

Ortokrzemian tetraetylu

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Ethyl silicate

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr hab. n. med. prof. nadzw. ANNA KILANOWICZ
e-mail: anna.kilanowicz@umed.lodz.pl
dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK
e-mail: malgorzata.skrzypinska-gawrysiak@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. Muszyńskiego 1

NDS	44 mg/m ³
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 30.06.2015 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 15.03.2016 r.

Słowa kluczowe: ortokrzemian tetraetylu, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: tetraethylsilicate, toxicity, occupational exposure, MAC.

Streszczenie

Ortokrzemian tetraetylu jest bezbarwną cieczą o słabo wyczuwalnym zapachu. Związek ten znalazł zastosowanie w różnych gałęziach przemysłu, np.: farb i lakierów, w przemyśle chemicznym

(w chemii powłok mających także kontakt z żywnością), farmaceutycznym oraz nanotechnologii i przemyśle półprzewodników. Stosowany jest także jako preparat utwardzający (wzmacniający):

¹ Wartość NDS ortokrzemianu tetraetylu została w dniu 15.03.2016 r. przyjęta podczas 82. posiedzenia Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i została przedłożona ministrowi właściwemu do spraw pracy (wniosek nr 98) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Naukowego Centrum Badań i Rozwoju.

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

kamień naturalny, terakotę, stiuk, freski i glinę, a także jest wykorzystywany przy produkcji cegieł oraz wodoodpornych i kwasoodpornych zapraw murarskich i cementu. W Polsce w 2007, 2010 oraz w 2013 r. nie zgłaszano – zgodnie z informacją Państwowej Inspekcji Sanitarnej – pracowników zatrudnionych na stanowiskach pracy, gdzie występowało przekroczenie obowiązującej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS = 80 mg/m³) dla ortokrzemianu tetraetylu.

Ortokrzemian tetraetylu dobrze się wchłania: przez drogi oddechowe, z przewodu pokarmowego i słabo przez skórę. U pracowników narażonych na ortokrzemian tetraetylu związek ten wykazywał działanie drażniące na oczy i błonę śluzową nosa. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących przewlekłego działania ortokrzemianu tetraetylu na ludzi.

Ostra toksyczność ortokrzemianu tetraetylu u zwierząt doświadczalnych wyrażona medianami dawek letalnych jest stosunkowo mała. Związek wykazuje łagodne działanie drażniące na oczy królika, nie działa drażniąco na skórę i nie wykazuje działania uczulającego. Nie ma danych dotyczących toksyczności przewlekłej ortokrzemianu tetraetylu. Na podstawie wyników badań krótkoterminowych i podprzewlekłych na myszach i szczurach narażonych na ortokrzemian tetraetylu inhalacyjnie oraz po podaniu innymi drogami wykazano, oprócz zmian martwiczych w nabłonku węchowym jamy nosowej (u myszy), także zmiany w wątrobie (u szczurów) oraz w nerkach, które obejmowały zmiany martwicze i śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych. W przypadku krótkoterminowego narażenia na ortokrzemian tetraetylu o dużych stężeniach u szczurów obserwowano również działanie toksyczne związku na płuca.

Ortokrzemian tetraetylu nie wykazywał działania mutagennego w testach Ames. Na podstawie licznych danych wykazano, że związek nie działał na rozrodczość i nie powodował toksyczności rozwojowej. Ortokrzemian tetraetylu nie jest klasyfikowany przez IARC pod względem działania rakotwórczego.

Z przedstawionych w dokumentacji danych wynika, że u ludzi głównym skutkiem działania tok-

sycznego ortokrzemianu tetraetylu o dużych stężeniach (powyżej 2000 mg/m³) było działanie drażniące na oczy i błonę śluzową nosa, natomiast w przypadku zwierząt doświadczalnych – działanie nefrotoksyczne oraz uszkodzenie nabłonka węchowego jamy nosowej.

Za podstawę obliczenia wartości NDS ortokrzemianu tetraetylu przyjęto jego działanie nefrotoksyczne. W celu wyznaczenia wartości NOAEL przyjęto wyniki z dwóch niezależnych doświadczeń inhalacyjnych na myszach. Narażanie myszy na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu 430 mg/m³ (50 ppm) przez 90 dni lub przez 2 i 4 tygodnie nie spowodowało działania nefrotoksycznego. Związek o większych stężeniach działał na nerki – ortokrzemian tetraetylu o stężeniu 760 mg/m³ (88 ppm) spowodował istotne zmniejszenie masy nerek, a o stężeniu 865 mg/m³ (100 ppm) spowodował u 20% zwierząt śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych. Autorzy dokumentacji zaproponowali przyjęcie stężenia wynoszącego 430 mg/m³ za wartość NOAEC ortokrzemianu tetraetylu dla skutków nefrotoksycznych obserwowanych u myszy. Po przyjęciu odpowiednich współczynników niepewności o łącznej wartości 8, wyliczona wartość NDS ortokrzemianu tetraetylu wynosi 54 mg/m³.

Biorąc pod uwagę, że w 2008 r. w SCOEL przyjęto stężenie 44 mg/m³ ortokrzemianu tetraetylu za narażenie 8-godzinne TWA, a także wychodząc z tych samych skutków (nefrotoksyczność) oraz wartości NOAEC przyjętej na podstawie tych samych doświadczeń, zaproponowano przyjęcie stężenia 44 mg/m³ związku za wartość NDS ortokrzemianu tetraetylu. Substancja znajduje się w dyrektywie ustalającej IV wykaz wskaźnikowych wartości narażenia zawodowego bez ustalenia wartości krótkoterminowej STEL.

Zaproponowana wartość NDS dla ortokrzemianu tetraetylu powinna zabezpieczyć pracowników przed działaniem układowym oraz potencjalnym działaniem drażniącym związku. Nie znaleziono podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) ortokrzemianu tetraetylu.

Summary

Ethyl silicate is a colorless liquid with a slightly perceptible odor. This compound finds numerous applications in many industrial branches, e.g., paint and lacquer, chemical (in chemical coatings which has a contact with food), pharmaceutical, semiconductor and in nanotechnology. It is also

used as an agent to harden natural stone, terracotta, artificial marble, frescoes and clay and in production of waterproof and acidproof mortar and cements.

According to the State Sanitary Inspection data, in Poland in 2007, 2010 and 2013, there were no workers

exposed to ethyl silicate at levels exceeding maximum allowable concentration (MAC) of 80 mg/m³. Ethyl silicate is well absorbed via respiratory and alimentary tracts, but its absorption through the skin is rather poor. In workers exposed to ethyl silicate, irritating properties to eye and nasal mucosa have been observed. Data on chronic ethyl silicate effects in humans are not available in the literature. In laboratory animals, ethyl silicate acute toxicity expressed in median lethal doses is relatively low. Ethyl silicate shows a mild irritating effect on rabbit's eyes, it does not cause dermal irritation or allergic effects. There are no data on ethyl silicate chronic toxicity. Short-term and subchronic studies performed on mice and rats exposed to ethyl silicate through inhalation and after its administration in other ways showed except for necrotic lesions in the olfactory epithelium of nasal cavity (in mice), changes in the liver (in rats) and kidneys. The latter comprised interstitial inflammation and necrotic lesions in renal tubules. Short-term exposure of rats to high ethyl silicate concentrations induced its toxic effect also on lungs.

Ethyl silicate mutagenic effect has not been revealed in Ames tests. On the basis of few data, it has been proved that this compound did not cause reproductive and developmental toxicity. This compound has not been categorized by the International Agency for Research on Cancer (IARC) with respect to its potential carcinogenic risk. The presented evidence shows that the major toxic effect of ethyl silicate at high concentrations (over 2000 mg/m³) is eye and nasal mucosa irritation in humans, whereas the nephrotoxic effect and damage to the olfactory epithelium of nasal cavity are

observed in laboratory animals.

On the basis of the nephrotoxic effect of ethyl silicate, its maximum allowable concentration (MAC) was calculated. The results of two independent inhalation experiments in mice were used to determine NOAEL value. Inhalation exposure of mice to ethyl silicate at concentration of 430 mg/m³ (50 ppm) for 90 days or 2 and 4 weeks did not cause nephrotoxic effects. This compound at higher concentrations caused nephrotoxicity. Exposure to concentration of 760 mg/m³ (88 ppm) caused significant decrease in kidney weight, and after exposure to concentration of 865 mg/m³ (100 ppm) in 20% of animals interstitial inflammation of kidney tubules have been observed. The authors of the documentation proposed to adopt a concentration of 430 mg/m³ as NOAEC value of ethyl silicate for the nephrotoxic effects observed in mice. After adopting relevant uncertainty coefficients (total value, 8) the calculated MAC value for ethyl silicate is 54 mg/m³.

Taking into consideration the fact that in 2008 SCOEL proposed a concentration of 44 mg/m³ as 8-h TWA for ethyl silicate, which was based on the same effects (nephrotoxicity) and NOAEC value adopted from the same experiments, it was proposed to assume a concentration of 44 mg/m³ as MAC value of ethyl silicate. This substance is included in the directive establishing the IV list of indicative occupational exposure limit values without establishing a short-term STEL value.

The proposed MAC value for ethyl silicate should protect workers against systemic effect and potential irritating effect. There are no reasons for adopting STEL and BEI values for this compound.

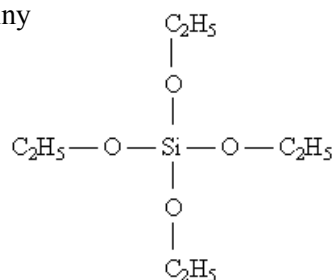
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka ortokrzemianu tetraetylu:

– wzór sumaryczny (C₂H₅O)₄Si

– wzór strukturalny



– nazwa CAS	ethyl silicate
– numer CAS	78-10-4
– numer RTECS	VV9450000
– numer WE	201-083-8
– numer indeksowy	014-005-00-0
– synonimy:	silicic acid tetraethyl ester; tetraethoxysilane; tetraethyl orthosilicate; ethyl orthosilicate; ethyl silicate; krzemian etylu; tetraetoksylian; TEOS.

Zharmonizowaną klasyfikację ortokrzemianu tetraetylu oraz oznakowanie wg tabeli 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowa-

nia i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzającej zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Tetraethyl silicate Ethyl silicate	Flam. Liq. 3 Acute Tox. 4*	H226 H332 H319 H335	GHS02 GHS07 Wng	H226 H332 H319 H335

Objaśnienia:

Flam. Liq. 3 – substancja ciekła łatwopalna, kategoria zagrożenia 3.

H226 – łatwopalna ciecz i pary.

Acute Tox. 4* – toksyczność ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria zagrożenia 4.

H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.

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

H319 – działa drażniąco na oczy.

STOT SE 3 – działa toksycznie na narządy docelowe po narażeniu jednorazowym, kategoria narażenia 3.

H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

Wng – hasło ostrzegawcze – uwaga.



Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości ortokrzemianu tetraetylu (ACGIH 2001; Committee ... 2004; SCOEL 2008; HSDB 2010):

- wygląd i zapach: bezbarwna, palna ciecz o charakterystycznym zapachu
- próg zapachu: ok. 735 mg/m³ (85 ppm – SCOEL 2008); ok. 147 mg/m³ (17 ppm – ACGIH 2001); ok. 35 ÷ 61 mg/m³

(4 ÷ 7 ppm – Ruth 1986)

- temperatura wrzenia 165,5 ÷ 168 °C
- temperatura topnienia -77 ÷ -85 °C
- temperatura zapłonu: 51,7 °C (metoda tygła otwartego); 37,2 °C (metoda tygła zamkniętego)
- masa cząsteczkowa 208,3
- gęstość względna 0,933 w temp. 20 °C (woda = 1)
- prężność par 0,14 ÷ 0,3 kPa w temp. 20 °C
- gęstość par 7,22 (powietrze = 1)

– granice stężeń wybuchowych w powietrzu:	1,3% – dolna; 23% – górna
– log P_{ow}	0,04
– rozpuszczalność:	w wodzie – praktycznie nierozpuszczalny; hydrolizuje do kwasu krzemowego i etanolu (Committee ... 2004); miesza się z alkoholem
– współczynniki przeliczeniowe w temp. 25 °C, 101,3 kPa (ACGIH 2001):	1 ppm \approx 8,5 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ \approx 0,118 ppm
– współczynniki przeliczeniowe w temp. 20 °C, 101,3 kPa:	1 ppm \approx 8,66 mg/m ³ (SCOEL 2008); 1 ppm \approx 8,7 mg/m ³ (Committee ... 2004).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Na skalę przemysłową ortokrzemian tetraetylu otrzymuje się w reakcji tetrachlorosilanu (SiCl₄) z alkoholem etylowym w obecności substancji neutralizującej, powstający w tej reakcji chlorowódz (aminy i etanolan sodowy). Otrzymany w tej reakcji produkt oddestylowuje się z mieszaniny reakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem (HSDB 2010).

Dane o wielkości produkcji ortokrzemianu tetraetylu są nieliczne. Według US EPA w 2006 r. w USA produkcję szacowano na około 230

do 450 t (HSDB 2010). SIDS (2008) podaje wielkości produkcji w 2005 r.: Ameryka Północna – około 380 t, Europa – około 2950 t, Japonia – około 400 t. Natomiast ECHA (2015, on line) podaje zarejestrowaną produkcję w Europie około od 1000 do 10 000 t.

Ortokrzemian tetraetylu znalazł zastosowanie jako związek utwardzający (wzmacniający) przy produkcji cegieł, a także do wzmacniania i konsolidacji zniszczonego przez czynniki atmosferyczne kamienia naturalnego, szczególnie piaskowca, jak również: terakoty, stiuku, fresków i gliny. Stosowany jest także do produkcji wodoodpornych i kwasoodpornych zapraw murarskich oraz mieszanek cementowych, termoodpornych farb i lakierów (ACGIH 2001; HSDB 2010).

Ortokrzemian tetraetylu stanowi produkt wyjściowy do otrzymywania zol-żeli, które są powszechnie stosowane, m.in. w chemii klinicznej i analitycznej, w medycynie i przemyśle farmaceutycznym, np. jako nośniki farmaceutyków oraz w nanotechnologii (SIDS ... 2008).

Ortokrzemian tetraetylu jest stosowany ponadto jako: prekursor ditlenku krzemu w przemyśle półprzewodników, substrat do produkcji aerożelu stosowanego w przemyśle lotniczym i kosmicznym, materiał do sieciowania polimerów silikonowych, półprodukt w syntezach chemicznych, a także do produkcji elastomerów silikonowych, w chemii powłok (także mających kontakt z żywnością), (SIDS ... 2008; Nakashima i in. 1998; Lioni i in. 2014).

Zgodnie z informacją Państwowej Inspekcji Sanitarnej (PIS) w Polsce w: 2007, 2010 oraz w 2013 r. nie było zgłoszeń pracowników zatrudnionych na takich stanowiskach pracy, na których występowało przekroczenie wartości NDS, tj. 80 mg/m³ dla ortokrzemianu tetraetylu. W latach 2013-2014 w Polsce nie było pracowników narażonych na ortokrzemian tetraetylu o stężeniach przekraczających 0,1 wartości obowiązującego NDS, tj. 8 mg/m³ (GIS 2015).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne.

Zatrucia ostre u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie jest bardzo niewiele danych dotyczących toksyczności ostrej ortokrzemianu tetraetylu u ludzi.

U ochotników narażonych inhalacyjnie na ortokrzemian tetraetylu (brak danych dotyczących czasu narażenia, prawdopodobnie krótki czas) obserwowano jego działanie drażniące na błony śluzowe oczu i nosa o różnym stopniu nasilenia, w zależności od wielkości stężenia związku. Stężenie ortokrzemianu tetraetylu wynoszące około 735 mg/m^3 (85 ppm) było już wyraźnie wyczuwalne, ale nie powodowało działania drażniącego. Najmniejsze stężenie związku, po którym obserwowano jego działanie drażniące na oczy i błonę śluzową nosa, wynosiło około 2165 mg/m^3 (250 ppm). Piekący ból oczu z lekkim łzawieniem i wydzieliną z nosa obserwowano po narażeniu na związek o stężeniu około 6060 mg/m^3 (700 ppm), natomiast narażenie na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu około $10\,390 \text{ mg/m}^3$ (1200 ppm) powodowało nasilenie tych objawów, którym towarzyszyło także

bardzo intensywne łzawienie. Największe stężenie ortokrzemianu tetraetylu opisane w piśmiennictwie, na które byli narażeni ochotnicy, wynosiło około $225\,980 \text{ mg/m}^3$ (3000 ppm). U narażonych osób obserwowano objawy bardzo silnego działania drażniącego związku na oczy i błonę śluzową nosa. Autorzy tego badania stwierdzili, że narażenie na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu około 6060 mg/m^3 (700 ppm) nie było tolerowane przez ochotników dłużej niż przez 30 min (Smyth, Seaton 1940).

Obserwacje kliniczne.

Zatrucia przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat zatruc przewlekłych ortokrzemianem tetraetylu u ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat wyników badań epidemiologicznych narażenia na ortokrzemian tetraetylu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości dawek letalnych ortokrzemianu tetraetylu dla różnych gatunków zwierząt przedstawiono w tabeli 2. Wartości median dawek letalnych dla szczurów w zależności od drogi narażenia są zróżnicowane i wynoszą 6270 mg/kg mc. po podaniu dożołądkowym oraz $15\,910 \text{ mg/m}^3$ po narażeniu inhalacyjnym. Natomiast dla myszy wartość LC_{50} wynosi powyżej 8475 mg/m^3 . Zgodnie z kryteriami ostrej toksyczności ortokrzemian tetraetylu można zaliczyć do grupy związków poza klasyfikacją.

Narażenie inhalacyjne szczurów na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu około $21\,650 \text{ mg/m}^3$ (2500 ppm) przez 4 h spowodowało padnięcie 4/6 zwierząt w ciągu 14 dni obserwacji (Smyth i in. 1949).

Z doświadczenia przeprowadzonego przez Rowe i in. (1948) na szczurach Wistar narażanych inhalacyjnie na ortokrzemian tetraetylu o stężeniach w zakresie około $8220 \div 34\,640 \text{ mg/m}^3$ ($949 \div 4000$ ppm) wynika, że najmniejsze stężenie, po którym po 8 h narażenia obserwowano padnięcie praktycznie wszystkich zwierząt (4/5), wynosiło około 8220 mg/m^3

(949 ppm). Do objawów poprzedzających padnięcia zwierząt, bez względu na wielkość stężenia związku, zaliczono: podrażnienie oczu i błony śluzowej nosa, zaburzenia koordynacji

ruchowej, drżenia mięśniowe, obfite ślinienie oraz utrata przytomności połączona z niewydolnością oddechową.

Tabela 2.

Wartości dawek i stężeń letalnych ortokrzemianu tetraetylu dla zwierząt doświadczalnych (RTECS 2013; ChemIDplus 2015; Rowe i in. 1948; Nakashima 1994)

Gatunek zwierząt	Droga podania			
	dożołądkowa dawka letalna, mg/kg mc.	dootrzewnowa dawka letalna, mg/kg mc.	na skórę dawka letalna, mg/kg mc.	inhalacyjna stężenie letalne, mg/m ³
Szczur	6270 (LD ₅₀) 2800 (LDL ₀)			8660/4 h (LCL ₀) 15910 (LC ₅₀) 34640 (LCL ₁₀₀)
Mysz		500 (LD ₅₀) 830 (LDL ₀)		1000/2 h (LCL ₀) > 8475 (LC ₅₀)
Królik Świnka morska			5880 (LD ₅₀)	6060/6 h (LCL ₀)

Objaśnienia:

LCL₀ – najmniejsze stężenie letalne.

LDL₀ – najmniejsza dawka letalna.

LCL₁₀₀ – stężenie powodujące 100-procentową śmiertelność.

LD₅₀ – mediana dawki letalnej.

LC₅₀ – mediana stężenia letalnego.

Podobne objawy obserwowano u świnek morskich, narażanych inhalacyjnie na ortokrzemian tetraetylu o stężeniach około 6060 ÷ 26 590 mg/m³ (700 ÷ 3070 ppm). Najmniejsze stężenie wynoszące około 3420 mg/m³ (395 ppm), na jakie narażano świnki morskie przez 8 h, nie spowodowało żadnych oznak działania toksycznego związku w czasie 14-dniowej obserwacji (Smyth, Seaton 1940).

U myszy, które padły po 4 i 8 h po narażeniu na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu około 8660 mg/m³ (1000 ppm), obserwowano, oprócz ostrej martwicy kanalików nerkowych i martwicy nabłonka węchowego – ostry zanik śledziony oraz obrzęk płuc i przekrwienie wątroby (Nakashima i in. 1994).

Obserwacje dotyczące nieletalnych (głównie biochemicznych i histopatologicznych) skutków występujących po jednorazowym narażeniu zwierząt na ortokrzemian tetraetylu drogą: inhalacyjną, dożołądkową lub dootrzewnową, przedstawiono szczegółowo w tabeli 3.

