

# Bromian(V) potasu – frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych  
wielkości narażenia zawodowego<sup>1,2</sup>

Potassium bromate – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational  
exposure limits (OELs)

---

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK  
e-mail: mfstarek@cyf-kr.edu.pl  
Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego  
30-688 Kraków  
ul. Medyczna 9

NDS	0,44 mg/m <sup>3</sup>
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Carc. 1B	substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B (wykazuje potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi)

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2016 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 16.11.2017 r.

**Słowa kluczowe:** bromian(V) potasu, nefrotoksyczność, genotoksyczność, NDS.

**Keywords:** potassium bromate (V), nephrotoxicity, genotoxicity, MAC value.

## Streszczenie

Bromian(V) potasu jest krystalicznym ciałem stałym, rozpuszczalnym w wodzie, bez smaku i zapachu. Jest on silnym utleniaczem ulegającym redukcji do bromku.

W przeszłości bromian(V) potasu był często stosowany jako substancja dodatkowa do żywności, m.in. do mąki w procesie wypieku chleba, w procesie słodowania

---

<sup>1</sup> Wartość NDS bromianu(V) potasu – frakcji wdychalnej została w dniu 16.11.2017 r. przyjęta na 87. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (wniosek nr 103) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

<sup>2</sup> Publikacja opracowana na podstawie wyników 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/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

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

piwa, w produkcji niektórych gatunków sera oraz jako dodatek do past rybnych. Był również stosowany w przemyśle kosmetycznym. Obecnie w Polsce i w innych państwach obowiązuje zakaz stosowania tego związku jako substancji dodatkowej do żywności oraz jako składnika kosmetyków. Bromiany są obecne jako produkty uboczne w wodzie wodociągowej uzdatnianej poprzez ozonowanie wód powierzchniowych.

Narażenie zawodowe na bromian(V) potasu może występować podczas produkcji i stosowania tej substancji. W Polsce około 1 160 osób było zawodowo narażonych na ten związek w 2016 r.

Bromian(V) potasu był przyczyną wielu ostrych zatruc przypadkowych i rozmyślnych, nierzadko zakończonych zgonem. W symptomatologii ostrego zatrucia bromianem(V) potasu drogą doustną zwrócono uwagę na: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nieodwracalną utratę słuchu i ostrą niewydolność nerek związaną z rozwojem zespołu hemolityczno-mocznicowego. W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat przewlekłych zatruc ludzi tym związkiem i badań epidemiologicznych.

Na podstawie wartości median dawek śmiertelnych u gryzoni bromian(V) potasu można sklasyfikować jako substancję toksyczną. Do szkodliwych skutków działania związku należy zaliczyć: uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, uszkodzenie komórek nabłonka kanalików nerkowych i zwyrodnienie komórek słuchowych ucha wewnętrznego. W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie wykazano działania, odpowiednio: drażniącego i żrącego oraz uczulającego tego związku.

W warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego u gryzoni bromian(V) potasu zaburzał czynność wątroby i nerek oraz uszkadzał nabłonek kanalików nerkowych.

Związek ten działał mutagennie i klastogennie. Indukował: mutacje punktowe, strukturalne aberracje chromo-

somowe, mikrojądra, a także uszkadzał DNA na drodze oksydacyjnych modyfikacji dezoksyguanozyny do 8-hydroksy-2'-dezoksyguanozyny i powodował pęknięcia nici DNA.

Bromian(V) potasu indukował nowotwory u gryzoni i wywierał działanie promocyjne w stosunku do znanych kancerogenów. Obok zmian przednowotworowych w postaci ognisk dysplastycznych i nerkowych komórek nowotworowych wywoływał takie łite nowotwory, jak: gruczolaki i gruczolakoraki w nerkach i tarczycy oraz międzybłoniaki otrzewnej i osłonki pochwowej jąder.

W Unii Europejskiej zaklasyfikowano bromian(V) potasu do substancji rakotwórczych kategorii zagrożenia 1.B, a w IARC do czynników o przypuszczalnym działaniu rakotwórczym na ludzi kategorii zagrożenia 2.B. Nie wykazano istotnego wpływu związku na rozrodczość i ontogenetyczny rozwój potomstwa.

Podstawą wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla bromianu(V) potasu były wyniki badań doświadczalnych na szczurach, samcach, narażonych na ten związek. Jako podstawę proponowanej wielkości narażenia zawodowego przyjęto nefrotoksyczne działanie związku w doświadczeniu podprzewlekłym. Do obliczenia wartości NDS zastosowano wartość NOAEL oraz 5 współczynników niepewności o łącznej wartości 24. Wartość NDS dla bromianu(V) potasu zaproponowano na poziomie  $0,44 \text{ mg/m}^3$ . Wielkość ryzyka raka nerki i raka tarczycy w warunkach narażenia wynosi – odpowiednio –  $2,2 \cdot 10^{-3}$  oraz  $0,6 \cdot 10^{-3}$ . Nie ma podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Proponuje się oznaczenie związku „Carc. 1B” – substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B.

## Summary

Potassium bromate (V), ( $\text{KBrO}_3$ ) exists as white crystals, crystalline powder or granules. It is highly soluble in water, tasteless and odourless.

Potassium bromate is a strong oxidizing agent. In the past it has been used as food additive in flour milling, as an ingredient in fish-paste in Japan, in cheese making, in beer malting, as a component of cold hair wave liquid and an oxidizing compound.

Moreover, bromate is formed as a by-product of water disinfection by ozonation and is frequently detected in tap and bottled water. In fact bromate is one of the most prevalent disinfection by-product of surface water.

Occupational exposure to potassium bromate occurs mainly in production plants during packaging processes. In Poland, about 1 160 persons were exposed to this compound in 2016.

Bromate caused many acute poisonings by accidental ingestion, mainly among children, and more often ingested for tentative suicide by young women, especially hairdressers.

In the acute phase of poisoning, gastrointestinal disturbances, irreversible hearing loss, and acute renal failure were observed. Acute renal failure was associated with hemolytic uremic syndrome. There are no data on chronic intoxication of humans by potassium bromate and epidemiological studies on this subject.

On the basis of the value of median lethal dose ( $\text{LD}_{50}$ ) *per os* in rat, potassium bromate has been classified as a compound belonging to the category „Toxic”.

Major toxic signs and symptoms in animals after a single intragastric administration of potassium bromate were tachypnea, hypothermia, diarrhea,

lacrimation, suppression of locomotor movement, ataxic gait, and animals lying in a prone position.

At autopsy the major findings were strong hyperemia of glandular stomach mucosa and congestion of lungs. Microscopically, necrosis and degenerative changes of the proximal tubular epithelium and hearing cells of internal ear were found.

It was stated that the compound is not irritating, corrosive or sensitizing.

In subchronic and chronic exposure of rodents, potassium bromate led to liver and kidney dysfunction and tubular epithelial damage.

Potassium bromate had mutagenic and clastogenic effects. It induced point mutations, structural chromosome aberrations, micronuclei in polychromatic erythrocytes in male mice, DNA oxidative damage by modification of deoxyguanosine to 8-hydroxydeoxyguanosine, and DNA double-strand breakage.

Potassium bromate induced neoplasms in rodents and exerted promotion effect in comparison with well-known carcinogens. Besides from preneoplastic changes, expressed by high incidences of renal cell tumors and dysplastic foci, bromate induced solid neoplasms, such as adenomas and adenocarcinomas in a rat kidney and thyroid, and mesotheliomas of peritoneum and tunica vaginalis testis.

The European Union classified potassium bromate as a substance that can cause cancer (Group 1.B), whereas

IARC classified it as a presumably carcinogenic agent for human (Group 2.B).

In principle, effects of bromate on reproduction and ontogenetic development of offspring were not observed. Animal studies suggest that a kidney is a critical organ in the exposure to potassium bromate. The results of subchronic exposure of male rats to potassium bromate administered with drinking water were used to calculate the value of MAC-NDS. The critical effects in kidney were: an increase of organ weight and dose-dependent histopathological alterations defined as epithelium urinary tract hypertrophy. The NOAEL value is 1.5 mg/kg b.w./day. For the calculation of the maximum allowable concentration (MAC) value, 5 uncertainty factors with total value of 24 were used. Based on this estimation it is proposed to accept the MAC-TWA value for potassium bromate at 0.44 mg/m<sup>3</sup>.

The risks of kidney and thyroid cancer in condition of occupational exposure are  $2.2 \cdot 10^{-3}$  and  $0.6 \cdot 10^{-3}$ , respectively.

There is no reason to determine the value of short-term exposure limit (STEL) and the biological exposure index (BEI). „Carc.1.B” notation (carcinogenic substance) was proposed.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka bromianu(V) potasu (IARC 1999):

- wzór sumaryczny  $\text{KBrO}_3$
- wzór strukturalny 
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{O}^- - \text{Br} - \text{O}^- \quad \text{K}^+ \end{array}$$
- nazwa chemiczna bromian(V) potasu
- nazwa CAS bromic acid, potassium salt
- numer CAS 7758-01-2
- nazwa IUPAC potassium bromate
- numer RTECS EF8725000
- numer WE 231-829-8
- numer indeksowy (EC) 035-003-00-6
- synonimy brak.

Bromian(V) potasu ( $\text{KBrO}_3$ ) ma klasyfikację zharmonizowaną. Znajduje się w wykazach substancji stwarzających zagrożenie, zamieszczonych w załączniku VI do tzw. rozporządzenia CLP (Rozporządzenie... 2008). Związek ten jest klasyfikowany:

- pod względem zagrożeń fizycznych: jako substancja stała utleniająca, z przypisanym zwrotem H271: może powodować pożar lub wybuch; silny utleniacz
- pod względem zagrożeń dla zdrowia: jako substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B, z przypisanym zwrotem H350: może powodować raka; do kategorii 3. toksyczności ostrej z przypisanym zwrotem H301: działa toksycznie po połknięciu (tab. 1.).

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja i oznakowanie bromianu(V) potasu (Rozporządzenie... 2008)**

Numer indeksowy	Numer CAS	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie
			klasa, zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	kody haseł ostrzegawczych
035-003-00-6	7758-01-2	potassium bromate	Ox. Sol. 1 Carc. 1B Acute Tox. 3	H271 H350 H301	GHS03 GHS06 GHS08 Dgr

Objaśnienia:

- Ox. Sol. 1 – roztwór utleniający.  
 Carc. 1B – rakotwórczy kategorii zagrożenia 1.B.  
 Acute Tox. 3 – toksyczność ostra kategorii zagrożenia 3.  
 H271 – substancja stała utleniająca.  
 H350 – substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B.  
 H301 – kategoria 3. toksyczności ostrej.

### Właściwości fizykochemiczne substancji

Bromian(V) potasu występuje w postaci białych lub bezbarwnych kryształów, granulek lub proszku, bez smaku i zapachu. Jest czynnikiem utleniającym, silniejszym w środowisku kwaśnym niż obojętnym. Wartość standardowego potencjału redoks tego związku w środowisku kwaśnym wynosi +1,52 V, natomiast w środowisku obojętnym +0,61 V (Patnaik 1992). Gwałtownie reaguje z substancjami organicznymi, ulegając redukcji do bromku. Jest utleniaczem takich pierwiastków, jak: glin, miedź, arsen, fosfor, selen i siarka. W temperaturach powyżej 370 °C rozkłada się z wydzielaniem: tlenu, tlenku sodu i bromku potasu.

