, 69, 30-34.
61. Ueno S., Susa N., Furukawa Y., Sugiyama M.: Role of cytochrome P450 in hepatotoxicity induced by di- and tributyltin compounds in mice. *Arch. Toxicol.* 1995, 69, 655-658.
62. van Loveren H., Krajnc E.I., Rombout P.J.A., Blommaert F.A., Vos J.G.: Effects of ozone, hexachlorobenzene, and bis(tri-n-butyltin)oxide on Natural Killer activity in the rat lung. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1990, 102, 21-33.
63. Verdier F., Virat M., Schweinfurth H., Descotes J.: Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin) oxide in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health* 1991, 32, 307-317.
64. Wester P.W., Krajnc E.I., van Leeuwen F.X.R., Loeber J.G., van der Heijden C.A., Vaessen H.A.M.G.: Chronic toxicity and carcinogenicity of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO) in the rat. *Food Chem. Toxicol.* 1990, 28(3), 179-196.
65. Yamada H., Sasaki Y.F.: Organotins are co-clastogens in a whole mammalian system. *Mutat. Res.* 1993, 301, 195-200.
66. Yamamoto O., Doi Y., Kudo H., Yoshizuka M., Fujimoto S.: Sweat gland toxicity induced by bis (tributyltin) oxide: an ultrastructural and X-ray microanalysis study. *Arch. Toxicol.* 2000, 74, 627-631.
67. Yoshizuka M., Haramaki N., Yokoyama M., Hara K., Kawahara A., Umezū Y., Araki H., Mori N., Fujimoto S.: Corneal edema induced by bis (tributyltin) oxide. *Arch. Toxicol.* 1991, 65, 651-655.
68. Yu W.J., Lee B.J., Nam S.Y., Kim Y.C., Lee Y.S., Yun Y.W.: Spermatogenic disorders in adult rats exposed to tributyltin chloride during puberty. *J. Vet. Med. Sci.* 2003, 65(12), 1331-1335.
69. Yu W.J., Nam S.Y., Kim Y.C., Lee B.J., Yun Y.W.: Effects of tributyltin chloride on the reproductive system in pubertal male rats. *J. Vet. Sci.* 2003, 4(1), 29-34.

Otrzymano: 06.10.2008

Zaakceptowano do druku: 10.12.2008