Z danych przedstawionych w tabeli 3. wynika, że niezależnie od drogi podania (inhalacyjnej, dożołądkowej czy dootrzewnowej) i badanego gatunku zwierząt (myszy, szczury) jednorazowe narażenie na duże dawki (lub stężenia) ortokrzemianu tetraetylu powodowało u zwierząt uszkodzenie nerek. Częstość występowania i/lub nasilenie zmian w nerkach było zależne od wielkości podanej dawki ortokrzemianu tetraetylu (lub czasu narażenia inhalacyjnego). Obraz uszkodzenia nerek był zależny od czasu obserwacji po zakończeniu narażenia. W krótkim czasie po podaniu (12 ÷ 24 h) obserwowano ostrą martwicę kanalików nerkowych, której towarzyszyło istotne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi. W 3. dniu po narażeniu u zwierząt stwierdzano wczesne stadium śródmiąższowego zapalenia kanalików nerkowych, natomiast w dalszym czasie obserwacji (2 tygodnie) dominującym obrazem uszkodzenia nerek było śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych oraz atrofia nerek.

Innym skutkiem działania ortokrzemianu tetraetylu, obserwowanym po narażeniu inhalacyjnym myszy, było działanie na błonę śluzową nosa, prowadzące do martwicy i metaplazji nabłonka węchowego. Zmiany te były obserwowane po 2 tygodniach od narażenia myszy, a ich częstość i/lub nasilenie były zależne od czasu narażenia inhalacyjnego.

Tabela 3.
Nieletalne skutki po ostrym (jednorazowym) narażeniu zwierząt na ortokrzemian tetraetylu

Gatunek zwierząt, płeć, liczba zwierząt w grupie	Dawka, mg/kg mc. lub stężenie, mg/m ³ (ppm)	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Myszy ICR, samce, 10/grupę	ok. 8660 mg/m ³ (1000) przez: 1, 2, 4 lub 8 h; sekcje po 2 tyg. od narażenia	<p>1 h: brak padnięć, brak zmian masy ciała; śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych u 7/10; brak zmian hematologicznych i biochemicznych</p> <p>2 h: 1 mysz padła po 5. dniu narażenia; zmniejszenie przyrostu masy ciała; śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych u 7/9; wysięk w jamie nosowej, zawierający komórki zapalne i martwe komórki nabłonkowe u 2/9; komórki kuboidalne w nabłonku węchowym u 6/9; brak zmian hematologicznych i biochemicznych</p> <p>4 h: 1 mysz padła po 1. dniu narażenia (ostra martwica kanalików nerkowych, ostry zanik śledziony, martwica nabłonka węchowego); zmniejszenie przyrostu masy ciała; śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych u 7/9; wysięk w jamie nosowej, zawierający komórki zapalne i martwe komórki nabłonkowe u 5/9; komórki kuboidalne w nabłonku węchowym u 9/9; metaplazja nabłonka węchowego u 3/9; brak zmian hematologicznych i biochemicznych</p> <p>8 h: 6 myszy padło w ciągu 3 dni po narażeniu (ostra martwica kanalików nerkowych, ostry zanik śledziony, martwica nabłonka węchowego); zmniejszenie przyrostu masy ciała; śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych u 4/4; wysięk w jamie nosowej, zawierający komórki zapalne i martwe komórki nabłonkowe u 3/4; komórki kuboidalne w nabłonku węchowym u 4/4; metaplazja nabłonka węchowego u 2/4; wzrost stężenia kreatyniny we krwi; brak zmian hematologicznych</p>	<i>Nakashima</i> i in. 1994; 1998

cd. tab. 3

Gatunek zwierząt, płeć, liczba zwierząt w grupie	Dawka, mg/kg mc. lub stężenie, mg/m ³ (ppm)	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczyry F344, samce i samice, 5/płeć/grupę	<i>per os</i> 111 mg ^a , 223 mg ^a , 333 mg ^a	brak padnięć; zależne od dawki zmniejszenie masy ciała; zmiany histopatologiczne: – nerki: ostra martwica kanalików nerkowych, akumulacja krzemianów, martwicze zapalenie brodawki nerkowej – miedniczki nerkowe i pęcherz moczowy: przerost nabłonka dróg moczowych, ogniskowa erozja błony śluzowej, obrzęk i stan zapalny – akumulacja krzemianów w gruczołach żołądka, warstwie mięśniowej przedżołądka i części gruczołowej żołądka; częstość występowania i nasilenie zmian zależne od dawki	Okamura i in. 1992
Myszy ICR, 29 samców	1670 mg/kg mc. <i>i.p.</i> sekcje po 24 h	ostra martwica kanalików nerkowych (brak zmian w kłębuszkach); gęste depozyty krzemu nad mikrorzęskami obumarłych komórek nabłonka kanalików nerkowych; znaczna agregacja kryształów hydroksyapatytu, zawierających wapń w cytoplazmie i mitochondriach obumarłych komórek nabłonka kanalików; mielinosomy i kryształy hydroksyapatytu w cytoplazmie żywych komórek nabłonka proksymalnych kanalików krętych	Yamazaki i in. 1992
Myszy ICR, 10 samców	1000 mg/kg mc. <i>i.p.</i> sekcje po 12 h	ostra martwica kanalików nerkowych (ATN) u 4/5; wzrost stężenia azotu moczniowego i kreatyniny w surowicy (zaburzenia funkcjonalne nerek); wzrost aktywności AspAT i AIT w surowicy	Nakashima i in. 1993
Myszy ICR, samce, 40/grupę (grupa kontrolna 20/grupę)	500 mg/kg mc., <i>i.p.</i> sekcja po 12 i 24 h oraz po 3 dniach i 2 tygodniach	12 h: martwica, zwyrodnienie i złuszczenie nabłonka kanalików nerkowych (ATN) u 4/10; duże stężenie azotu moczniowego we krwi u 5/9 (głównie u myszy z poważnym uszkodzeniem kanalików); stężenie krzemu we krwi (Si-B) ok. 130% 24 h: istotny wzrost masy nerek, obrzmienie i bledość nerek; ostra martwica kanalików nerkowych (ATN) u 9/10; istotny wzrost azotu moczniowego we krwi u 7/9; stężenie krzemu we krwi (Si-B) ok. 60%	Nakashima 1994

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt, płeć, liczba zwierząt w grupie	Dawka, mg/kg mc. lub stężenie, mg/m ³ (ppm)	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
	250 mg/kg, <i>i.p.</i> , sekcje po: 12 i 24 h oraz 3 dniach i 2 tygodniach	<p>3 dni: obrzemie i błądź nerek, nieistotny wzrost masy; poszerzenie kanalików nerkowych, spłaszczenie komórek nabłonkowych u 6/6; obecność komórek zapalnych w śródmiaższu kanalików i komórek wielojądrowych w świetle kanalików; wzrost azotu mocznikowego we krwi u 3/6; dalszy spadek stężenia Si-B (do ok. 35%)</p> <p>2 tygodnie: istotne zmniejszenie masy nerek (atrofia); śródmiaższowe zapalenie kanalików nerkowych (TIN) u 4/5</p> <p>12 h: ostra martwica kanalików nerkowych (ATN) u 3/10; wzrost azotu mocznikowego we krwi u 1/8; stężenie krzemu we krwi (Si-B) ok. 65‰</p> <p>24 h: obrzemie i błądź nerek; ostra martwica kanalików nerkowych (ATN) u 8/10; wzrost azotu mocznikowego we krwi u 5/10; stężenie krzemu we krwi (Si-B) ok. 45‰</p> <p>3 dni: obrzemie i błądź nerek, zmiany w nerkach u 6/7; wczesne stadium śródmiaższowego zapalenia kanalików nerkowych (TIN) u 1/7; duże stężenie azotu mocznikowego we krwi u 2/7</p> <p>2 tygodnie: istotne zmniejszenie masy nerek (atrofia); śródmiaższowe zapalenie kanalików nerkowych (TIN) u 5/8</p>	

Objaśnienia:

^a Dawki obliczone wg SCOEL (2008) wynosiły odpowiednio: 1300; 2600 lub 3900 mg/kg mc.

Działanie drażniące

Skóra

Wyniki badania przeprowadzanego zgodnie z wytyczną OECD 404 na 3 albinotycznych królikach, którym na skórę podano jednorazowo 0,5 ml ortokrzemianu tetraetylu na 4 h, wykazały jedynie niewielką reakcję skóry (obrzęk i zaczerwienienie) ocenianą po 24 i 72 h od podania. Średni wskaźnik podrażnienia w tym czasie wy-

nosił 2,22 dla obrzku i 2,33 dla zaczerwienienia. Na podstawie wyników przeprowadzonego badania można stwierdzić, że ortokrzemian tetraetylu nie wykazuje działania drażniącego na skórę (SIDS ... 2008).

Oczy

W standardowych testach, którym poddawano króliki, nie zaobserwowano działania drażniącego ortokrzemianu tetraetylu na oko.

Aplikacja do oka królika 0,2 ml ortokrzemianu tetraetylu spowodowała poważne podrażnienie spojówki, które ustępowało po 24 h od wkroplenia. Nie stwierdzono uszkodzenia rogówki (Rowe i in. 1948).

W innym doświadczeniu po podaniu królikom 0,5 ml ortokrzemianu tetraetylu do oka średni wskaźnik podrażnienia wynosił 1 (w skali $1 \div 10$), (Smyth i in. 1949). W standardowym teście działania drażniącego, prowadzonego zgodnie z wytyczną OECD 405, do worka spojówkowego 3 królików podano 0,1 ml nierozcieńczonego ortokrzemianu tetraetylu. Po 72 h po aplikacji nie stwierdzono działania drażniącego związku (SIDS ... 2008).

Ortokrzemian tetraetylu wykazywał natomiast działanie drażniące na oczy w trakcie narażenia inhalacyjnego zwierząt na związek o dużym stężeniu. Działanie drażniące na oczy obserwowano u szczurów SPF1 narażanych na ortokrzemian tetraetylu o stężeniach około $8220 \div 34640 \text{ mg/m}^3$ ($949 \div 4000 \text{ ppm}$) przez $1 \div 8 \text{ h}$ (Rowe i in. 1948) oraz u świnek morskich, narażanych na ortokrzemian tetraetylu o stężeniach około $9660 \div 26\,590 \text{ mg/m}^3$ ($1115 \div 3070 \text{ ppm}$) przez $30 \text{ min} \div 8 \text{ h}$ (Smyth, Seaton 1940).

Działanie uczulające

Na podstawie wyników testu Buehlera przeprowadzonego na świnkach morskich, zgodnie z wytyczną OECD 406, nie wykazano działania uczulającego ortokrzemianu tetraetylu (SIDS ... 2008).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W tabeli 4. przedstawiono wyniki badań toksyczności podprzewlekłej ortokrzemianu tetraetylu dla różnych gatunków zwierząt doświadczalnych po narażeniu drogą inhalacyjną, a w tabeli 5. po podaniu badanego związku w pa-szy. W dostępnym piśmiennictwie nie ma da-

nych dotyczących toksyczności przewlekłej ortokrzemianu tetraetylu.

Narażenie inhalacyjne

Skutki powtarzanego oraz podprzewlekłego narażenia inhalacyjnego na ortokrzemian tetraetylu występujące u różnych gatunków zwierząt przedstawiono w tabeli 4.