Bromian(V) potasu jest stosunkowo dobrze rozpuszczalny w wodzie, natomiast słabo rozpuszcza się w 95-procentowym etanolu, metanolu i DMSO (< 1 g/dm<sup>3</sup>, 20 °C) oraz jest prawie nierozpuszczalny w acetonie i toluenie. Wodne roztwory tego związku są trwałe w temperaturze pokojowej.

Właściwości fizykochemiczne bromianu(V) potasu (IARC 1999; Kurokawa i in. 1990; The Merck Index 2006):

- masa cząsteczkowa 167,01
- temperatura topnienia około 350 °C
- temperatura rozkładu około 370 °C
- gęstość względna (woda = 1) 3,27
- rozpuszczalność w wodzie (g/dm<sup>3</sup>) 73,5 (w temp. 25 °C); 254,0 (w temp. 80 °C); 498,0 (w temp. 100 °C)

- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C i ciśn. 1013 hPa): 1 ppm ≈ 6,83 mg/m<sup>3</sup>, 1 mg/m<sup>3</sup> ≈ 0,146 ppm.

### Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Bromian(V) potasu nie występuje jako substancja naturalna. Jest otrzymywany w wyniku rozpuszczenia niewielkiego nadmiaru bromu w gorącym, stężonym roztworze wodnym wodorotlenku potasowego. Produktem ubocznym tej reakcji jest bromek potasu (KBr). Bromian(V) potasu, będąc słabiej rozpuszczalny od bromku, wydziela się podczas oziębiania mieszaniny reakcyjnej (Durrant, Durrant 1965).

Bromian(V) potasu był stosunkowo często stosowany jako substancja dodatkowa do żywności, m.in.: do mąki jako środek bielący i przyspieszający jej dojrzewanie, w procesie słodowania piwa w ilości 50 mg/kg jęczmienia oraz w produkcji niektórych gatunków sera (Pazera, Rzemieniuk 2000). W Japonii był szeroko stosowany do 1986 r. jako dodatek do past rybnych (The Ministry of Health... 1986). Przez ponad 50 lat był używany jako ulepszcza do ciasta w procesie wypieku chleba. W 1992 r. zespół ekspertów FAO/WHO zakazał stosowania bromianu(V) potasu jako dodatku do mąki (WHO 1992). Wg FDA dopuszczalne poziomy bromianów w pełnej mące pszennej i słodzie powinny być mniejsze od 75 mg/kg, a w białej mące od 50 mg/kg (FDA 2006).

W Polsce, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, bromian(V) potasu nie znajduje się na liście substancji dozwolonych, które mogą być wprowadzane

do obrotu i stosowane w żywności (Rozporządzenie... 2010).

Regulacje związane z rejestracją, oceną, udzieleniem zezwoleń i stosowaniem ograniczeń związanych z substancjami chemicznymi w UE określa Rozporządzenie REACH (2006).

Bromian(V) potasu jest powszechnie stosowany w przemyśle pirotechnicznym do produkcji materiałów wybuchowych, zwłaszcza petard. Ma także zastosowanie w chemii analitycznej jako czynnik utleniający i bromujący. Ponadto był stosowany w przemyśle kosmetycznym jako składnik płynów do trwałej ondulacji na zimno. Obecnie w Polsce nie jest dozwolone stosowanie tego związku w produkcji kosmetyków (Rozporządzenie... 2005).

Bromiany występują jako wtórne zanieczyszczenia wody wodociągowej poddawanej procesowi

uzdatniania poprzez ozonowanie. Dopuszczalne stężenie bromianów w wodzie pitnej w Polsce, w krajach Unii Europejskiej i w USA wynosi 10 µg/dm<sup>3</sup>. Zaleca się jednak, aby – w miarę możliwości, bez ujemnego wpływu na dezynfekcję wody – dążyć do osiągnięcia mniejszej wartości (Rozporządzenie... 2015).

Narażenie zawodowe na bromian(V) potasu może występować podczas produkcji i stosowania tej substancji. Stężenia tego związku w powietrzu na stanowiskach pracy podczas jego produkcji wynosiły 0,9 ÷ 34 mg/m<sup>3</sup>. Podczas pakowania stężenia te przekraczały 100 mg/m<sup>3</sup> (IARC 1999).

W latach 2005-2016 w Polsce rosła liczba osób narażonych na bromian(V) potasu. W 2016 r. wynosiła ona 1 160 osób (tab. 2.), (Centralny Rejestr... 2015).

**Tabela 2.**  
**Narażenie na bromian(V) potasu w Polsce w latach 2005-2016** (Centralny Rejestr... 2015)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet	Liczba kobiet < 45 lat	Łączna liczba osób
2005	12	38	134	354	bd.	488
2006	14	44	104	331	bd.	435
2007	12	50	93	337	bd.	430
2008	13	50	168	515	bd.	683
2009	14	45	181	503	bd.	684
2010	14	47	177	450	bd.	627
2011	14	54	139	509	bd.	648
2012	14	52	139	611	341	750
2013	16	64	162	613	359	775
2014	16	72	169	620	406	789
2015	15	67	146	541	356	687
2016	16	79	254	906	615	1160

Objaśnienia:  
bd. – brak danych.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne

#### Zatrucia ostre ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat ostrych zatruc bromianem(V) potasu u ludzi w warunkach przemysłowych. Liczne przypadki zatruc tym związkiem dzieci i dorosłych to zatrucia przypadkowe lub rozmyślne (Kitto, Dumars 1949; Knappenberger 1952). Do 1990 r. zanotowano 31 przypadków zatrutych osób, z których 11 zmarło.

W większości przypadków były to samobójstwa fryzjerek (Kurokawa i in. 1990).

Doustna dawka śmiertelna bromianu(V) potasu dla człowieka mieści się w zakresie 5 ÷ 500 mg/kg mc. (Kurokawa i in. 1990).

Pierwszymi objawami ostrego zatrucia tym związkiem drogą pokarmową są zaburzenia żołądkowo-jelitowe pod postacią: nudności, wymiotów, biegunek i bólów brzucha. Po kilku godzinach dochodzi do nieodwracalnej utraty słuchu oraz pojawienia się takich objawów neurologicznych, jak:

stan splątania, zawroty głowy, senność i apatia. Kolejnymi objawami są: skąpomocz, bezmocz, obniżone ciśnienie tętnicze krwi i trombocytopenia. Otoksydyczne działanie bromianu(V) potasu obejmuje: nerw słuchowy, prążek naczyniowy, błonę Reissnera, komórki podporowe, komórki rzęskowe i inne struktury ucha wewnętrznego, co może prowadzić do zaburzeń równowagi (Campbell 2006). Dochodzi również do ostrej niewydolności nerek związanej z rozwojem zespołu hemolityczno-mocznicowego (Gradus i in. 1984). W biopsjach nerki obserwowano: martwicę, zwyrodnienie i regenerację nabłonka kanalików proksymalnych, a w późniejszym stadium zatrucia stwardnienie kłębuszków nerkowych i zwłóknienie śródmiąższowe. Dono-

szo również o zmianach kardiotoxycznych i hepatotoxycznych (Kurokawa i in. 1990).

### Zatrucia przewlekłe ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat objawów zatrucia przewlekłego bromianem(V) potasu u ludzi.

### Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat badań epidemiologicznych osób zawodowo narażonych na bromian(V) potasu.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i podostra

Wartości median dawek śmiertelnych bromianu(V) potasu u gryzoni po podaniu *per os* do żołądka i obserwacji 7-dniowej, zarówno u samców, jak i u samic, mieszczą się w zakresie  $280 \div 495$  mg/kg mc.

(tab. 3.). Wartości LD<sub>50</sub> bromianu(V) potasu podanego doustnie u szczurów Wistar obu płci, oznaczone wg OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*) Guideline 401, wyniosły 157 mg/kg mc. (Kawana i in. 1991). Związek ten zakwalifikowano do substancji toksycznych.

**Tabela 3.**

Mediany wartości LD<sub>50</sub> bromianu(V) potasu ustalone dla szczurów, myszy i chomików po podaniu *per os* (Kawana i in. 1991; Kurokawa i in. 1990; Nakajima i in. 1989)

Gatunek zwierząt	Mediany wartości LD <sub>50</sub> , mg/kg mc, samce
Szczury F344	400 (348 ÷ 460)
Szczury Wistar	157
Myszy B6C3F <sub>1</sub>	280 (250 ÷ 314)
Myszy MS/Ae	471
Myszy CD-1	289
Chomiki syryjskie złociste	388 (318 ÷ 473)

Objaśnienia:

W nawiasach podano wartości 95% przedziałów ufności. Czas obserwacji wyniósł 7 dni.

U wszystkich gatunków zwierząt, którym związek podano w dużych dawkach (700 ÷ 900 mg/kg mc.), 2/3 zwierząt padło w ciągu 3 h, a pozostałe zwierzęta (1/3) przeżyły tylko 2 dni.

Głównymi objawami ostrego działania toksycznego bromianu(V) potasu u zwierząt były: zahamowanie czynności lokomotorycznej, niezdolność ruchowa, pozycja leżąca, przyspieszony oddech, zmniejszenie ciepłoty ciała, biegunka, łzawienie i piloerekcja. W badaniu sekcyjnym wykazano silne przekrwienie śluzówki części gruczołowej żołądka i

zastój krwi w płucach. W badaniu histopatologicznym u szczurów już po 1 h od podania tego związku stwierdzono łuszczenie się nabłonka dystalnych kanalików krętych, a po 3 h zmiany martwicze i zwyrodnieniowe nabłonka kanalików proksymalnych. Po 48 h występowały zmiany regeneracyjne nabłonka kanalikowego, które były rozleglejsze po 2 tyg. U myszy i chomików zmiany histopatologiczne występowały później niż u szczurów i były mniej nasilone (Kurokawa i in. 1990).

Szczury samce F344 otrzymywały dożołądkowo bromian(V) potasu w jednorazowych dawkach: 0; 50; 300; 600 lub 1200 mg/kg mc. i były obserwowane przez 4 tyg. Maksymalna dawka związku niepowodująca padnięć zwierząt wynosiła 300 mg/kg mc.; po podaniu większych dawek prawie wszystkie szczury padły. U wszystkich zwierząt, które przeżyły po otrzymaniu dawki 300 mg/kg mc., obserwowano zmiany regeneracyjne w kanalikach nerkowych (Kurata i in. 1992).

U świnek morskich jednorazowe podanie podskórne bromianu(V) potasu w dawce 100 mg/kg mc. po 24 h spowodowało: zmiany zwyrodnieniowe komórek słuchowych ucha wewnętrznego oraz martwicę komórek nabłonka kanalików nerkowych. Po dawce 200 mg/kg mc. zmiany te występowały wcześniej (Matsumoto 1973).

Dożylnie podanie bromianu(V) potasu samcom szczurów F344 w jednorazowych dawkach 77 ÷ 150 mg/kg mc. prowadziło do zwiększenia: bezwzględnej i względnej masy nerek oraz stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, a także do nasilonej peroksydacji lipidów w nerkach (Kurokawa i in. 1987).

Ostre działanie toksyczne bromianu(V) potasu na jelito cienkie szczura, po podaniu w dawce jednorazowej 100 mg/kg mc. *per os*, objawiało się: nasiloną peroksydacją lipidów, oksydacją białek wyrażoną zwiększeniem stężenia grup karbonylowych, zwiększeniem stężenia nadtlenu wodoru, zmniejszeniem stężenia tioli ogółem i zredukowanego glutationu (GSH) oraz zmniejszeniem aktywności enzymów będących markerami jelitowego rąbka szczoteczkiowego (aminopeptydazy leucynowej, LAP; zasadowej fosfatazy, AP i  $\gamma$ -glutamylotransferazy, GGT). Równocześnie dochodziło do zahamowania glikolizy tlenowej i cyklu Krebsa oraz do stymulacji glikolizy beztlenowej. Zmiany te obserwowano po 12 ÷ 168 h od podania związku. Najbardziej zaznaczone zmiany występowały po 48 h, a po 168 h miały tendencję do cofania się, co wskazywałoby na ich odwracalność (Ahmad i in. 2012a). Podobne wyniki uzyskano w identycznym doświadczeniu, w którym oceniano biochemiczne zmiany w różnych strukturach nerki (Ahmad i in. 2012b). W takim samym doświadczeniu wykazano wpływ bromianu(V) potasu na wartości parametrów biochemicznych we krwi obwodowej i surowicy. W erytrocytach stwierdzono: zwiększenie stężenia methemoglobiny, denaturację hemoglobiny i zwiększenie aktywności reduktazy

methemoglobinoj (MetHbR). W osoczu wystąpiło: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginoj (AST) i alaninowej (ALT) oraz zmniejszenie stężenia: fosforanów, glukozy i witaminy C. Stwierdzono również zmniejszenie stężenia tioli ogółem i GSH oraz zwiększenie stężenia nadtlenu wodoru i tlenku azotu (NO). Ponadto wykazano nasiloną peroksydację lipidów i białek wyrażoną odpowiednio: zwiększeniem stężenia związków reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) i karbonyli. Wykazano również zmiany aktywności enzymów pro- i antyoksydacyjnych, w tym: zwiększenie aktywności oksydazy ksantynowej (XO) i dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) oraz zmniejszenie aktywności katalazy (CAT) i peroksydazy glutationowej (GPx). Najbardziej zaznaczone zmiany występowały w 48. godzinie doświadczenia (Ahmad, Mahmood 2012).

Szczury samce Crl:CD (SD) otrzymywały bromian(V) potasu *per os* w dawkach: 0; 40; 60 lub 80 mg/kg mc./dzień przez: 4; 14 i 28 dni. W grupach narażanych na związek w dawce 60 lub 80 mg/kg mc./dzień doszło do zahamowania przyrostu masy ciała między, odpowiednio: 25. i 28. oraz 11. i 15., a także 22. i 28. dniem narażenia. W obu tych grupach obserwowano zwiększenie względnej masy wątroby w, odpowiednio: 28. oraz 14. i 28. dniu narażenia. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: piknozę i rozpad jąder komórkowych w nabłonku części gruczołowej żołądka oraz obecność substancji kwasochłonnych i kropli hialinowych w cytoplazmie komórek nabłonka kanalików proksymalnych nerki w grupach narażanych na dawki 60 i 80 mg/kg mc./dzień. Ilość substancji kwasochłonnych i kropli hialinowych rosła wraz ze zwiększeniem dawki bromianu. Po 28 dniach narażenia zmiany te nasilały się, a ponadto pojawiły się zmiany degeneracyjne w nabłonku kanalików proksymalnych nerki (Okada i in. 2015).

U samców szczurów F344 (nie u samic), pobierających bromian(V) potasu z wodą do picia w zakresie stężeń 125 ÷ 500 mg/dm<sup>3</sup> (10,7 ÷ 42,75 mg/kg mc./dzień) przez 4 tyg., stwierdzono zwiększenie stężenia globulin  $\alpha_2u$  w nerkach (Umemura i in. 2004).

Wykazano pierwotne działanie bromianu(V) potasu drażniące na skórę i oczy. Po jednorazowym podaniu tego związku na skórę królika obserwowano

łagodne podrażnienie, a po powtórny podaniu wystąpiło powierzchniowe oparzenie skóry. Związek ten po wprowadzeniu do worka spojówkowego oka królika (stężenia nie podano) spowodował umiarkowane podrażnienie spojówek i lekkie uszkodzenie rogówki, cofające się całkowicie po 48 h (Patty's Toxicology... 2001).

W badaniu w warunkach *in vitro* na modelu skóry ludzkiej, przeprowadzonym testem OECD 431, nie stwierdzono drażniącego i żrącego działania bromianu(V) potasu (Informacje toksykologiczne...).

W teście węzłów splotkowych (LLNA), przeprowadzonym na myszach metodą OECD 429, nie wykazano działania uczulającego bromianu(V) potasu na skórę (Informacje toksykologiczne...).

### Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Szczury F344, po 10 samców i 10 samic w grupach, otrzymywały w wodzie do picia bromian(V) potasu o stężeniach: 150; 300; 600; 1250; 2500; 5000 lub 10000 mg/dm<sup>3</sup> (co odpowiadało dawkom: 12,83; 25,65; 51,3; 106,9; 213,8; 427,6; 855,2 mg/kg mc./dzień) przez 13 tyg. Wszystkie narażane szczury, które otrzymywały roztwory bromianu(V) potasu w dawkach większych od 106,9 mg/kg mc./dzień, padły w okresie pierwszych 7 tyg. doświadczenia, natomiast pozostałe zwierzęta przeżyły cały okres doświadczenia. Odnotowano zahamowanie przyrostu masy ciała u samców otrzymujących związek w dawce 51,3 lub 106,9 mg/kg mc./dzień. Wykazano istotne zwiększenie: aktywności AST i ALT, dehydrogenazy mleczanowej (LDH), cholinesterazy (ChE) oraz stężenia azotu mocznikowego w surowicy zwierząt obu płci narażanych na bromian(V) potasu w dawce 51,3 mg/kg mc./dzień. Ponadto u samców obserwowano rozległe zmiany regeneracyjne w kanalikach nerkowych (Kurokawa i in. 1990).

U zwierząt (18 szczurów, 3 psów i 3 małp) stosowano dietę zawierającą 84% mąki z dodatkiem 75 mg/kg bromianu(V) potasu (dawka dla szczurów wynosiła około 5,4 mg/kg mc./dzień), odpowiednio przez okres: 4; 8 lub 12 tyg. U żadnego z gatunków zwierząt nie odnotowano skutków szkodliwych. U 12 szczurów i 2 psów karmionych chlebem otrzymanym z mąki zawierającej bromian(V) potasu o stężeniu 200 mg/kg (dawka dla szczurów wynosiła około 17,1 mg/kg mc./dzień) przez 16 dni i mąką zawierającą ten związek o tym samym stężeniu, podawaną szczurom przez 10 tyg., nie stwierdzono

zmian patologicznych. Również u 3 i 4 psów karmionych chlebem z mąki zawierającej – odpowiednio – 70 lub 200 mg/kg związku, przez – odpowiednio – 6 tygodni i 17 miesięcy, nie obserwowano szkodliwych zmian związanych z narażeniem (Expert Committee... 1964).

Szczurom samcom F344 (grupy liczące po 50 szczurów) podawano do picia wodne roztwory bromianu(V) potasu o stężeniach: 0; 20; 100; 200 lub 400 mg/dm<sup>3</sup> przez okres 100 tyg. Dawki dziennych pobrań związku wynosiły: 0; 1,5; 7,9; 16,9 lub 37,5 mg/kg mc. Wśród zmian nienowotworowych wykazano działanie nefrotoksyczne związku objawiające się zwiększeniem bezwzględnej i względnej masy nerek (istotne zwiększenie tylko przy największej dawce związku 37,5 mg/kg mc./dzień) oraz zmiany histopatologiczne. Zmiany te były wyrażone zależnym od dawki związku przerostem komórek przejściowych wyścielających brodawki i miedniczki nerkowe, tzw. hiperplazją nabłonka dróg moczowych. Rozrost ten cechował się silnie zaznaczonym zwiększeniem liczby warstw komórek nabłonka dróg moczowych. Inne zmiany w nerkach, niezależne od wielkości narażenia, to ogniska mineralizacji brodawek nerkowych oraz obecność kwasochłonnych kropelek w nabłonku proksymalnych cewek nerkowych. Te ostatnie zmiany, prawdopodobnie ziarnistości lipofuscyny, wiązane były z procesami peroksydacyjnymi. Wartość NOAEL dla bromianu(V) potasu i zmian nefrotoksycznych określono na poziomie 1,5 mg/kg mc./dzień (DeAngelo i in. 1998).

Szczury samce F344 otrzymywały do picia wodne roztwory bromianu(V) potasu o stężeniach: 0; 5; 20; 100; 200 lub 400 mg/dm<sup>3</sup> (co odpowiadało dawkom: 0; 0,43; 1,72; 8,1; 17,2; 34,4 mg/kg mc./dzień) przez 2 lub 13 tyg. Zakres badań obejmował: objawy kliniczne, masę ciała, masę narządów, skład chemiczny surowicy, zmiany patologiczne makroskopowe i zmiany histopatologiczne w: nerkach, płucach, wątrobie i tarczycy. Cotygodniowa masa ciała i średnie spożycie wody we wszystkich grupach były podobne przez cały okres doświadczenia. W grupie szczurów narażanych na największą dawkę związku (34,4 mg/kg mc./dzień) wystąpiło zwiększenie masy nerek po 2 i 13 tyg. narażenia. W cewkach nerek u szczurów narażanych na związek w dawce 17,2 lub 34,4 mg/kg mc./dzień przez 2 tyg. oraz 34,4 mg/kg mc./dzień przez 13 tyg. wykazano obecność kropli hialiny w cytoplazmie



komórek nabłonka kanalikowego i w świetle kanalików. Zmiany nefrotoksyczne cechowały się również obecnością ognisk zasadochłonnych w kanalikach nerkowych z pogrubionymi błonami podstawnymi. Nie wykazano zmian histopatologicznych w pozostałych narządach. Na podstawie zmian w nerkach autorzy pracy zaproponowali wartość NOEL dla bromianu(V) potasu na poziomie 100 mg/dm<sup>3</sup> (8,1 mg/kg mc./dzień), (Dodd i in. 2013).

U szczurów Wistar obu płci (po 60 zwierząt w grupie) stosowano dietę zawierającą chleb otrzymany z mąki o zawartości bromianu(V) potasu: 0; 50 lub 75 mg/kg (co odpowiadało dawkom: 0; 4,3 oraz 6,4 mg/kg mc./dzień) przez 104 tyg. Wygląd, zachowanie i stan zdrowia zwierząt narażanych nie różniły

się od grupy kontrolnej. Wskaźniki śmiertelności samców i samic narażanych na związek w dawce 6,4 mg/kg mc./dzień były niższe niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono zmian toksycznych i nowotworowych u zwierząt narażanych na bromian(V) potasu (Fisher i in. 1979). Podobne wyniki uzyskano w takim samym doświadczeniu paszowym, przeprowadzonym na myszach, z czasem narażenia 80 tyg. Zmiany, które obserwowano u zwierząt narażanych, obejmowały: wskaźniki hematologiczne krwi obwodowej oraz bezwzględną i względną masę nerek, tarczycy i przysadki mózgowej. Zmiany hematologiczne miały charakter odwracalny (Ginocchio i in. 1979).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne i genotoksyczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat mutagennego i genotoksycznego działania bromianu(V) potasu na ludzi. W testach bakteryjnych związek ten słabo indukował mutacje punktowe u *Salmonella* Typhimurium TA100 o stężeniu 3 mg/płytkę po aktywacji metabolicznej, natomiast nie działał mutagennie u szczepów bakterii: TA98, TA1535, TA1537, TA1538, *Escherichia coli* WP2try- i *E. coli* WP2try his<sup>-</sup> w modelu z aktywacją metaboliczną i bez niej (Ishidate i in. 1984; Kawachi i in. 1980).