Jak wynika z przedstawionych w tabeli 4. wyników badań, powtarzane lub podprzewlekłe narażenie inhalacyjne szczurów i myszy na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu 865 mg/m^3 (100 ppm) i większym powodowało głównie skutki nefrotoksyczne, obejmujące najczęściej zmiany zwyrodnieniowe kanalików nerkowych oraz śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych. Zmiany te były obserwowane także po 2 tygodniach od zakończenia narażenia. Podprzewlekłe narażenie myszy i szczurów (90 dni) na ortokrzemian tetraetylu o stężeniach mniejszych ($200 \div 760 \text{ mg/m}^3$; $23 \div 88 \text{ ppm}$) jedynie u myszy spowodowało istotne zmniejszenie względnej masy nerek po narażeniu na związek o stężeniu 760 mg/m^3 (88 ppm).

Do innych objawów działania toksycznego ortokrzemianu tetraetylu, obserwowanych tylko u szczurów, należały: uszkodzenie lub podrażnienie płuc po narażeniu na związek o stężeniu 2050 mg/m^3 (237 ppm) i większym oraz niewielkiego stopnia zmiany miąższu wątroby po narażeniu na związek o stężeniu 3460 mg/m^3 (400 ppm) i większym. Natomiast u myszy narażanych na ortokrzemian tetraetylu o stężeniach 430 mg/m^3 (50 ppm) i większych obserwowano zmiany martwicze i zwyrodnieniowe śluzówki nosa, utrzymujące się nadal po 2 tygodniach od zakończenia narażenia.

W 90-dniowych doświadczeniach inhalacyjnych na królikach i świnkach morskich, w których stężenia ortokrzemianu tetraetylu wynosiły: 200 ; 430 lub 760 mg/m^3 , nie wykazano żadnych skutków działania toksycznego związku.

Tabela 4.
Skutki powtarzanego oraz podprzewlekłego narażenia zwierząt na ortokrzemian tetraetylu po narażeniu drogą inhalacyjną

Gatunek zwierząt, płeć, liczba zwierząt w grupie	Czas i sposób narażenia	Stężenie, mg/m ³ , (ppm)	Objawy działania toksycznego	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, samce, 2/grupę	7 h/dzień, 2 lub 3 dni	ok. 8660 (1000)	zmniejszenie masy ciała; zwiększenie masy nerek; zmiany zwyrodnieniowe kanalików nerkowych; destrukcja miąższu nerek; krwiomocz; łagodny obrzęk śródmiąższowy płuc; nacieczenia leukocytowe; krwawe wybroczyny w pęcherzykach płucnych i oskrzelikach; przyćmienie miąższu wątroby; zmiany ulegały pogłębieniu wraz z czasem narażenia		Rowe i in. 1948
Szczury Wistar, samce, 2 i 5/grupę	7 h/dzień 3 lub 5 dni	ok. 4070 (470)	zmniejszenie masy ciała; znacznego stopnia uszkodzenie nerek; niewielkie podrażnienie płuc; niewielkiego stopnia zmiany miąższu wątroby		
Szczury Wistar, samce, 2/grupę	7 h/dzień, 5 dni/tydz. 4, 8 lub 10 dni	ok. 2225 (257)	po wszystkich czasach narażenia (bezpośrednio po narażeniu): zmniejszenie masy ciała; łagodne do umiarkowanego uszkodzenie nerek i płuc; 10 dni narażenia i 1 tydzień obserwacji: brak zmian masy narządów; znacznego stopnia uszkodzenie nerek 10 dni narażenia i 2 tygodnie obserwacji; zmiany jak po 1. tygodniu obserwacji		
Szczury Wistar, samce, 2 ÷ 10/grupę	7 h/dzień, 5 dni/tydz. 5, 10, 15, 25 lub 30 dni	ok. 1110 (128)	– po wszystkich okresach narażenia: niewielkie do umiarkowanego stopnia uszkodzenie nerek, które nie ulegało pogłębieniu wraz z czasem narażenia – 5 i 10 dni narażenia: wzrost względnej masy wątroby i nerek – 15, 25 i 30 dni narażenia: względna masa narządów wracała do wartości kontrolnych pod koniec narażenia		
Szczury Sherman, samce i samice, 15/grupę	6 tygodni 7 h/dzień 5 dni/tydz.	ok. 3460 (400 ppm)	11/30 padło; zmniejszenie przyrostu masy ciała, wzrost masy wątroby i nerek; zmiany degeneracyjne i przyćmienie miąższowe (<i>cloudy swelling</i>) kanalików nerkowych krętych; bierne przekrwienie i obrzęk wątroby; bierne przekrwienie (<i>congestion</i>) płuc		Pozzani, Carpenter 1951

cd. tab. 4

Gatunek zwierząt, płeć, liczba zwierząt w grupie	Czas i sposób narażenia	Stężenie, mg/m ³ , (ppm)	Objawy działania toksycznego	Uwagi	Piśmiennictwo
Szczury Sherman, samce i samice, 15/grupę	90 dni, 7 h/dzień 5 dni/tydz.	ok. 760 (88) ok. 430 (50) ok. 200 (23)	po wszystkich stężeniach: brak padnięć; brak zmian masy ciała i narządów; bez zmian histopatologicznych związanych z narażeniem		<i>Pozzani, Carpenter</i> 1951
Myszy ICR, samce, 5/grupę	6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lub 4 tygodnie; sekcje po 2 dniach lub 2 tygodniach po narażeniu	ok. 1730 (200)	2 tygodnie: zmniejszenie przyrostu masy ciała w trakcie narażenia – sekcja po 2 dniach po narażeniu: śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych u 4/5; w jamie nosowej wysięk zawierający komórki zapalne i martwe komórki nabłonkowe u 4/5; podśluzówkowe nacieki neutrofilii wielojądrzastych u 5/5; zwyrodnienie szkliskropelkowe (<i>hyaline droplets</i>) śluzówki nosa u 5/5; zmniejszenie stężenia azotu mocznikowego we krwi; zmniejszenie liczby limfocytów; – sekcja po 2 tygodniach od narażenia: śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych u 4/5; zwyrodnienie szkliskropelkowe (<i>hyaline droplets</i>) śluzówki nosa u 5/5; brak zmian biochemicznych i hematologicznych 4 tygodnie: zmniejszenie przyrostu masy ciała w trakcie narażenia, bez powrotu do normy po 2 tyg. obserwacji – sekcja po 2 dniach po narażeniu: śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych u 5/5; w jamie nosowej wysięk zawierający komórki zapalne i martwe komórki nabłonkowe u 3/5; podśluzówkowe nacieki neutrofilii wielojądrzastych u 5/5; zwyrodnienie szkliskropelkowe (<i>hyaline droplets</i>) śluzówki nosa u 5/5; zmniejszenie stężenia hemoglobiny; zmniejszenie liczby limfocytów; wzrost liczby leukocytów segmentowanych i monocytów – sekcja po 2 tygodniach od narażenia: śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych u 4/5; podśluzówkowe nacieki neutrofilii wielojądrzastych w jamie nosowej u 3/5; zwyrodnienie szkliste kropelkowe (<i>hyaline droplets</i>) śluzówki nosa u 5/5; wzrost stężenia kreatyniny we krwi		<i>Nakashima</i> i in. 1994; <i>Nakashima</i> i in. 1998

cd. tab. 4

Gatunek zwierząt, płeć, liczba zwierząt w grupie	Czas i sposób narażenia	Stężenie, mg/m ³ , (ppm)	Objawy działania toksycznego	Uwagi	Piśmiennictwo
Myszy ICR, samce, 10/grupę	6 h/dzień, 5 dni/tydz., 2 lub 4 tygodnie	ok. 865 (100)	2 tygodnie: zmiany zapalne w śluzówce nosa; SIN – podśluzówkowe nacieczenia komórek zapalnych – neutrofile u 10/10; AFP – zmiany obejmujące wysięki w jamie nosowej, zwyrodnienie szklisto-kropelkowe (<i>hyaline droplets</i>) nabłonka węchowego oraz SIN u 10/10; śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych (TIN) u 2/10; brak zmian stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy krwi; zmniejszenie liczby erytrocytów, hematokrytu i limfocytów, wzrost liczby neutrofile		<i>Omae</i> i in. 1995
		ok. 430 (50)	2 tygodnie: zmiany zapalne w śluzówce nosa, mniej nasilone niż po stężeniu większym: SIN – podśluzówkowe nacieczenia komórek zapalnych – neutrofile u 7/10; AFP – zmiany obejmujące wysięki w jamie nosowej, zwyrodnienie szklisto-kropelkowe (<i>hyaline droplets</i>) nabłonka węchowego oraz SIN u 9/10; brak zmian histopatologicznych w nerkach; brak zmian stężeń azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy; zmniejszenie liczby limfocytów, wzrost liczby neutrofile	NOAEL = ok. 430 mg/m ³	
			4 tygodnie: zmiany w śluzówce nosa i nerkach jak po 2 tygodniach; zmniejszenie stężenia hemoglobiny		
			4 tygodnie: zmiany w śluzówce nosa jak po 2 tygodniach, występujące u wszystkich myszy; brak zmian histopatologicznych w nerkach; zmniejszenie liczby erytrocytów; stężenia hemoglobiny i hematokrytu		
Myszy, samce, 13/grupę, samice, 10/grupę	90 dni, 7 h/dzień 5 dni/tydz.	ok. 760 (88)	zmniejszenie względnej masy nerek; brak innych zmian związanych z narażeniem	NOAEL= ok. 430 mg/m ³	<i>Pozzani, Carpenter</i> 1951
		ok. 430 (50)	dla stężeń (430 i 200 mg/m ³) – brak zmian związanych z narażeniem		
		ok. 200 (23)			

cd. tab. 4

Gatunek zwierząt, płeć, liczba zwierząt w grupie	Czas i sposób narażenia	Stężenie, mg/m ³ , (ppm)	Objawy działania toksycznego	Uwagi	Piśmiennictwo
Świnki morskie, samce, 12/grupę	90 dni, 7 h/dzień 5 dni/tydz.	ok. 760 (88) ok. 430 (50) ok. 200 (23)	dla wszystkich stężeń – brak zmian związanych z narażeniem		<i>Pozzani, Carpenter 1951</i>
Króliki New Zealand, płci zwierząt nie podano, 6/grupę	90 dni, 7 h/dzień 5 dni/tydz.	ok. 760 (88) ok. 430 (50) ok. 200 (23)	dla wszystkich stężeń – brak zmian związanych z narażeniem		<i>Carpenter, Pozzani 1951</i>

Droga pokarmowa

(innych gatunków nie badano) po narażeniu na ortokrzemian tetraetylu drogą pokarmową zestawiono w tabeli 5.

Wyniki badań toksyczności dawki powtarzanej oraz toksyczności podprzewlekłej u szczurów

Tabela 5.