Aktywność mutagenną bromianu(V) potasu w dawce 2 lub 4 mg/płytkę wykazano u *S. Typhimurium* TA100 w obecności i bez egzogenego układu aktywującego (Kurokawa i in. 1990) oraz TA102 i TA104 (szczepów wrażliwych na chemikalia generujące aktywne rodniki tlenowe) w obecności układu aktywującego (Levin i in. 1982).

W późniejszych badaniach, przeprowadzonych na *S. Typhimurium* TA97, TA98, TA100, TA1535 i TA1537, stwierdzono mutagenne działanie bromianu(V) potasu w zakresie stężeń 33 ÷ 10 000 µg/płytkę w obecności i bez egzogenego układu aktywującego, z wyjątkiem szczepów TA98 i TA1537, w przypadku których uzyskano wynik ujemny (Informacje toksykologiczne...).

Aberracje chromosomowe strukturalne, w wyniku działania bromianu(V) potasu (bez aktywacji metabolicznej), obserwowano w komórkach i fibroblastach płuc chomika chińskiego w warunkach in vitro w zakresie dawek 0,0625 ÷ 0,25 mg/cm<sup>3</sup> (Ishidate i in. 1984; Kawachi i in. 1980) oraz w komórkach szpiku kostnego szczurów w warunkach in vivo po podaniu związku w dawkach 250,5 mg/kg mc. dootrzewnowo i 344,0 mg/kg mc. doustnie (Fujie i in. 1988; Kawachi i in. 1980).

W badaniach w warunkach in vivo bromian(V) potasu uszkadzał DNA, powodując zwiększenie stężenia 8-hydroksy-2'-dezoksyguanozyny (8-OHdG) w komórkach nerki i wątroby szczurów F344 i Sprague-Dawley (Chipman i in. 1998; Cho i in. 1993; Kasai i in. 1987; Umemura i in. 1998) O ile w warunkach in vitro zwiększenie stężenia 8-OHdG w komórkach grasicy cięłej zależało od stężenia GSH, to takiej zależności nie wykazano w komórkach nerek szczurów Sprague-Dawley w warunkach in vivo (Chipman i in. 1998). Ponadto stwierdzono, że w warunkach in vivo oksydacyjne uszkodzenie DNA, prowadzące do zwiększenia częstości mutacji w wyniku transwersji GC do TA (genu *lacI*) w nerkach przez bromian(V) potasu ma charakter skutku progowego. Istnieją zatem poziomy tego związku bez obserwowanego działania (NOEL): mutagennego, toksycznego, proliferacyjnego i prooksydacyjnego

(Yamaguchi i in. 2008). U szczurów samców Long-Evans wykazano, że produkty uboczne uzdatniania wody pitnej, tj.: 3-chloro-4-(dichlorometylo)-5-hydroksy-2(5H)-furan (70 mg/dm<sup>3</sup>), chloroform (1800 mg/dm<sup>3</sup>), bromodichlorometan (700 mg/dm<sup>3</sup>) oraz ich mieszanina o tych samych stężeniach, hamowały powstawanie 8-OHdG w nerkach pod wpływem bromianu(V) potasu (400 mg/dm<sup>3</sup>) *per os* (McDorman i in. 2005). Ponadto stwierdzono zwiększenie aktywności glikozyazy 8-hydroksyguaniny, enzymu reperacyjnego, wycinającego 8-OHdG z nici DNA w nerkach szczurów narażanych na bromian(V) potasu (Lee i in. 1996). Rozerwanie pojedynczej lub podwójnej nici DNA przez bromian(V) potasu wykazano w teście kometowym przeprowadzonym na ludzkich leukocytach i komórkach nabłonkowych nerki szczurów linii NRK-52E w warunkach *in vitro* (Luan i in. 2007; Parsons, Chipman 2000).

Bromian(V) potasu indukował mikrojądra w komórkach szpiku kostnego myszy po podaniu dootrzewnowo (powyżej 25 mg/kg mc.) i doustnie (powyżej 100 mg/kg mc.), (Hayashi i in. 1982),

w retikulocytach krwi obwodowej myszy CD-1 i ddY oraz szczurów F344 (Awogi i in. 1992; Suzuki i in. 1995; Sai i in. 1992), a także w komórkach części gruczołowej żołądka i wątroby u szczurów, narażanych na związek w dawce 80 mg/kg mc. *per os* przez 4 dni oraz 40; 60 lub 80 mg/kg mc. przez 14 i 28 dni (Okada i in. 2015). W innym badaniu, przeprowadzonym na samcach myszy Ms/Ae i CD-1, którym bromian(V) potasu podawano w zróżnicowanych dawkach 18,8 ÷ 150 mg/kg mc. dootrzewnowo lub 37,5 ÷ 300 mg/kg mc. doustnie, wykazano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania mikrojąder w erytrocytach wielobarwnych szpiku kostnego. U myszy CD-1 częstość ta była większa po podaniu związku dootrzewnowo niż doustnie (Nakajima i in. 1989).

Mutagenne i genotoksyczne działanie bromianu(V) potasu zestawiono w tabeli 4. Na podstawie przytoczonych danych z piśmiennictwa można stwierdzić, że związek ten działa stosunkowo słabo mutagenie, natomiast wykazuje silne działanie klastogenne wskutek oksydacyjnych modyfikacji DNA.

**Tabela 4.**  
**Mutagenne i genotoksyczne działanie bromianu(V) potasu**

Test	Układ biologiczny	Wyniki bez aktywacji metabolicznej
Test Ames	<i>S. Typhimurium</i> TA100 <i>S. Typhimurium</i> TA98, TA1535, TA1537, A1538 <i>E. coli</i> WP2try <sup>+</sup> , WP2try <sup>+</sup> his <sup>+</sup> <i>S. Typhimurium</i> TA102, TA104	– – –
Aberracje chromosomowe strukturalne	Komórki płuc chomika chińskiego w warunkach <i>in vitro</i> Fibroblasty płuc chomika chińskiego w warunkach <i>in vitro</i> Komórki szpiku kostnego szczura w warunkach <i>in vivo</i>	+ + +
Uszkodzenia DNA	Komórki nerki szczura F344 w warunkach <i>in vivo</i> Komórki wątroby szczura F344 w warunkach <i>in vivo</i> Komórki grasicy cielęcej w warunkach <i>in vitro</i> i nerki szczura Sprague-Dawley w warunkach <i>in vivo</i> Komórki nerek szczura Big Blue w warunkach <i>in vivo</i>	
Test mikrojądrowy	Komórki szpiku kostnego myszy ddY (podanie <i>p.o.</i> ) Komórki szpiku kostnego myszy ddY (podanie <i>i.p.</i> ) Komórki szpiku kostnego myszy MS/Ae i CD-1 (podanie <i>i.p.</i> , <i>p.o.</i> ) Retikulocyty myszy CD-1 (podanie <i>i.p.</i> ) Retikulocyty myszy ddY (podanie <i>i.p.</i> ) Retikulocyty szczura F344 (podanie <i>i.p.</i> ) Komórki części gruczołowej żołądka i szpiku kostnego szczura (podanie <i>p.o.</i> )	

Objaśnienia:

*p.o.* – doustnie (łac. *per os*).

*i.p.* – dootrzewnowo (ang. *intrapitoneal*).

+ – wynik dodatni.

– – wynik ujemny.

## Działanie rakotwórcze

### Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat rakotwórczego działania bromianu(V) potasu na ludzi.

### Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Działanie rakotwórcze bromianu(V) potasu oceniono na: myszach, szczurach i chomikach po podaniu drogą pokarmową lub podskórną.

#### Myszy

Myszy szczepu B6C3F<sub>1</sub>, samce, w wieku 28 ÷ 30 dni (grupy liczące po 50 zwierząt) otrzymywały do picia

wodne roztwory bromianu(V) potasu o stężeniach: 0; 80; 400 lub 800 mg/dm<sup>3</sup>, codziennie przez okres 100 tyg. Pobrane dawki związku w kolejnych grupach zwierząt wynosiły: 0; 9,1; 42,4 lub 77,8 mg/kg mc./dzień. Przeżywalność zwierząt w grupach wynosiła: 37/49; 33/48; 38/49 i 42/51. U zwierząt narażanych na związek przyrost masy ciała oraz bezwzględne i względne masy: wątroby, nerek, śledziony i jąder nie różniły się od grupy kontrolnej. U myszy obserwowano występowanie nowotworów nerki i wątroby w postaci gruczolaków i raków. Częstość występowania nowotworów nie była zależna od dawki związku. Statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania nowotworów nerek wykazano w grupie myszy narażanych tylko na najmniejszą dawkę związku (9,1 mg/kg mc./dzień). W wątrobie częstość występowania nowotworów była nieznamienista statystycznie (*DeAngelo* i in. 1998), (tab. 5.).

**Tabela 5.**

**Częstość występowania nowotworów u samców myszy B6C3F<sub>1</sub> pobierających bromian(V) potasu z wodą do picia** (*DeAngelo* i in. 1998)

Lokalizacja nowotworu	Dawka, mg/kg mc./dzień	Liczba zwierząt z nowotworami/liczba zwierząt ogółem (odsetek zwierząt z nowotworami)	
		gruczolaki	raki
Nerki	0,0	0	0
	9,1	2/38 (5,3)	3/38 (7,9)
	42,4	2/41 (4,9)	1/41 (2,4)
	77,8	1/44 (2,3)	0
Wątroba	0,0	8/41 (19,5)	13/41 (31,7)
	9,1	11/38 (28,9)	16/38 (42,1)
	42,4	8/42 (19,5)	11/42 (26,2)
	77,8	10/44 (22,7)	16/44 (36,4)

Grupy myszy szczepów: B6C3F<sub>1</sub>, BDF<sub>1</sub> i CDF<sub>1</sub>, złożone z 27 samców, otrzymywały do picia roztwór wodny bromianu(V) potasu o stężeniu 750 mg/dm<sup>3</sup> (dawka około 60 ÷ 90 mg/kg mc./dzień) przez 88 tyg. Grupy kontrolne liczyły po 15 zwierząt każdego szczepu. U myszy B6C3F<sub>1</sub> stwierdzono 2 przypadki gruczolaka i 1 przypadek gruczolakoraka nerki, a u pozostałych szczepów po 1 przypadku gruczolaka nerki. W grupach kontrolnych nie stwierdzono nowotworów nerek. Ponadto u myszy B6C3F<sub>1</sub> wykazano 6 przypadków gruczolakoraka i 7 przypadków gruczolaka wątroby ( $p \leq 0,05$ ), natomiast u myszy CDF<sub>1</sub> – 14 przypadków gruczolaka jelita cienkiego ( $p \leq 0,01$ ), (*Kurokawa* i in. 1990).

Ogółem 50 samic myszy B6C3F<sub>1</sub> otrzymywało bromian(V) potasu w wodzie do picia o stężeniu 500 lub 1000 mg/dm<sup>3</sup> (dawka: 56,5 lub 119,8 mg/kg mc./dzień) przez 78 tyg., a następnie wodę wodociągową przez 26 tyg. Chociaż masa

ciała w grupie myszy otrzymujących roztwór o największym stężeniu (1000 mg/dm<sup>3</sup>) była zmniejszona, to czas przeżycia w obu grupach zwierząt był podobny. Częstość występowania nowotworów: płuc, wątroby i węzłów chłonnych w narażanych grupach nie różniła się w stosunku do grupy kontrolnej (*Kurokawa* i in. 1986b). Noworodki myszy ICR obu płci (liczby zwierząt nie podano) otrzymywały podskórną bromian(V) potasu w dawkach jednorazowych (24 h po urodzeniu) lub raz/tydz. w dawkach: 12,5; 25; 50; 100 lub 200 mg/kg mc. przez 4 tyg. Zwierzęta zabito po 78 tyg. W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono zmian nowotworowych i nienowotworowych skóry w miejscu podawania związku. Nie wykazano również zmian nowotworowych w nerkach badanych myszy (*Matsushima* i in. 1986).