Skutki powtarzanego i podprzewlekłego narażenia szczurów na ortokrzemian tetraetylu po podaniu drogą pokarmową

Gatunek zwierząt, płeć, liczba zwierząt w grupie	Czas i sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc. lub stężenie w paszy	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury F344, samce, samice, 5/grupę	2 lub 4 dni	111 mg ^a , 223 mg ^a , 333 mg ^a	111 mg – wszystkie przeżyły; 223 mg – przeżył 1♂ i 1♀, 333 mg – wszystkie padły – zmiany histopatologiczne w nerkach: ostra martwica kanalików nerkowych; akumulacja krzemianów; martwicze zapalenie brodawki nerkowej; – zmiany histopatologiczne w miedniczkach nerkowych i pęcherzu moczowym: przerost nabłonka dróg moczowych; ogniskowa erozja błony śluzowej; obrzęk i stan zapalny – zmiany w żołądku: akumulacja krzemianów w gruczołach żołądka, warstwie mięśniowej przedżołądka i części gruczołowej żołądka; częstość występowania i nasilenie zmian zależne od dawki i czasu narażenia	<i>Okamura i in. 1992</i>

cd. tab. 5

Gatunek zwierząt, płeć, liczba zwierząt w grupie	Czas i sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc. lub stężenie w paszy	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury Spraque-Dawley, samce, samice, 3/grupę	7 dni	1000	2/3 ♂ padły; zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy; ślinotok; wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek u 1/1 ♂ i 2/3 ♀; powiększenie, błądź i nieprawidłowa barwa nerek u 3/3 ♂ i 2/3 ♀; zmniejszenie rozmiaru prostaty i/lub pęcherzyków nasiennych u 3/3 ♂; zmniejszenie rozmiaru macicy i/lub jajników u 1/3 ♀	SEHSC 2002
		600	1/3 ♂ padł; zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy; wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek u 2/2 ♂ i 2/3 ♀; powiększenie nerek u 1/3 ♂ i 2/3 ♀; błądź i nieprawidłowa barwa nerek – u wszystkich zwierząt; zmniejszenie rozmiaru prostaty i/lub pęcherzyków nasiennych u 1/3 ♂; zmniejszenie rozmiaru macicy i/lub jajników u 1/3 ♀	
		200	zmniejszenie przyrostu masy ciała u samców; zmniejszenie spożycia paszy (większe u samców niż u samic); wzrost względnej i bezwzględnej masy nerek, błądź i nieprawidłowa barwa nerek u 1/3 ♂; zmniejszenie rozmiaru prostaty i/lub pęcherzyków nasiennych u 1/3 ♂	
Szczury Spraque-Dawley, samce, samice, 10/dawkę	p.o. ponad 4 tygodnie; przed kojarzeniem, w trakcie kojarzenia, ciąży, do 4. dnia po porodzie	100	♂ – zmiany martwicze i degeneracyjne kanalików nerkowych u 9/10; ♀ – niewielkiego stopnia zmiany martwicze i zwyrodnieniowe kanalików nerkowych u 3/10	SIDS 2008
		50	♂ – minimalne zmiany martwicze i degeneracyjne kanalików nerkowych u 4/10; ♀ – brak zmian w nerkach	
		10	♂ – brak zmian w nerkach; ♀ – brak zmian w nerkach	
Szczury samce Spraque-Dawley	8 tygodni w paszy	2% w paszy	po 4 i 7 tygodniach zmniejszenie masy ciała; po 8 tygodniach: kamica pęcherza moczowego u 19/37; różnica między masą dwóch nerek $\geq 20\%$ u 6/37 zmniejszenie przyrostu masy ciała; kamica pęcherza moczowego u 7/20; stężenie SiO ₂ w moczu ok. 80 mg/dL kamica pęcherza moczowego u 30/60; stężenie SiO ₂ w moczu ok. 40 ÷ 60 mg/dL	<i>Emerick</i> 1984 <i>Schreier, Emerick</i> 1986 <i>Emerick, Lu</i> 1987

cd. tab. 5

Gatunek zwierząt, płeć, liczba zwierząt w grupie	Czas i sposób narażenia	Dawka dzienna, mg/kg mc. lub stężenie w paszy	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczury samce Sprague-Dawley, 7/grupę	8 tygodni w paszy	2% w paszy	kamica pęcherza moczowego u 6/7, poważne uszkodzenie nerek (powiększenie i wady – <i>malformation</i>) u 2/7	<i>Emerick i in.</i> 1963
		1,5% w paszy	kamica pęcherza moczowego u 1/7; uszkodzenie nerek u 1/7	
		1% w paszy	kamica pęcherza moczowego u 1/7; brak uszkodzenia nerek	
		0,5% w paszy	brak kamicy pęcherza; brak uszkodzenia nerek	

Objaśnienia:

^a Dawki obliczone wg SCOEL (2008) wyniosły odpowiednio: 1300; 2600 lub 3900 mg/kg mc.

Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli 5., po powtarzonym lub podprzewlekłym narażeniu szczurów na ortokrzemian tetraetylu podawany drogą pokarmową (dożołądkowo lub w paszy) głównym obserwowanym skutkiem było działanie nefrotoksyczne. Najmniejsza dawka, po której obserwowano zmiany martwicze i zwyrodnieniowe kanalików nerkowych, wynosiła 50 mg/kg mc. dla samców otrzymują-

cych ortokrzemian tetraetylu około 4 tygodni. Ponadto, duże dożołądkowe dawki ortokrzemianu tetraetylu powodowały gromadzenie się krzemianów w nerkach, natomiast po podawaniu ortokrzemianu tetraetylu w paszy przez 8 tygodni obserwowano występowanie kamicy pęcherza moczowego. Częstość występowania przypadków kamicy moczowej była zależna od stężenia ortokrzemianu tetraetylu w paszy.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro*, zgodnie z wytyczną OECD nr 471, nie wykazano mutagennego działania ortokrzemianu tetraetylu, zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną. Związek ten nie powodował powstawania mutacji ramki odczytu u *Salmonella* Typhimurium TA98 i TA1537 ani mutacji podstawienia zasad u *Salmonella* Typhimurium TA100 i TA1535 oraz *Escherichia coli* WP2uvrA (pKM101), nawet o dużych stężeniach (do 5000 µg/płytkę), (*Lionti i in.* 2014).

Ortokrzemian tetraetylu nie wykazywał także działania mutagennego w teście Ames, prowadzonym na *Salmonella* Typhimurium w zakresie stężeń 100 ÷ 10000 µg/płytkę oraz w badaniach na komórkach chłoniaka myszy L5178Y, o stężeniach 250 ÷ 1300 µg/ml, zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną (*Seifried i in.* 2006).

Związek ten nie powodował również wzrostu częstości wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach V79 chomika chińskiego bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną, natomiast indukował nieplanową syntezę DNA (UDS) w hepatocytach szczura, w zakresie

stężenia do 1,2 µg/ml. Ortokrzemian tetraetylu o stężeniach większych działał cytotoksycznie (Slesinski i in. 1981).

Powyższe dane są więc niewystarczające, aby można było uznać ortokrzemian tetraetylu za związek genotoksyczny.

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat działania rakotwórczego ortokrzemianu tetraetylu.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Brak jest badań dotyczących wpływu ortokrzemianu tetraetylu na rozrodczość ludzi.

W dostępnym piśmiennictwie opisano tylko jedno badanie oceniające wpływ ortokrzemianu tetraetylu na rozrodczość zwierząt. W połączonym badaniu toksyczności dawki wielokrotnej

z badaniem przesiewowym toksyczności reprodukcyjnej/rozwojowej, zgodnie z wytyczną OECD 422, szczurom Sprague-Dawley (10 na płęć) podawano dożołądkowo ortokrzemian tetraetylu w dawkach dziennych: 10; 50 lub 100 mg/kg mc.

Ortokrzemian tetraetylu podawano zwierzętom w okresie przed kojarzeniem, podczas kojarzenia i do sekcji (samce) lub przez okres ciąży i laktacji aż do 4. dnia po porodzie (samice), łącznie przynajmniej przez 4 tygodnie. W badaniu tym nie stwierdzono szkodliwego wpływu ortokrzemianu tetraetylu na rozrodczość i toksyczność rozwojową, nawet po największej podawanej dawce.

Wartość NOAEL na poziomie 100 mg/kg mc. ustalono dla toksyczności reprodukcyjnej/rozwojowej, natomiast wartość NOAEL dla toksyczności matczynej – 50 mg/kg mc. (po dawce większej u 3/10 samic obserwowano zmiany martwicze i/lub zwyrodnieniowe kanalików nerkowych), (SIDS ... 2008).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczanie

Z doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że ortokrzemian tetraetylu wchłaniania się: drogą inhalacyjną, z przewodu pokarmowego, z jamy otrzewnej oraz prawdopodobnie, w niewielkim stopniu, przez skórę. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych ilościowych opisujących procesy wchłaniania, jak również rozmieszczenia związku w organizmie.

Po dootrzewnym podaniu myszom ortokrzemianu tetraetylu w jednorazowych dawkach 250 lub 500 mg/kg mc. stężenia krzemu we krwi były zależne od wielkości dawki i wynosiły odpowiednio (stężenia orientacyjne – odczytywane z wykresu):

- po 12 h – 65 i 130‰ (istotnie różne od grupy kontrolnej – około 40‰)
- po 24 h – 45 i 60‰ (istotnie różne od grupy kontrolnej – około 40‰)
- po 3 dniach – 40 i 45‰
- po 2 tygodniach – nieróżniące się od grupy kontrolnej (około 40‰), (Nakashima 1994).

Po dożołądkowym podaniu szczurom ortokrzemianu tetraetylu w różnych dawkach (111; 223 i 333 mg/szczura, do 4 dawek) stwierdzono, zależną od wielkości dawki kumulację krzemianów w: nerkach, części gruczołowej żołądka oraz warstwie mięśniowej przedżołądka (Okamura i in. 1992). Również po podaniu dootrzewnym myszom pojedynczej dawki ortokrzemianu tetraetylu, wynoszącej 1670 mg/kg mc.,

obserwowano tworzenie depozytów krzemowych nad mikrorzęskami komórek nabłonka kanalików nerkowych (Yamazaki i in. 1992).

Metabolizm i wydalanie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących badania metabolizmu i wydalania ortokrzemianu tetraetylu zarówno u zwierząt, jak i u ludzi.

Autorzy jednej z nielicznych prac doświadczalnych, jakie przeprowadzono dla ortokrzemianu tetraetylu, przypuszczają, że podany dootrzewnowo myszom ortokrzemian tetraetylu w pojedynczej dawce 1670 mg/kg mc. był prawdopodobnie metabolizowany do kwasu krzemowego lub krzemu, następnie prawdopodobnie kondensowany/polimeryzowany w świetle proksymalnych kanalików krętych, a następnie wydalany z moczem (Yamazaki i in. 1992). Również autorzy podsumowujący wyniki z narażenia inhalacyjnego myszy, ostrego (Nakashima i in. 1994) i podostrego (Nakashima i in. 1994; Omae i in. 1995), w których wykazano śródmiąższowe

zapalenie kanalików nerkowych, sugerują, że ortokrzemian tetraetylu jest metabolizowany do niezidentyfikowanych związków krzemowych i wydalany przez nerki (Nakashima i in. 1998).