## Szczury

Szczury F344 obu płci w wieku  $4 \div 6$  tyg., w grupach liczących po 53 zwierzęta, otrzymywały do picia wodne roztwory bromianu(V) potasu o stężeniu 250 lub  $500 \text{ mg/dm}^3$  przez 110 tyg. Dzielne pobranie związku wynosiło – odpowiednio – u samców 12,5 lub 27,7  $\text{mg/kg mc./dzień}$ , a u samic 12,5 i 25,5  $\text{mg/kg mc./dzień}$ . W 60. tyg. doświadczenia u szczurów samców narażanych na większą dawkę związku ( $27,7 \text{ mg/kg mc./dzień}$ ) zmniejszono

stężenie roztworu bromianu(V) potasu do  $400 \text{ mg/dm}^3$  z powodu zbyt dużego zahamowania przyrostu masy ciała. Średni czas przeżycia samców ( $88,1$  tyg.) narażanych na największe stężenie związku ( $500 \text{ mg/dm}^3$ ) był istotnie krótszy niż w grupie kontrolnej ( $104,5$  tyg.). Zarówno u samców, jak i samic zmiany przednowotworowe w postaci: ognisk dysplastycznych (DF), komórek nowotworowych w nerkach (RCT) oraz gruczolakoraków i gruczolaków nerek były silnie zaznaczone (Kurokawa i in. 1982), (tab. 6.).

Tabela 6.

Częstość występowania zmian przednowotworowych i nowotworowych w nerkach szczurów F344 pobierających bromian(V) potasu z wodą do picia (Kurokawa i in. 1982)

Grupa szczurów	Liczba szczurów <sup>a</sup>	Czas wystąpienia zmian, tyg. $\pm$ SD	Liczba szczurów ze zmianami nowotworowymi, %		
			DF	RCT	gruczolakoraki
Samce:					
0 $\text{mg/dm}^3$	52	111,0 $\pm$ 0	6(11)	3(6)	3(6)
250 $\text{mg/dm}^3$	53	103,7 $\pm$ 9,1	32(60)*	32(60)*	24(45)*
500 $\text{mg/dm}^3$	53	88,9 $\pm$ 18,9	40(77)*	46(88)*	44(85)*
Samice:					
0 $\text{mg/dm}^3$	47	–	0(0)	0(0)	0(0)
250 $\text{mg/dm}^3$	50	107,6 $\pm$ 5,8	13(25)**	28(56)*	21(40)*
500 $\text{mg/dm}^3$	49	107,9 $\pm$ 5,6	9(17)**	39(80)*	36(69)*

Objaśnienia:

<sup>a</sup> – liczba samców i samic, które przeżyły dłużej niż, odpowiednio, 14 i 85 tyg. od wykrycia RCT.

DF – ogniska dysplastyczne.

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

RCT – nerkowe komórki nowotworowe.

\* –  $p \leq 0,01$ .

\*\* –  $p \leq 0,001$ .

Ponadto tylko u samców szczurów F344 stwierdzono nowotwory otrzewnej (międzybłoniaki), których częstość występowania była statystycznie istotnie większa niż w grupie kontrolnej (Kurokawa i in. 1982).

Szczurom samcom F344 (grupy liczące  $20 \div 24$  zwierzęta) podawano do picia wodne roztwory bromianu(V) potasu o stężeniach: 0; 15; 30; 60; 125; 250 lub  $500 \text{ mg/dm}^3$  (co odpowiadało dawkom: 0; 1,3; 2,6; 5,2; 10,8; 21,6; 43,2  $\text{mg/kg mc./dzień}$ ) przez 104 tyg. Średnia przeżywalność zwierząt w grupie otrzymującej związek o stężeniu w wodzie  $500 \text{ mg/dm}^3$  ( $82,8$  tyg.) była znamienne krótsza niż w grupie kontrolnej ( $103,1$  tyg.). W pozostałych grupach przeżywalność nie różniła się od grupy kontrolnej. U szczurów narażanych na bromian(V) potasu o stężeniach  $125 \div 500 \text{ mg/dm}^3$  obserwowano istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania

gruczolaków z komórek nabłonka kanalików nerkowych, a przy największym stężeniu związku ( $500 \text{ mg/dm}^3$ ) również międzybłoniaka otrzewnej oraz gruczolaków i raków z komórek nabłonka pęcherzyków tarczycy. Ponadto obserwowano istotne statystycznie zwiększenie liczby DF i RCT w nerkach wraz z wielkością narażenia (tab. 7.). Zależność między częstością występowania RCT (%) a dawką bromianu(V) potasu miała charakter sigmoidalny (Kurokawa i in. 1986a).

W innym doświadczeniu szczury samce F344/N (po 54 zwierząt w grupie) pojono wodnymi roztworami bromianu(V) potasu o stężeniach: 0; 20; 100; 200 lub  $400 \text{ mg/dm}^3$  przez okres do 100 tyg. Pobierane dawki związku wynosiły, odpowiednio: 0; 1,5; 7,9; 16,9 lub 37,5  $\text{mg/kg mc./dzień}$ . Przeżywalność szczurów w grupach otrzymujących 200 i  $400 \text{ mg/dm}^3$  była wyraźnie mniejsza niż w grupie

kontrolnej. U szczurów pobierających związek w największej dawce (37,5 mg/kg mc./dzień) obserwowano istotne statystycznie zwiększenie względnej masy: wątroby, nerek, tarczycy i śledziony. U wszystkich zwierząt obserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania międzybłoniaków osłonki pochwowej jąder (tab. 8.). W niektórych przypadkach międzybłoniak występował

także na powierzchni błony surowiczej trzewi brzusznych i krezki. Ponadto w grupie zwierząt narażanych na największą dawkę związku (37,5 mg/kg mc./dzień) stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania nowotworów nerki i tarczycy (tab. 9.), (*DeAngelo* i in. 1998).

**Tabela 7.**

**Narządowa lokalizacja i częstość występowania nowotworów u samców szczurów F344 pobierających bromian(V) potasu z wodą do picia** (*Kurokawa* i in. 1986a)

Stężenie bromianu(V) potasu, mg/dm <sup>3</sup>	Liczba zwierząt z nowotworami/liczba zwierząt ogółem (odsetek zwierząt z nowotworami)			
	gruczołakoraki nerki		gruczołaki nerki	międzybłoniaki otrzewnej
0	0/19	0/19	0/19	0/19
15	0/19	0/19	0/19	0/19
30	0/20	0/20	3/20(15)	0/20
60	0/24	1/24(4)	4/24(17)	0/24
125	0/24	5/24(21)*	2/24(8)	0/24
250	0/20	5/20(25)*	3/20(15)	1/20(5)
500	3/20(15)	6/20(30)*	15/20(75)**	2/20(10)

Objaśnienia:

\*  $-p \leq 0,05$ .

\*\*  $-p \leq 0,001$ .

W innym badaniu oceniono zależność między dawkami bromianu(V) potasu a czasem narażenia oraz zmianami nowotworowymi u samców szczurów F344. Związek podawano w wodzie do picia o stężeniach: 0; 20; 100; 200 lub 400 mg/dm<sup>3</sup> przez: 12; 26; 52; 78 lub 100 tyg. Statystycznie znamienne trendy wzrostowe z czasem narażenia i dawką związku wykazano w przypadku częstości występowania: nerkowych komórek nowotworowych, hiperplazji nabłonka dróg moczowych miedniczek nerkowych oraz nowotworów tarczycy. Statystycznie istotne zmiany występowały po 78 i 100 tyg. narażenia na ogół w grupach zwierząt narażanych na największe stężenia związku (200 oraz 400 mg/dm<sup>3</sup>). We wszystkich grupach zwierząt wystąpiło statystycznie znamienne zmniejszenie stężenia trijodotyroniny (T<sub>3</sub>) w surowicy krwi (*Wolf* i in. 1998).

Oceniono również aktywność promocyjną bromianu(V) potasu w stosunku do NetyloNhydroksyetylonitrozoaminy (EHEN) jako induktora nowotworowego w nerkach i wątrobie. Szczury samce F344 (128 zwierząt podzielonych na 6 grup) otrzymywały w wodzie do picia EHEN o stężeniu 500 lub 1000 mg/dm<sup>3</sup> przez 2 tyg., a następnie bromian(V) potasu o stężeniu 500 mg/dm<sup>3</sup> przez 24 tyg. U szczurów,

które pobierały bromian(V) potasu po indukcji nowotworowej, stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie średniej liczby ognisk dysplastycznych i nerkowych komórek nowotworowych na jednostkę powierzchni nerki w porównaniu ze zwierzętami pobierającymi sam EHEN (*Kurokawa* i in. 1982).

W innym doświadczeniu, przeprowadzonym na 180 szczurach samcach F344, oceniono próg promocyjnego działania bromianu(V) potasu oraz takiego samego działania jego produktu termicznego rozkładu, bromku potasu, w stosunku do kancerogennego EHEN. Wszystkie związki podawano w wodzie do picia, a mianowicie: EHEN o stężeniu 500 mg/dm<sup>3</sup>, bromian(V) potasu o stężeniach: 15; 30; 60; 125; 250 lub 500 mg/dm<sup>3</sup>, natomiast bromek potasu o stężeniu 350 lub 1750 mg/dm<sup>3</sup>. Średnia liczba DF/cm<sup>2</sup> była istotnie zwiększona w sposób zależny od dawki u szczurów narażanych na EHEN i bromian(V) potasu powyżej 30 mg/dm<sup>3</sup>. Krzywa zależności między liczbą R/cm<sup>2</sup> a dawkami bromianu(V) potasu miała kształt paraboli. Nie wykazano kancerogennego i promocyjnego działania bromku potasu w stosunkowo dużych dawkach. Uznano, że próg promocyjnego działania bromianu(V) potasu w wodzie do picia występuje w zakresie stężeń 15 ÷ 30 mg/dm<sup>3</sup> (*Kurokawa* i in. 1985).

**Tabela 8.**

Częstość występowania międzybłoniaków osłonki pochwowej jąder u szczurów samców F344 pobierających bromian(V) potasu z wodą do picia (DeAngelo i in. 1998)

Dawka, mg/kg mc./dzień	Liczba badanych zwierząt	Liczba przypadków międzybłoniaka, %
0	47	0
1,5	49	4(8,2)
7,9	49	5(10,2)*
16,9	47	10(21,3)**
37,5	43	27(62,8)**

Objaśnienia:

\*  $-p \leq 0,05$ .

\*\*  $-p \leq 0,002$ .

**Tabela 9.**

Częstość występowania nowotworów nerek i tarczycy u szczurów samców F344 pobierających bromian(V) potasu z wodą do picia (DeAngelo i in. 1998)

Lokalizacja nowotworu	Dawka bromianu(V) potasu, mg/kg mc./dzień	Liczba zwierząt z nowotworami/liczba zwierząt badanych, %	
		gruczolaki	raki
Nerki	0	1/45(2,2)	0
	1,5	1/43(2,3)	0
	7,9	4/47(8,5)	2/47(4,3)
	16,9	2/39(5,1)	1/39(2,6)
	37,5	9/32(28,1)**	4/32(12,5)*
Tarczyca	0	0	0
	1,5	2/39(5,1)	2/39(5,1)
	7,9	1/43(2,3)	0
	16,9	2/35(5,7)	2/35(5,7)
	37,5	8/30(26,7)*	6/30(20)*

Objaśnienia:

\*  $-p \leq 0,05$ .

\*\*  $-p \leq 0,002$ .

### Chomiki

Grupy złocistych chomików syryjskich, samców, liczące po 20 zwierząt, otrzymywały do picia wodne roztwory bromianu(V) potasu o stężeniach: 0; 125; 250; 500 lub 2000 mg/dm<sup>3</sup> przez 89 tyg. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie czasu przeżycia zwierząt. Końcowa masa ciała zwierząt pobierających związek o stężeniu 2000 mg/dm<sup>3</sup> była zmniejszona, a bezwzględne i względne masy nerek zwierząt z grup otrzymujących 250 i 2000 mg/dm<sup>3</sup> były istotnie większe niż w grupie kontrolnej. U 7/75 (9,3%) narażanych zwierząt obserwowano gruczolaki nerek, w tym u: 1; 2 i 4 chomików pobierających związek o stężeniach, odpowiednio: 250; 500 lub 2000 mg/dm<sup>3</sup> (Takamura i in. 1985).

### Jakościowa ocena rakotwórczości

W Unii Europejskiej zaklasyfikowano bromian(V) potasu do substancji rakotwórczych kategorii

zagrożenia 1.B, z przypisanym zwrotem H350: może powodować raka (Rozporządzenie... 2008).

Według opinii ekspertów Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) istnieją wystarczające dowody rakotwórczego działania bromianu(V) potasu na zwierzęta doświadczalne oraz niewystarczające dowody działania rakotwórczego na ludzi. Na podstawie istniejących danych grupa ekspertów IARC zaliczyła bromian(V) potasu do czynników o przypuszczalnym działaniu rakotwórczym na ludzi (grupa 2.B), (IARC 1999).

### Ilościowa ocena rakotwórczości

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono tylko jedną pracę zawierającą ilościową ocenę ryzyka nowotworowego, związanego z narażeniem zawodowym na bromian(V) potasu (Wnuk, Szymczak 2003). Jako podstawę oceny przyjęto wyniki badań przewlekłych, przeprowadzonych na szczurach samcach F344 (Kurokawa i in. 1986a) i F344/N (DeAngelo

i in. 1998). Jako skutek krytyczny przyjęto częstość występowania nowotworów nerek i tarczycy u badanych zwierząt (tab. 7., tab. 9.). W wyniku dopasowania dwustopniowych modeli matematycznych do danych empirycznych uzyskano zależności dawka-częstość występowania (ryzyko) nowotworów u szczurów. Nieco większe ryzyko nowotworowe, otrzymane na podstawie danych *Kurokawy* i in. (1986a) w porównaniu z danymi *DeAngelo* i in. (1998), stało się podstawą budowy zależności dawka-odpowiedź dla narażonych ludzi.

Przeliczenie stężenia bromianu(V) potasu w powietrzu środowiska pracy na średnią dawkę związku w okresie całego życia przeprowadzono, uwzględniając: wentylację płuc człowieka – 10 m<sup>3</sup>/8 h,

średnią masę ciała człowieka – 70 kg, średnią masę ciała szczura – 0,38 kg, liczbę dni pracy w roku – 240, maksymalną liczbę lat pracy w narażeniu – 40, czas trwania doświadczenia na szczurach – 2 lata, czas życia szczura – 2 lata. Na podstawie zależności dawka-odpowiedź określono wielkość ryzyka raka nerki i raka tarczycy w warunkach narażenia zawodowego na bromian(V) potasu (tab. 10).

Z przedstawionych danych wynika, że stężenia bromianu(V) potasu w powietrzu, stwarzające takie samo ryzyko dodatkowych nowotworów złośliwych nerki i tarczycy, różnią się między sobą około 3,65-krotnie. Zatem ryzyko raka nerki u ludzi narażonych zawodowo na bromian(V) potasu jest 3,5 razy większe niż ryzyko raka tarczycy.

**Tabela 10.**

**Zależność stężenia bromianu(V) potasu w powietrzu środowiska pracy od przyjętego ryzyka raka nerki (Wnuk, Szymczak 2003)**

Wielkość ryzyka	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>
0,01	2,0
0,001	0,2
0,0001	0,02

### **Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat toksyczności bromianu(V) potasu związanej z reprodukcją u ludzi.

Toksyczność reprodukcyjną i rozwojową bromianu(V) potasu oceniono u szczurów Sprague-Dawley otrzymujących wodne roztwory związku o stężeniach: 25; 80 lub 250 mg/dm<sup>3</sup> przez 35 dni. Pobrane dawki bromianu(V) potasu wynosiły, odpowiednio: 2,6; 9,0 lub 25,6 mg/kg mc./dzień, co odpowiadało dawkom jonu bromianowego (BrO<sub>3</sub><sup>-</sup>) wynoszącym: 2,2; 7,7 lub 22 mg/kg mc./dzień. Dwie grupy samic (A i B), liczące – odpowiednio – po 10 i 13 zwierząt, były narażane na związek. Samice grupy A były narażane od 1. do 34. dnia doświadczenia, tj. w okresie zapłodnienia i wczesnego okresu ciąży. Samice grupy B były narażane od 6. dnia ciąży do pierwszego dnia po porodzie, tj. w okresie późnej ciąży i porodu. Szczury samce (po 10 zwierząt w grupie) były kojarzone z samicami grupy B przez 5 dni przed narażeniem (między 1. a 5. dniem doświadczenia), a następnie były narażane na bromian(V) potasu od 6. do 34./35. dnia doświadczenia. U samic oceniano: masę ciała, liczbę i masę potomstwa oraz liczbę implantacji. U samców notowano:

objawy kliniczne, masę narządów, jakość nasienia i zmiany histopatologiczne. Noworodki samic grupy B obserwowano przez 5 dni po urodzeniu. Nie określono, które wskaźniki brano pod uwagę przy ocenie noworodków. Czynność reprodukcyjna samic, tj. płodność i plenność, nie była zmieniona. U samców narażanych na największe stężenie związku (250 mg/dm<sup>3</sup>) stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie gęstości nasienia (o 18%) w najądrzach. Nie stwierdzono zmian makroskopowych i mikroskopowych w: nerkach, wątrobie, śledzionie, jądrach i najądrzach. Na podstawie zmian gęstości nasienia zaproponowano wartości NOAEL i LOAEL dla bromianu(V) sodu na poziomie, odpowiednio: 9,0 oraz 25,6 mg/kg mc./dzień (National Toxicology Program... 1996; *Wolfe* i in. 1996).

W badaniu wielopokoleniowym szczury (6 samców i 20 samic) karmiono chlebem przygotowanym z mąki zawierającej bromian(V) potasu o stężeniu 14 lub 100 mg/kg mc. przez trzy pokolenia. Doświadczenie trwało 10 miesięcy. Przez cały okres trwania doświadczenia stan zdrowia szczurów, ich: behavior, przyrost masy ciała i wydolność reprodukcyjna pozostawały prawidłowe. Nie wykazano również zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych oraz akumulacji bromianu w mózgu i wątrobie (Expert Committee 1964).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

U osób narażonych zawodowo na bromian(V) potasu może on wchłaniać się do organizmu w postaci aerozoli w drogach oddechowych. Mniejsze znaczenie może mieć wchłanianie z przewodu pokarmowego. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych ilościowych na temat wchłaniania tej substancji u ludzi.

U szczurów, którym podano bromian(V) potasu dożołądkowo w dawce 50 lub 100 mg/kg mc., maksymalne stężenie anionu bromianowego ( $\text{BrO}_3^-$ ) w osoczu obserwowano po 15 min, natomiast w jelicie cienkim i pęcherzu moczowym – odpowiednio – po 30 i 60 min po podaniu. Po podaniu związku w dawce 100 mg/kg mc. maksymalne stężenie  $\text{BrO}_3^-$  w osoczu wynosiło około  $4 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ , w jelicie cienkim około 8% podanej dawki, a w pęcherzu moczowym około 2,6% w przeliczeniu na dawkę (Fujii i in. 1984). Z danych tych wynika, że bromian(V) potasu ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego i szybkiej biodegradacji w organizmie.

Wchłanianie bromianu z przewodu pokarmowego oceniono u 6- ÷ 8-tygodniowych szczurów samców F344, którym podawano do żołądka bromian(V) potasu znakowany tlenem  $^{18}\text{O}$  w jednorazowych dawkach  $2,5 \mu\text{g}/\text{kg}$  mc. ÷  $25 \text{mg}/\text{kg}$  mc. Szczury zabijano po: 1; 5 lub 24 h. W: nerkach, tarczycy, wątrobie i jądrach wykazano obecność znacznika i zwiększenie jego ilości wraz z czasem obserwacji oraz brak liniowej zależności obserwowanego zwiększenia od dawki związku (Delker i in. 2006). Wchłanianie bromianu przez skórę jest niewielkie. Po nałożeniu bromianu(V) potasu na skórę świnek morskich w ilości 16,5 mg wykazano, że tylko 0,1% podanej ilości uległo wchłonięciu w ciągu 30 min (CIR 2006).

### Rozmieszczenie

Po podaniu bromianu(V) potasu *per os* szczurom Wistar w jednorazowej dawce  $50 \text{mg}/\text{kg}$  mc. obecność bromianu wykazano tylko w moczu i kale w pierwszej dobie, w ilościach – odpowiednio – 30 i 0,24% podanej dawki. W innych tkankach i płynach ustrojowych, a w szczególności w: osoczu, erytrocytach, śledzionie, nerkach, wątrobie, trzustce, żołądka i jelicie cienkim nie wykryto bromianu,

natomiast stwierdzono obecność jonu bromkowego w ilościach przekraczających  $1,4 \div 6,1$ -krotnie jego stężenia fizjologiczne, stwierdzone u zwierząt nienarażanych (Fujii i in. 1984).

Znakowany tlenem  $^{18}\text{O}$  bromian(V) potasu po podaniu jednorazowym *per os* ulegał rozmieszczeniu w: nerkach, tarczycy, jądrach i wątrobie. Po podaniu związku w dawce  $25 \text{mg}/\text{kg}$  mc. największe stężenie znacznika stwierdzono w nerkach i wątrobie (ponad  $20 \mu\text{g}$   $^{18}\text{O}/\text{g}$  suchej tkanki). W tarczycy wykazano 3-krotnie mniejsze stężenie znacznika niż w nerkach (Delker i in. 2006).

### Metabolizm

Bromian(V) potasu jako silny utleniacz jest skutecznie redukowany do jonu bromkowego przez takie związki tiolowe, jak: GSH, cysteina i ergotioneina. Redukcja bromianu w warunkach *in vitro* przebiega niemal stechiometrycznie w obecności: GSH, cysteiny, ergotioneiny i innych związków tiolowych, zarówno w temperaturze  $37^\circ\text{C}$  (3 min), jak i w  $100^\circ\text{C}$  (5 min), co świadczy o nieenzymatycznym przebiegu reakcji redoksowej (Tanaka i in. 1984).

Największy potencjał redukcyjny w stosunku do bromianu(V) potasu w warunkach *in vitro* wykazano w przypadku: homogenatów wątroby, nerek i erytrocytów, nieco mniejszy w przypadku: śledziony, jelita cienkiego, soku żołądkowego i żołądka, a najmniejszy w przypadku osocza i śliny (Tanaka i in. 1984).