Wydalanie krzemu z moczem stwierdzono u szczurów karmionych paszą zawierającą 2% ortokrzemianu tetraetylu przez 8 tygodni. Stężenie ditlenku krzemu (SiO_2) w moczu wynosiło od około 60 mg/dL (Emerick, Lu 1987) do około 85 mg/dL (Emerick 1984; Schreier, Emerick 1986). Stężenie ditlenku krzemu w moczu szczurów z grupy kontrolnej, karmionych paszą bez dodatku ortokrzemianu tetraetylu, wynosiło około $8 \div 10$ mg/dL (Emerick 1984; Schreier, Emerick 1986).

Dobowe wydalanie ditlenku krzemu z moczem po 8 tygodniach podawania szczurom paszy zawierającej różne ilości ortokrzemianu tetraetylu było zależne od dawki i wynosiło: 11,1 mg/dzień, gdy stężenie wynosiło 2700 mg Si/kg paszy i 3,0 mg/dzień, gdy stężenie wynosiło 540 mg Si/kg paszy. Dobowe wydalanie ditlenku krzemu u szczurów z grupy kontrolnej wynosiło 0,8 mg/dzień (Stewart i in. 1993).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego ortokrzemianu tetraetylu nie został w pełni poznany i wyjaśniony. Istnieje hipoteza, że związki krzemowe mogą wiązać się z błonami plazmatycznymi mikrorzęsek komórek nabłonkowych proksymalnych kanalików krętych i uszkadzać lub interferować z błonowymi kanałami wapniowymi. Zaburzenie równowagi jonów wapniowych może odgrywać rolę w następującej progresji ostrej martwicy kanalików, wywołanej przez ortokrzemian tetraetylu (Yamazaki i in. 1992).

Ostra martwica kanalików nerkowych (ATN), obserwowana u myszy w $12 \div 24$ h po narażeniu na ortokrzemian tetraetylu, w dłuższym czasie (około 3 dni) może być przyczyną

powstawania śródmiąższowego zapalenia kanalików (TIN). W tej fazie uszkodzenia prawidłowa struktura kanalików nerkowych zostaje zaburzona, a mikrorzęski komórek nabłonka kanalików zanikają. Poważne uszkodzenie komórek nabłonkowych kanalików powoduje, że nie mogą się one zregenerować. Prowadzi to do atrofii kanalików i zwłóknienia, jakie obserwowano po 2 tygodniach od narażenia na ortokrzemian tetraetylu (Nakashima 1994).

W mechanizmie tworzenia kamieni moczowych (obserwowanych u szczurów, karmionych paszą z 2% ortokrzemianu tetraetylu) i zależności tego procesu od pH moczu, podkreśla się, że polimeryzacja kwasów krzemowych zachodzi

szybciej, gdy $\text{pH} \approx 7 \div 9$, natomiast tworzenie żelu z polimerycznego zolu wymaga $\text{pH} < 7$. Białka obecne w moczu łączą się z kwasami polikrzemowymi, tworząc nierozpuszczalne kompleksy. Kamienie moczowe zawierają matrycę białkową, stąd wytrącanie kompleksów białko-kwasy polikrzemowe uważa się za możliwy mechanizm powsta-

wania kamieni. Postuluje się, że związki powodujące zakwaszenie moczu powodują zmniejszenie początkowej szybkości tworzenia kwasu polikrzemowego, natomiast związki fosforowe w moczu hamują tworzenie kompleksów białko-kwasy polikrzemowe (skutek ten jest także częściowo zależny od pH), (Emerick, Lu 1987).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie jest bardzo niewiele danych na temat działania łącznego ortokrzemianu tetraetylu z innymi związkami chemicznymi. Przeprowadzono kilka doświadczeń w celu określenia wpływu nadmiaru w diecie: węglanu wapnia, związków fosforowych oraz czynników powodujących zakwaszenie lub alkalizację moczu, na tworzenie kamieni w pęcherzu moczowym. Zastosowano model, w którym szczury otrzymywały paszę zawierającą 2% ortokrzemianu tetraetylu przez 8 tygodni.

Dodatek 1 lub 2% węglanu wapnia do paszy, zawierającej ortokrzemian tetraetylu, spowodował wzrost przypadków występowania kamieni moczowych (z 35% u szczurów karmionych paszą tylko z ortokrzemianem tetraetylu do odpowiednio 45 i 60% w grupach z węglanem wapnia) z równoczesnym zmniejszeniem wydalania krzemionki z moczem oraz alkalizację moczu. W drugim eksperymencie, dodatek do paszy jednosasadowego fosforanu sodowego powodował zakwaszenie moczu i brak występowania kamieni moczowych. Dwuzasadowy fosforan sodowy był mniej wydajny w ochronie przed tworzeniem kamieni moczowych, jednak kamienie były mniejsze, niż w przypadku podawania paszy zawierającej tylko ortokrzemian tetraetylu. Dodanie do paszy chlorku amonu również powodowało zakwaszenie moczu i chroniło przed powstawaniem kamieni moczowych (Schreier, Emerick 1986).

W innym doświadczeniu u szczurów karmionych przez 8 tygodni paszą z 2-procentowym dodatkiem ortokrzemianu tetraetylu, częstość

występowania kamieni moczowych wynosiła 50%. Dodatek do paszy chlorku sodowego lub równomolowej mieszaniny jednozasadowego i dwuzasadowego fosforanu sodowego również spowodował zmniejszenie częstości występowania kamieni odpowiednio do 15 i 5%. Z kolei, dodanie do paszy siarczanu sodu nie powodowało istotnego zmniejszenia przypadków tworzenia kamieni moczowych (Emerick 1984).

W kolejnych badaniach, Emerick i Lu (1987) wykazali, że zarówno dodatek do paszy (zawierającej 2% ortokrzemianu tetraetylu) fosforanów, jak i soli powodujących zakwaszenie moczu (chlorek amonu i siarczan amonu) powodowało istotne zmniejszenie przypadków występowania kamieni moczowych. Natomiast podanie łączne fosforanu i soli amonowej całkowicie chroniło szczury przed wystąpieniem kamieni moczowych, wywoływanych przez ortokrzemian tetraetylu. Autorzy pracy sugerują, że fosforany i sole amonowe działają synergistycznie.

Na podstawie wyników kolejnych badań wykazano także, że deficyt cynku oraz w mniejszym stopniu deficyt miedzi w paszy mają wpływ na częstość powstawania kamieni moczowych u szczurów, otrzymujących paszę z 2-procentowym dodatkiem ortokrzemianu tetraetylu. Przykładowo, w zależności od zawartości cynku w paszy, częstość powstawania kamieni wynosiła: 6/20 przy deficycie cynku, 4/20 przy prawidłowym stężeniu cynku w diecie oraz 2/20 przy jego nadmiarze w paszy (Stewart i in. 1993).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Nieliczne dane dotyczące skutków narażenia ludzi na ortokrzemian tetraetylu wskazują, że związek ten działa drażniąco na oczy i błony śluzowe nosa, których nasilenie jest zależne od stężenia związku. Najmniejsze stężenie, po którym obserwowano działanie drażniące związku, wynosiło 2165 mg/m^3 (250 ppm), natomiast krótkotrwałe narażenie na związek o stężeniu większym ($6060 \div 22\ 5980 \text{ mg/m}^3$; $700 \div 3000 \text{ ppm}$) prowadziło do nasilenia objawów. Na podstawie otrzymanych wyników wykazano, że narażenie na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu 6060 mg/m^3 (700 ppm) nie jest tolerowane dłużej niż przez 30 min.

Dane dotyczące zależności skutku działania toksycznego ortokrzemianu tetraetylu u zwierząt doświadczalnych od wielkości narażenia są ograniczone do badań toksyczności ostrej i podprzewlekłej, które zostały opisane w rozdziale: „Działanie toksyczne na zwierzęta” i przedstawione w tabelach 3. ÷ 5. Z danych, przedstawionych w tabelach 3. ÷ 5., wynika, że niezależnie od drogi podania (inhalacyjnej, dożołądkowej i dootrzewnowej) oraz badanego gatunku zwierząt (myszy, szczury) narażenie na ortokrzemianu tetraetylu powodowało u zwierząt główne uszkodzenie nerek.

Najmniejsze stężenie ortokrzemianu tetraetylu, po którym u myszy obserwowano skutki nefrotoksyczne (narażenie inhalacyjne podprzewlekłe przez 90 dni), wynosiło 760 mg/m^3 (88 ppm), natomiast dla szczurów stężenie to wynosiło 1110 mg/m^3 (128 ppm) po powtarzanym (5 dni) narażeniu. Stężenia te można uznać za wartości LOAEL dla skutków nefrotoksycznych działania ortokrzemianu tetraetylu, odpowiednio dla myszy i szczurów. Wszystkie większe stężenia, niezależnie od krotności narażenia, powodowały już wyraźne skutki nefrotoksyczne.

Skutki nefrotoksyczne obserwowano u zwierząt także po innych drogach narażenia na ortokrzemian tetraetylu (szczury – dożołądkowej lub w paszy, myszy – jednorazowo dootrzewnowej). Dla szczurów samców najmniejsza dawka dożołądkowa ortokrzemianu tetraetylu, po której stwierdzano skutki działania nefrotoksycznego związku, wynosiła 50 mg/kg mc. po 4-tygodniowym narażeniu, natomiast u myszy najmniejsza dawka (250 mg/kg mc.) podawana jednorazowo dootrzewnowo wywołała już ewidentne zmiany w nerkach.

U szczurów, otrzymujących ortokrzemian tetraetylu w paszy, stwierdzano ponadto kamice pęcherza moczowego. Najmniejsze stężenie ortokrzemianu tetraetylu w paszy wywołujące kamice wynosiło 1%.

Innym skutkiem działania ortokrzemianu tetraetylu, obserwowanym u myszy po narażeniu inhalacyjnym, było działanie na błonę śluzową nosa. Najmniejsze stężenie ortokrzemianu tetraetylu, po którym obserwowano ten skutek, wynosiło 430 mg/m^3 (50 ppm), a narażenie trwało 2 tygodnie.

Do innych objawów działania toksycznego ortokrzemianu tetraetylu, przy czym obserwowanych tylko u szczurów, zaliczono: uszkodzenie lub podrażnienie płuc po powtarzanym narażeniu na związek o stężeniu 2050 mg/m^3 (237 ppm) i większym oraz niewielkiego stopnia zmiany w mięszu wątroby po 30-dniowym narażeniu na związek o stężeniu 3460 mg/m^3 (400 ppm) lub większym.