Proces biodegradacji jonu bromianowego do jonu bromkowego w różnych narządach przebiega bardzo szybko, tj. w ciągu  $2 \div 4$  h (Fujii i in. 1984).

Ostatnio zwrócono uwagę na możliwość powstawania reaktywnych form bromu w procesie redukcji bromianu przez związki tiolowe. Reaktywnymi formami bromu są: tlenki bromu,  $\text{BrO}_2$  i  $\text{BrO}$  oraz rodnik bromowy ( $\text{Br}\cdot$ ). Powstają one w wyniku redukcji bromianu do ditlenku bromu ( $\text{BrO}_2$ ), który po redukcji jednoelektronowej tworzy anion brominowy ( $\text{BrO}_2^-$ ) redukowany do tlenku bromu  $\text{BrO}$ , a następnie do anionu podbrominowego ( $\text{BrO}^-$ ), z którego powstaje rodnik  $\text{Br}\cdot$  (Ballmaier, Epe 2006; Kawanishi, Murata 2006). Wszystkie, reaktywne formy bromu są odpowiedzialne za oksydacyjne modyfikacje guaniny w DNA i powstawanie 8-OHdG (Ballmaier, Epe 2006; Kawanishi, Murata 2006; Parsons, Chipman 2000).



## Wydalanie

Wydalanie jonu bromianowego oraz jonu bromkowego, jako jego metabolitu, zachodzi głównie drogą moczową. Wykres ukazujący szybkość wydalania

jonu bromianowego z moczem, przy dawkach bromianu(V) potasu powyżej 5 mg/kg mc. *per os*, ma kształt paraboli. Jon ten jest również wydalany w niewielkich ilościach z kałem (*Fujii i in.* 1984).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Bromian(V) potasu został sklasyfikowany jako genotoksyczny związek rakotwórczy na podstawie: mutagenności w teście Amesa (*Levin i in.* 1982), strukturalnych aberracji chromosomowych (*Fujie i in.* 1988; *Ischidate i in.* 1984) i dodatniego wyniku testu mikrojądrowego (*Nakajima i in.* 1989; *Suzuki i in.* 1995). Związek ten ma zdolność utleniania deoksyguaniny do 8-OHdG zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* (*Ballmaier, Epe* 1995; *Kasai i in.* 1987; *Parsons, Chipman* 2000). Utlenione rybo- i deoksyrybonukleozydy, zawierające – odpowiednio – 8-hydroksyguaninę (8-OHG) i 8-OHdG, indukują wymiany chromatyd siostrzanych w ludzkich limfocytach (*Arashidani i in.* 1998), a 8-OHdG ulega parowaniu z adeniną, jak również z cytozyną, co prowadzi do inwersji G:C na A:T oraz transwersji typu A:T na G:C podczas replikacji DNA z udziałem odpowiedniej polimerazy (*Cheng i in.* 1992; *Umemura, Kurokawa* 2006). Zaproponowano, że utleniona zasada purynowa jest odpowiedzialna za mutagenne i rakotwórcze działanie bromianu(V) potasu (*Le Page i in.* 1995).

W mechanizmie toksycznego działania bromianu(V) potasu kluczową rolę odgrywają procesy oksydacyjne wynikające z wysokiego potencjału redoksowego tej substancji. Bromian(V) potasu zaburza równowagę pro-/antyoksydacyjną, m.in. w komórkach jelita cienkiego, nerek i erytrocytach, w wyniku zahamowania aktywności takich enzymów antyoksydacyjnych, jak: katalaza, peroksydaza glutationowa, reduktaza glutationowa i reduktaza tioredoksynowa, a także redukcji stężeń białkowych i niebiałkowych antyoksydantów, m.in. tioli ogółem, GSH i witaminy C. Równocześnie związek ten zwiększa aktywność enzymów prooksydacyjnych, cytoplazmatycznej miedziowo-cynkowej dysmutazy ponadtlenkowej i oksydazy ksantynowej. W konsekwencji dochodzi do zwiększenia stężenia takich reaktywnych form tlenu (ROS), jak: nadtlenek wodoru, anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik

hydroksylowy lub tlen singletowy. ROS, powstające pod wpływem bromianu(V) potasu, utleniają w procesie peroksydacji: lipidy, białka (szczególnie białka tiolowe), kwasy nukleinowe, węglowodany i wolne jony metali. W rezultacie procesów peroksydacyjnych dochodzi do zwiększenia: stężeń dialdehydu malonowego (MDA), karbonyli, 8-OHdG, pęknięcia pojedynczych i podwójnych nici DNA, wykazanego w teście kometowym w warunkach *in vitro*, oraz zmniejszenia poziomów białkowych grup tiolowych w komórkach i tkankach (*Ahmad i in.* 2012a; 2012b; *Ahmad, Mahmood* 2012; *Chipman i in.* 1998; *Parsons, Chipman* 2000).

Stres oksydacyjny indukowany przez aktywowany metabolicznie bromian(V) potasu powoduje uszkodzenie DNA, wyrażone nie tylko zwiększeniem poziomów 8-OH-dG, lecz także adduktów eteno-DNA, które mogą powstawać w reakcji DNA z nadtlennkami lipidowymi (*Chipman i in.* 1998; *Murata i in.* 2001). W procesie aktywacji metabolicznej anionu bromianowego kluczową rolę odgrywają związki tiolowe, zwłaszcza GSH. W warunkach *in vitro* proces powstawania 8-OHdG jest zależny od GSH. Z kolei w warunkach *in vivo* zmniejszony poziom GSH, po wstępnym narażeniu szczurów na dietylo-maleinian, nie chroni tkanek przed peroksydacją lipidów i utlenieniem DNA (*Chipman i in.* 1998).

W mechanizmie rakotwórczego działania bromianu(V) potasu na nerki szczura wyróżniono: oksydacyjne uszkodzenie DNA, wyrażone zwiększeniem stężenia 8-OH-dG, mutacje genowe, akumulację  $\alpha$ 2u-globulin, ekspansję klonalną wyrażoną nasiloną proliferacją komórkową i powstawanie litych nowotworów (*Umemura i in.* 2004). Mechanizm ten u samicy szczura wydaje się inny niż u samców. Przy tych samych stężeniach związku (250 lub 500 mg/dm<sup>3</sup>) działających rakotwórczo u obu płci, u samicy nie obserwowano: działania mutagennego, akumulacji  $\alpha$ 2u-globulin oraz nasilonej proliferacji komórkowej (*Umemura, Kurokawa* 2006), wyrażonej inkorporacją

bromodeoksyurydyny (*Umemura i in.* 2009) lub trytowanej [<sup>3</sup>H] tymidyny do nerkowego DNA (*Giri i in.* 1999; *Khan, Sultana* 2004).

W warunkach *in vitro* bromian(V) potasu hamował mitozę i stymulował apoptozę w komórkach mezotelialnych otrzewnej szczura w sposób zależny od dawki (*Crosby i in.* 2000).

W badaniach molekularnych wykazano, że bromian(V) potasu indukuje mutacje punktowe w eksonie 7. genu p53 komórek nerkowych LLC-PK<sub>1</sub> w warunkach *in vitro* w kodonach: 236; 237; 238 i 239 oraz generuje kodon 257 kończący translację. Uważa się, że gen p53 jest zmutowany w około 50% wszystkich nowotworów ludzkich (*Richter, Vamvakas* 1998). W badaniach genetycznych: nerek, tarczycy i komórek mezotelialnych u szczurów narażanych na kancerogenną dawkę bromianu(V) potasu wykazano zróżnicowaną ekspresję transkryptów mRNA obejmujących geny związane z: rakami mnogimi, śmiercią komórki, transportem jonowym i stresem oksydacyjnym (*Delker i in.* 2006).

Na podstawie wyników badań molekularnych zaproponowano mechanizm rakotwórczego działania bromianu(V) potasu na komórki mezotelialne szczura F344. Związek ten generuje sygnał redok-sowy, który w procesie transdukcji aktywuje gen p53

i prowadzi do: transkrypcyjnej aktywacji stresu oksydacyjnego i genów naprawczych, rozregulowania kontroli wzrostu oraz wadliwej naprawy DNA, powodując rozwój nowotworu (*Crosby i in.* 2000).

O udziale procesów oksydacyjnych w toksyczności wieloukładowej i kancerogenezie indukowanej w nerkach przez bromian(V) potasu świadczą wyniki wielu badań doświadczalnych, w których naturalne i syntetyczne przeciwutleniacze wykazywały ochronne działanie u zwierząt. Działanie to stwierdzono w przypadku: izoflawonoidów soi (*Khan, Sultana* 2004), tauryny (*Ahmad i in.* 2013), polifenoli (*Nishioka i in.* 2006), kminku czarnego (*Nigella sativa*), kumaryny (*Khan i in.* 2003; 2004) i *Tephrosia purpurea* (*Khan i in.* 2001). Podobne działanie ochronne kolawironu, bioflawonoidu z nasion *Garcinia kola*, na enzymy antyoksydacyjne i przeciwdziałanie peroksydacji lipidów obserwowano w nerkach i wątrobie szczurów narażanych na bromian(V) potasu (*Farombi i in.* 2002). Ponadto antyoksydacyjne działanie wyciągu z czerwonej morskiej algi (*Alsidium corallinum*) wykazano w erytrocytach myszy narażanych na bromian (*Saad i in.* 2014).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Dane dotyczące łącznego działania toksycznego bromianu(V) potasu z innymi ksenobiotykami są stosunkowo nieliczne. Wykazano, że łączne narażenie szczurów na ten związek i takie produkty uboczne uzdatniania wody, jak m.in. chloroform i bromodichlorometan, prowadzi do hamowania powstawania 8-OHdG w nerkach zwierząt (*McDorman i in.* 2005).

Łączne działanie toksyczne bromianu(V) potasu z EHEN badano w aspekcie oceny promocyjnego działania bromianu w stosunku do znanych kancerogenów (*Kurokawa i in.* 1982; 1985).

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Wyniki badań podprzewlekłych i przewlekłych stosunkowo dobrze ukazują zależność skutków toksycznego działania bromianu(V) potasu od wielkości narażenia. W zakresie skutków nienowotworowych przeważa działanie nefrotoksyczne związku. W badaniach przewlekłych, przeprowadzonych na szczurach samcach F344, które pobierały bromian(V) potasu w wodzie do picia w zróżnicowanych dawkach w zakresie 0 ÷ 37,5 mg/kg mc./dzień przez okres 100 tyg., obserwowano mineralizację

brodawek nerkowych oraz przerost komórek wyścielających brodawki i miedniczki nerkowe zależny od wielkości narażenia (tab. 11.). Zmiany te występowały począwszy od dawki 7,9 mg/kg mc./dzień (LOAEL), natomiast brak ich było przy dawce 1,5 mg/kg mc./dzień (NOAEL). Zmiany w nerkach występowały już po 78 tyg. narażenia na dwa największe stężenia związku (16,9 oraz 37,5 mg/kg mc./dzień), (*DeAngelo i in.* 1998; *Wolf i in.* 1998).

**Tabela 11.**

**Częstość występowania przerostu nabłonka dróg moczowych u szczurów samców F344 narażanych na bromian(V) potasu przez 100 tyg. (DeAngelo i in. 1998; Wolfi in. 1998)**

Dawka, mg/kg mc./dzień	Liczba zwierząt	Częstość występowania, %
0	44	7(15,9)
1,5	41	6(13,9)
7,9	47	25(53,2)*
16,9	39	32(82,1)*
37,5	32	30(93,8)*, **

Objaśnienia:

\* –  $p \leq 0,002$  w porównaniu do grupy kontrolnej.