W 90-dniowych doświadczeniach inhalacyjnych na królikach i świnkach morskich, w których stężenia ortokrzemianu tetraetylu wynosiły odpowiednio: 200 ; 430 lub 760 mg/m^3 , nie wykazano żadnych skutków działania toksycznego związku.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Istniejące wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ortokrzemianu tetraetylu w Polsce i innych państwach przedstawiono w tabeli 6. W większości państw wartość dopuszczalną dla tego związku ustalono na poziomie

85 lub 86 mg/m³ (10 ppm). W Polsce obowiązująca wartość NDS ortokrzemianu tetraetylu wynosi 80 mg/m³. W SCOEL (Scientific Committee Occupational Exposure Limit) wartość OEL ortokrzemianu tetraetylu ustalono na poziomie 44 mg/m³ (5 ppm).

Tabela 6.

Wartości normatywów higienicznych dla ortokrzemianu tetraetylu przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2001; 2008; Czynniki szkodliwe ... 2014; Rozporządzenie ... 2014; Committee ... 2004; GESTIS 2015, on line; RTECS 2013)

Państwo/organizacja/rok	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³	Uwagi
Australia (2008)	85	–	–
Austria (2007)	170	340	–
Belgia (2002)	86	–	–
Dania (2011)	85	170	–
Francja (2006)	85	–	–
Holandia (2003)	85	–	–
Holandia, propozycja (2004)	10 (TWA)	–	HBROEL
Japonia (2012)	85	–	–
Niemcy (AGS)	12	–	–
Niemcy (DFG)	86	–	–
Nowa Zelandia (2002)	85	–	–
Norwegia (1999)	85	–	–
Polska (2003)	80	–	I
Rosja (2003)	–	20	–
Szwajcaria (2011)	–	85 (CL – pułapowe)	–
UE (SCOEL 2008)	44	–	–
USA:			
– ACGIH	85	–	–
– NIOSH	85	–	–

Objaśnienia:

HBROEL – rekomendowany limit narażenia zawodowego ustalony na podstawie skutków zdrowotnych.

Uzasadnienie wartości NDS dla ortokrzemianu tetraetylu z 2003 r.

W Polsce obowiązująca wartość NDS dla ortokrzemianu tetraetylu wynosi 80 mg/m³. Weryfikacji tej wartości dokonano w 2003 r. W wyniku weryfikacji pozostawiono wartość NDS na dotychczasowym poziomie.

Uzasadnienie pozostawienia wartości NDS na poziomie 80 mg/m³

Głównym skutkiem działania toksycznego ortokrzemianu tetraetylu na zwierzęta doświadczalne było działanie nefrotoksyczne oraz uszkodzenie nabłonka węchowego jamy nosowej. Natomiast u ludzi związek ten o stężeniach

powyżej 2000 mg/m³ wykazywał działanie drażniące na oczy i błonę śluzową nosa. Za podstawę do obliczenia wartości NDS ortokrzemianu tetraetylu przyjęto więc jego działanie nefrotoksyczne. Narażenie inhalacyjne: szczurów, królików i świnek morskich przez 90 dni na ortokrzemian tetraetylu o stężeniach: 200; 430 lub 760 mg/m³, nie spowodowało żadnych zmian narządowych, co pozwoliło na przyjęcie stężenia 760 mg/m³ za wartość NOAEC.

W innym doświadczeniu, przeprowadzonym na szczurach narażonych drogą inhalacyjną na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu 860 mg/m³ przez 28 dni, wykazano działanie nefrotoksyczne związku, które manifestowało się śródmiąższowym zapaleniem nerek oraz zmianami martwiczymi w kanalikach nerkowych. Po przyjęciu odpowiednich współczynników niepewności (o łącznej wartości 8) oraz stężenia 760 mg/m³ za wartość NOAEC, wyliczona wartość NDS dla ortokrzemianu tetraetylu wyniosła 95 mg/m³. Ponieważ w większości państw obowiązuje wartość dopuszczalnego stężenia dla ortokrzemianu tetraetylu wynosząca 85 lub 87 mg/m³, więc wobec stosunkowo niewielkiej różnicy między wartością obliczoną, która wynosi 95 mg/m³, a wartością obowiązującą, zaproponowano pozostawienie dotychczasowej wartości NDS ortokrzemianu tetraetylu, tj. 80 mg/m³. Zaproponowana wartość NDS powinna zabezpieczyć pracowników przed potencjalnym działaniem układowym związku. Ze względu na wysoki próg działania drażniącego na oczy oraz błony śluzowe u ludzi, należy uznać, że przyjęta wartość zabezpieczy także ludzi przed działaniem drażniącym związku. Nie znaleziono podstaw do przyjęcia wartości chwilowej stężenia (NDSCh) i wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla ortokrzemianu tetraetylu (Sapota, Kilanowicz 2007).

Uzasadnienie wartości TLV z 2001 r.

W ACGIH (ACGIH 2001) przyjęto stężenie 85 mg/m³ (10 ppm) za wartość TLV-TWA dla ortokrzemianu tetraetylu. Ortokrzemian

tetraetylu działa drażniąco na oczy i błony śluzowe. Biorąc pod uwagę wyniki badań Rowe i in. (1948), którzy obserwowali uszkodzenie nerek u zwierząt narażonych na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu około 850 mg/m³ (100 ppm) i skutki stwierdzone przez Kasper i in. (1937) po narażeniu na związek o stężeniu 1394 mg/m³ (164 ppm) w czasie krótszym niż 4 tygodnie, za wartość TLV-TWA przyjęto stężenie 85 mg/m³ (10 ppm). Brak było wystarczających danych do wprowadzenia oznakowania Skin lub SEN oraz zarekomendowanie wartości TLV-STEL.

Uzasadnienie wartości TWA z 2008 r.

W SCOEL (2008) zaproponowano przyjęcie stężenia 44 mg/m³ (5 ppm) ortokrzemianu tetraetylu za normatyw higieniczny (8-h TWA), bez ustalenia wartości krótkoterminowej (STEL).

W uzasadnieniu podano, że chociaż informacji dotyczących działania ortokrzemianu tetraetylu jest niewiele, mimo to można wyprowadzić dla związku wartość OEL na podstawie skutków nefrotoksycznych.

Na podstawie wyników badań Pozzani i Carpentera (1951) oraz Omae i in. (1995) wykazano, że wartość NOAEL dla skutków nefrotoksycznych działania ortokrzemianu tetraetylu u myszy wynosi 433 mg/m³ (50 ppm). Jednak u myszy narażonych na ortokrzemian tetraetylu o stężeniach 433 mg/m³ (50 ppm) lub 866 mg/m³ (100 ppm) przez 14 lub 28 dni obserwowano zmiany histopatologiczne w śluzówce nosa (Omae i in. 1995). Dlatego też na podstawie wyników tego badania, nie można określić wartości NOAEL dla miejscowych skutków działania drażniącego ortokrzemianu tetraetylu. Mimo że myszy są bardziej wrażliwe na działanie drażniące ortokrzemianu tetraetylu niż ludzie, ze względu na budowę anatomiczną jamy nosowej, to jednak duża częstość występowania skutków zapalnych w jamie nosowej, obserwowana po narażeniu na związek o stężeniu 433 mg/m³ (50 ppm), wymaga zastosowania dużej różnicy między wartością NOEL a OEL,

co prowadzi do ustalenia 8-h TWA na poziomie 44 mg/m^3 (5 ppm).

Aby zapobiec działaniu drażniącemu związku, powinna być ustalona także wartość STEL, jednak istniejąca baza danych nie pozwala na wyprowadzenie takiej wartości. W każdym jednak przypadku, dwukrotna wartość TWA jako domyślna wartość STEL, nie powinna być przekroczona. Brak jest dostępnych danych, aby oznakować normatyw: Skin.

W Komitecie Doradczym ds. Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy dla ortokrzemianu tetraetylu przyjęto, na podstawie rekomendacji SCOEL, propozycję wartości wskaźnikowej (IOELV) na poziomie 44 mg/m^3 (5 ppm) bez ustalenia wartości krótkoterminowej STEL (ACSH 2014), która została wpisana do dyrektywy ustalającej IV wykaz wskaźnikowych wartości narażenia zawodowego (Dyrektywa Komisji UE 2017/164).

Uzasadnienie wartości TWA z 2004 r.

W Holandii w 2004 r. zaproponowano przyjęcie stężenia 10 mg/m^3 (1,2 ppm) ortokrzemianu tetraetylu za wartość 8-h TWA (Committee ... 2004).

Na podstawie wyników doświadczeń z powtarzanego narażenia inhalacyjnego myszy stwierdzono, że są one najbardziej wrażliwym gatunkiem, a narządami krytycznymi działania ortokrzemianu tetraetylu jest nos (jama nosowa) oraz nerki. Komisja przyjęła wyniki z 2-tygodniowego badania inhalacyjnego na myszach (*Omae* i in. 1995) za podstawę wyprowadzenia rekomendowanego limitu narażenia zawodowego, opartego na skutkach zdrowotnych (HBROEL). W doświadczeniu tym, działanie drażniące na błonę śluzową nosa było skutkiem krytycznym, obserwowanym u wszystkich zwierząt narażanych na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu 430 mg/m^3 (50 ppm), które było najmniejszym stężeniem badanym. Po narażeniu na związek o większym stężeniu, tj. 870 mg/m^3 (100 ppm), obserwowano także skutki w nerkach

(śródmiaższowe zapalenie kanalików) u 2/10 zwierząt. Stężenie 430 mg/m^3 (50 ppm) przyjęto za wartość LOAEC dla skutków miejscowych (narząd docelowy – błona śluzowa nosa) i za wartość NOAEC dla skutków układowych (narząd docelowy – nerki).

Do ekstrapolacji do wartości HBROEL Komisja przyjęła łączny współczynnik wynoszący 36, który obejmował: brak wartości NOAEL dla skutków miejscowych, zmienność osobniczą i międzygatunkową oraz różnice między warunkami doświadczalnymi a sposobem narażenia pracowników. Po zastosowaniu tego współczynnika zarekomendowano więc stężenie 10 mg/m^3 (1,2 ppm) ortokrzemianu tetraetylu za limit narażenia zawodowego opartego na skutkach zdrowotnych dla 8-h TWA.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Z przedstawionych w dokumentacji danych wynika, że głównym skutkiem działania toksycznego ortokrzemianu tetraetylu na zwierzęta doświadczalne było działanie nefrotoksyczne oraz uszkodzenie nabłonka węchowego jamy nosowej. Natomiast u ludzi związek ten o dużych stężeniach (powyżej 2000 mg/m^3) wykazywał działanie drażniące na oczy i błonę śluzową nosa.

Za podstawę do obliczenia wartości NDS ortokrzemianu tetraetylu przyjęto jego działanie nefrotoksyczne na zwierzęta. W celu wyznaczenia wartości NOAEC przyjęto wyniki z dwóch niezależnych doświadczeń inhalacyjnych na myszach (*Pozzani, Carpenter* 1951; *Omae* i in. 1995). W doświadczeniach tych, u myszy narażonych na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu 430 mg/m^3 (50 ppm) przez 90 dni (*Pozzani, Carpenter* 1951) lub przez 2 lub 4 tygodnie (*Omae* i in. 1995) nie stwierdzono działania nefrotoksycznego związku. Związek o większym stężeniu wykazywał już działanie na nerki: stężenie 760 mg/m^3 (88 ppm) powodowało istotne zmniejszenie masy nerek (*Pozzani, Carpenter* 1951), a stężenie 865 mg/m^3 (100 ppm) u 20%

zwierząt spowodowało śródmiąższowe zapalenie kanalików nerkowych (*Omae* i in. 1995). Zaproponowano przyjęcie stężenia 430 mg/m³ ortokrzemianu tetraetylu za wartość NOAEC dla skutków nefrotoksycznych u myszy.

Należy zaznaczyć, że przy stężeniu przyjętym za wartość NOAEC dla skutków układowych (narząd krytyczny – nerki) w doświadczeniu *Omae* i in. (1995) obserwowano działanie ortokrzemianu tetraetylu na śluzówkę nosa u myszy. Jednak ze względu na różnice anatomiczne w budowie jamy nosowej u myszy i ludzi oraz na znacznie większy próg działania drażniącego ortokrzemianu tetraetylu u ludzi, skutek ten nie powinien mieć istotnego znaczenia przy wyprowadzaniu normatywu higienicznego.

W celu obliczenia wartości NDS ortokrzemianu tetraetylu, przyjęto następujące współczynniki niepewności:

$A = 2$ – różnice wrażliwości osobniczej u ludzi,

$B = 2$ – różnice międzygatunkowe,

$C = 2$ – przejście z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych,

$D = 1$ – zastosowanie do obliczeń wartości NOAEL,

$E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny.

Podstawiając do wzoru przyjęte wartości współczynników, obliczamy wartość NDS ortokrzemianu tetraetylu:

$$\text{NDS} = \text{NOAEL}/2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 = 430 \text{ mg/m}^3/8 \approx 54 \text{ mg/m}^3.$$

Obliczona wartość NDS dla ortokrzemianu tetraetylu wynosi 54 mg/m³. Biorąc jednak pod uwagę, że w SCOEL (2008) przyjęto stężenie 44 mg/m³ za 8-h TWA, a także uwzględniając te same skutki (nefrotoksyczność) oraz wartość NOAEL przyjętą na podstawie tych samych doświadczeń (*Pozzani, Carpenter* 1951; *Omae* i in. 1995), zaproponowano przyjęcie stężenia 44 mg/m³ za wartość NDS dla ortokrzemianu tetraetylu, zgodnie z propozycją SCOEL.

Zaproponowana wartość NDS powinna zabezpieczyć pracowników przed działaniem układowym oraz potencjalnym działaniem drażniącym ortokrzemianu tetraetylu. Nie znaleziono podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) ortokrzemianu tetraetylu.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001). Documentation of threshold limit values. Ethyl silicate. Cincinnati, Ohio.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2008). Guide to occupational exposure values. Cincinnati, Ohio.

ACSH, Advisory Committee for Safety and Health at Work (2014). Opinion on the preparation of a Commission Directive establishing a 4th list of indicative occupational exposure limit values (IOELVs) under directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work. Doc. 1893/14.

Carpenter C.P., Pozzani U.C. (1951). Repeated inhalation studies of ethyl silicate and summary of range

finding data on other silanes. NTIS/OTS 0000469-0 [cyt. za: MAK 1992].

ChemIDplus (2015, on line). A Toxnet database: tetraethyl silicate [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/78-10-4].

Committee on Updating of Occupational Exposure Limits (2004). Tetraethyl orthosilicate. Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. The Hague, Health Council of the Netherlands 2000/15OSH/131.

Czynniki szkodliwe w środowisku pracy. Wartości dopuszczalne (2014). [Red.] D. Augustyńska, M. Pośniak. Warszawa, CIOP-PIB.

Dyrektywa Komisji (UE) 2017/164 z dnia 31.01.2017 r. ustanawiająca czwarty wykaz wskaźnikowych do-

- puszczalnych wartości narażenia zawodowego, zgodnie z dyrektywą Rady 98/24/WE oraz zmieniająca dyrektywy Komisji 91/322/EWG, 2000/39/WE i 2009/161/UE. Dz. Urz. UE L27 z dnia 1.2.2017, 115.
- ECHA (2015, on line): [<https://echa.europa.eu/>].
- Emerick R.J.* (1984). Chloride and phosphate as impediments to silica urinary calculi in rats fed tetraethylorthosilicate. *J. Nutr.* 114, 733–738.
- Emerick R.J., Lu D.* (1987). A possible synergism of dietary phosphate and urine-acidifying salts in preventing silica urolithiasis in a rat model. *J. Nutr.* 117, 1603–1608.
- Emerick R.J.* i in. (1963). Urinary excretion of silica and the production of siliceous urinary calculi in rats. *Am. J. Vet. Res.* 24, 610–613 [cyt. za: *Emerick* 1984; MAK 1992].
- GESTIS, International limit values (2015, on line) [<http://limitvalue.ifa.dguv.de/>].
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2015). Główny Inspektor Sanitarny [dane niepublikowane].
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2010). Hazardous Substances Data Bank. Ethyl silicate. Last revision date 2010.
- Kasper J.A.* i in. (1937). Toxicity of organic silicon compounds. I. Tetraethyl orthosilicate. *J. Ind. Med.* 6, 660–664 [cyt. za: ACGIH 2001].
- Lionti K.* i in. (2014). In vitro genotoxicity assessment of MTES, GPTES and TEOS, three precursors intended for use in food contact coatings. *Food Chem. Toxicol.* 65, 76–81.
- MAK (1992). Value documentation. Tetraethyl silicate. Vol. 3.
- Nakashima H.* (1994). The course of effects of tetraethoxysilane (TEOS) on the kidney and blood silicon concentration in mice. *Arch. Toxicol.* 69, 59–64.
- Nakashima H.* i in. (1993). Toxicity of intraperitoneally administered silicon tetraalkoxides in male ICR mice. *Keio J. Med.* 42(3), 122–124.
- Nakashima H.* i in. (1994). Acute and subchronic inhalation toxicity of tetraethoxysilane (TEOS) in mice. *Arch. Toxicol.* 68, 277–283.
- Nakashima H.* i in. (1998). Toxicity of silicon compounds in semiconductor industries. *J. Occup. Health* 40(4), 270–275.
- Okamura T.* i in. (1992). Acute urinary tract toxicity of tetraethoxyorthosilicate in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18(3), 425–441 [cyt. za: PubMed 2015].
- Omae K.* i in. (1995). No-effect level of subacute tetraethoxysilane inhalation on the mouse kidney. *J. Occup. Health* 37, 1–4.
- Pozzani U.C., Carpenter C.P.* (1951). Response of rodents to repeated inhalation of vapors of tetraethyl orthosilicate. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4(5), 465–468.
- PubMed (2015) [Bibliograficzna komputerowa baza danych].
- Rowe V.K.* i in. (1948). Toxicological studies on certain silicates and hydrolyzable silane intermediates. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 30, 332–352 [cyt. za: ACGIH 2001; MAK 1992; Committee ... 2004].
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 6.06.2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2014, poz. 817.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenia (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L353, ze zm.
- RTECS, Registry of Toxic Effects on Chemical Substances (2013). Registry of Toxic Effects on Chemical Substances: silicic acid, tetraethyl ester. Review date 2013.
- Ruth J.H.* (1986). Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* A142–51 [cyt. za: Committee ... 2004].
- Sapota A., Kilanowicz A.* (2007). Ortokrzemian tetraetylu. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 3(53), 75–89.
- Schreier C.J., Emerick R.J.* (1986). Diet calcium carbonate, phosphorus and acidifying and alkalizing salts as factors influencing silica urolithiasis in rats fed tetraethylorthosilicate. *J. Nutr.* 116, 823–830.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2008). Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for tetraethylsilicate. SCOEL/SUM/64, July.
- Seifried H.E.* i in. (2006). A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. *Chem. Res. Toxicol.* 19, 627–644.
- SEHSC, Silicones Environmental, Health and Safety Council (2002). Silicones Environmental, Health and

Safety Council of North America. Tetraethyl orthosilicate: 7-day-finding toxicity by oral route (gavage) in rats. CIT Study nr 24111 TSR.

SIDS Initial Assessment Profile (2008). Ethyl silicates. SIAM 27, 14–16 October 2008. [web-net.oecd.org].

Slesinski R.S. i in. (1981). Tetraethyl orthosilicates: in vitro mutagenesis studies (3-battery test). NTIS/OTS 0000469-0 [cyt. za: MAK 1992; SCOEL 2008].

Smyth H.F., Seaton J. (1940). Acute response of guinea pigs and rats to inhalation of the vapors of tetraethyl orthosilicate (ethyl silicate). J. Ind. Hyg. Toxicol. 22, 288–296 [cyt. za: Committee ... 2004; SCOEL 2008; ACGIH 2001; MAK 1992].

Smyth H.F. i in. (1949). Range finding toxicity data, list III. J. Ind. Hyg. Toxicol. 31, 60–62 [cyt. za: Committee ... 2004; MAK 1992].

Stewart S.R. i in. (1993). Silicon-zinc interactions and potential roles for dietary zinc and copper in minimizing silica urolithiasis in rats. J. Anim. Sci. 71, 946–954.

Yamazaki K. i in. (1992). Acute renal injury by tetraethyl orthosilicate in mice: ultrastructure, histochemistry and X-ray microanalysis. J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 24(2), 257–268.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH, OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA ORTOKRZEMIAN TETRAETYLU

lek. med. BOŻENA NOWAKOWSKA

specjalista medycyny pracy

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: górne drogi oddechowe, spojówki i układ moczowy.

Badania pomocnicze: badanie ogólne moczu i kreatynina w surowicy, w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na: górne drogi oddechowe, spojówki i układ moczowy.

Badania pomocnicze: badanie ogólne moczu, kreatynina w surowicy, w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 4 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania 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.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na: górne drogi oddechowe, spojówki i układ moczowy.

Badania pomocnicze: badanie ogólne moczu, kreatynina w surowicy, w zależności od wskazań.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami krytycznymi przy pracy w narażeniu na ortokrzemian tetraetylu są: błona śluzowa górnych dróg oddechowych, spojówki i nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami do pracy w narażeniu na ortokrzemian tetraetylu są:

- przewlekłe zanikowe i przerostowe nieżyty górnych dróg oddechowych
- przewlekłe nieżyty spojówek
- przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek
- przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek
- torbielowatość nerek.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania 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.