\*\* –  $p \leq 0,002$  (istotność trendu).

Również u szczurów samców F344, pobierających bromian(V) potasu w wodzie do picia w dawkach: 0; 0,4; 1,6; 8,1; 16,5 lub 34,9 mg/kg mc./dzień przez 13 tyg., obok zwiększenia bezwzględnej i względnej masy nerek przy największej dawce (34,9 mg/kg mc./dzień) po 2 i 13 tyg. narażenia, obserwowano zmiany histopatologiczne tylko w nerkach w postaci kropli hialinowych w cytoplazmie komórek nabłonka kanalikowego i w świetle kanalików oraz ognisk zasadochłonnych w kanalikach nerkowych z pogrubionymi błonami podstawnymi. Autorzy pracy zaproponowali wartość NOEL dla obserwowanych zmian na poziomie 8,1 mg/kg mc./dzień (Dodd i in. 2013).

U szczurów F344, obu płci, pobierających bromian(V) potasu w wodzie do picia w dawkach: 0, 1,2; 2,4; 4,8; 10,1; 20,2 lub 40,4 mg/kg mc./dzień przez 4 tyg., szczególnie u samców, wykazano

zależność między ilością generowanej 8-OHdG w nerkach a wielkością narażenia. Szczególnie silną zależność przyczynowo-skutkową stwierdzono w przypadku inkorporacji bromodeoksyurydyny (BrdU) do proksymalnych kanalików krętych nerki, wskazującej na nasilenie procesów proliferacyjnych. Ponadto akumulacja globuliny  $\alpha_2u$  w nerkach tylko u samców wykazywała zależność od dawki bromianu(V) potasu. Wartości LOAEL dla BrdU, globuliny  $\alpha_2u$  i 8-OHdG, wyniosły – odpowiednio – 2,4; 10,1 oraz 20,2 mg/kg mc./dzień (Umemura i in. 2004).

Zależność między częstością występowania zmian przednowotworowych i nowotworów o różnej lokalizacji narządowej u samców myszy B6C3F1 i samców szczurów F344 a wielkością narażenia na bromian(V) potasu przedstawiono w tab. 5-9.

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY

### Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Zarówno w Polsce, jak i w innych państwach, z wyjątkiem USA i Federacji Rosyjskiej, nie ustalono wartości dopuszczalnych stężeń bromianu(V) potasu w powietrzu środowiska pracy (ICSC 2003; List of MAK... 2014; Rozporządzenie... 2014). W USA zalecono wartość TLV-TWA na poziomie 0,1 mg/m<sup>3</sup> (ACGIH 2015). W Federacji Rosyjskiej obowiązuje wartość NDSch (STEL) z czerwca 2003 r. na poziomie 3 mg/m<sup>3</sup> (RTECS 2016).

### Podstawy proponowanych wartości NDS

Skutkami krytycznymi toksycznego działania bromianu(V) potasu są: zmiany nefrotoksyczne, przednowotworowe oraz łagodne i złośliwe nowotwory

w różnych narządach. Wykazano, że indukcja procesu nowotworowego jest wynikiem genotoksycznego i klastogennego działania związku. Działanie rakotwórcze bromianu(V) potasu udowodniono w badaniach doświadczalnych na zwierzętach. Brak jest danych o rakotwórczym działaniu związku na ludzi. W warunkach narażenia drogą pokarmową myszy lub szczurów, gdy związek był pobierany w wodzie do picia lub w paszy, obserwowano zmiany nowotworowe w: nerkach, tarczycy, jądrach i otrzewnej. Zmianami przednowotworowymi były: ogniska dysplastyczne, hiperplazja nabłonka dróg moczowych i ogniska nerkowych komórek nowotworowych. Bromian(V) potasu indukował gruczolaki i gruczolakoraki w nerkach i tarczycy oraz międzybłonniaki osłonki pochwowej jąder i otrzewnej. Częstość występowania nowotworów była zależna od dawki

związku i czasu narażenia (*DeAngelo* i in. 1998; *Kurokawa* i in. 1986a).

Jako podstawę wartości NDS dla bromianu(V) potasu można przyjąć wyniki ilościowej oceny wielkości ryzyka nowotworowego, związanego z narażeniem na ten związek u szczurów samców F344 (*Wnuk, Szymczak* 2003). Podstawą wartości NDS może być ryzyko raka nerki na poziomie  $1 \cdot 10^{-3}$ , któremu odpowiada stężenie związku wynoszące  $0,2 \text{ mg/m}^3$ . Można by zatem zaproponować wartość NDS dla bromianu(V) potasu wynoszącą  $0,2 \text{ mg/m}^3$ .

Ponieważ brak jest dowodów działania rakotwórczego bromianu(V) potasu na ludzi, ustalenie wartości NDS na podstawie działania rakotwórczego tego związku na gryzonie wydaje się mało przekonujące. Ponadto dane z piśmiennictwa świadczą o tym, że działanie rakotwórcze bromianu(V) potasu na szczury ma charakter progowy (*DeAngelo* i in. 1998; *Kurokawa* i in. 1985).

Na podstawie wyników badań doświadczalnych można stwierdzić, że narządem krytycznym w warunkach narażenia na bromian(V) potasu dla skutków nienowotworowych jest nerka. Pracę *DeAngelo* i in. (1998) można uznać za krytyczną w ocenie nefrotoksycznego działania bromianu(V) potasu, manifestującego się zwiększeniem bezwzględnej i względnej masy nerek oraz zależnymi od dawki związku zmianami histopatologicznymi w postaci hiperplazji komórek przejściowych wyścielających brodawki i miedniczki nerkowe, określanej mianem przerostu nabłonka dróg moczowych. Inne zmiany obserwowane w nerkach, niezależne od wielkości narażenia, to ogniska mineralizacji brodawek nerkowych oraz obecność kwasochłonnych kropli w nabłonku proksymalnym cewek nerkowych.

Wychodząc z wartości dawki związku pobranego z wodą do picia, wynoszącej  $1,5 \text{ mg/kg mc./dzień}$ , przyjętej za wartość NOAEL, obliczono jego równoważne stężenie dla człowieka w powietrzu środowiska pracy na podstawie wzoru:

$$D_h = D_w \cdot W_h / V_h,$$

gdzie:

$D_h$  – równoważne stężenie bromianu(V) potasu w powietrzu dla człowieka,

$D_w$  – pobrana dawka bromianu(V) potasu przez szczura w wodzie do picia,

$W_h$  – masa ciała człowieka (70 kg),

$V_h$  – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h ( $10 \text{ m}^3$ ).

Zatem:

$$D_h = (1,5 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}) / 10 \text{ m}^3$$

$$D_h = 10,5 \text{ mg/m}^3.$$

Wartość NDS dla bromianu(V) potasu obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = D_h / UF$$

$$\text{NDS} = 10,5 \text{ mg/m}^3 / 24$$

$$\text{NDS} = 0,44 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

$UF$  – współczynniki niepewności,

$A = 2$  – związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi,

$B = 2$  – związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (badanie na szczurach, droga narażenia pokarmowa),

$C = 2$  – przejście z badań podprzewlekłych (13 tyg.) do przewlekłych,

$D = 1$  – zastosowanie wartości NOAEL,

$E = 3$  – współczynnik modyfikujący związany z działaniem genotoksycznym i rakotwórczym związku.

Na podstawie przedstawionego wyliczenia zaproponowano wartość NDS bromianu(V) potasu na poziomie  $0,44 \text{ mg/m}^3$  wraz z oznakowaniem: Carc. 1B (substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B). Natomiast nie ma podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) tej substancji.

Wielkość ryzyka raka nerki i tarczycy w warunkach narażenia zawodowego na bromian(V) potasu o stężeniu  $0,44 \text{ mg/m}^3$ , obliczona wg *Wnuk* i *Szymczaka* (2003), wynosi – odpowiednio –  $2,2 \cdot 10^{-3}$  oraz  $0,6 \cdot 10^{-3}$ .

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2015). Guide to Occupational Exposure Values.

Ahmad M.K., Khan A.A., Mahmood R. (2012a). Alterations in brush border membrane enzymes, carbohydrate metabolism and oxidative damage to rats intestine by potassium bromate. *Biochimie* 94, 2776–2782.

Ahmad M.K., Naqshbandi A., Fareed M., Mahmood R. (2012b). Oral administration of a nephrotoxic dose of potassium bromate, a food additive, alters renal redox and metabolic status and inhibits brush border membrane enzymes in rats. *Food Chemistry* 134, 980–985.

Ahmad M.K., Khan A.A., Mahmood R. (2013). Taurine ameliorates potassium bromate-induced kidney damage in rats. *Amino Acids* 45, 1109–1121.

Ahmad M.K., Mahmood R. (2012). Oral administration of potassium bromate, a major water disinfection by-product, induces oxidative stress and impairs the antioxidant power of rat blood. *Chemosphere* 87, 750–756.

Arashidani K., Iwamoto-Tanaka N., Muraoka M., Kasai K. (1998). Genotoxicity of ribo- and deoxyribonucleosides of 8-hydroxyguanine, 5-hydroxycytosine, and 2-hydroksyadenine: induction of SCE in human lymphocytes and mutagenicity in *Salmonella typhimurium* TA100. *Mutat. Res.* 403, 223–227.

Awogi T., Murata K., Uejima M., Kuwahara T., Asanami S., Shimono K., Morita T. (1992). Induction of micronucleated reticulocytes by potassium bromate and potassium chromate in CD-1 male mice. *Mutat. Res.* 278, 181–185.

Ballmaier D., Epe B. (1995). Oxidative DNA damage induced by potassium bromate under cell free conditions and in mammalian cells. *Carcinogenesis* 16, 335–342.

Ballmaier D., Epe B. (2006). DNA damage by bromate: Mechanism and consequences. *Toxicology* 221, 166–171.

Campbell K.C. (2006). Toxicology. Bromate-induced ototoxicology. *Toxicology* 221, 205–211.

Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (2015). Łódź, IMP.

Cheng K.C., Cahill D.S., Kasai H., Nishimura S., Loeb L.A. (1992). 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G-T and A-C substitutions. *J. Biol. Chem.* 267, 166–172.

Chipman J.K., Davies J.E., Parsons J.L., Nair J., O'Neill G., Fawell J.K. (1998). DNA oxidation by potassium bromate; a direct mechanism or linked to lipid peroxidation? *Toxicology* 126, 93–102.

Cho D.H., Hong J.T., Chin K., Cho T.S., Lee B.M. (1993). Organotropic formation and disappearance of 8-hydroxydeoxyguanosine in the kidney of Sprague-

-Dawley rats exposed to adriamycin and  $\text{KBrO}_3$ . *Cancer Lett.* 74, 141–145.

CIR (2006). Potassium Bromate. [W:] Ingredients found safe, with qualifications. *Cosmetic Ingredient Review* [[http://www.cirsafety.org/staff\\_files/safewithqualifications.pdf](http://www.cirsafety.org/staff_files/safewithqualifications.pdf)].

Crosby L.M. (2000). Studies on Mechanisms of Potassium Bromate-Induced Mesothelial Carcinogenesis in the Male F344 Rat. A thesis for the Degree of Ph.D. U.S. North Carolina State University.

Crosby L.M., Hyder K.S., DeAngelo A.B., Kepler T.B., Gaskill B., Benavides G.R., Yoon L., Morgan K.T. (2000). Morphologic analysis correlates with gene expression changes in cultured F344 rat mesothelial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 169, 205–221.

DeAngelo A.B., George M.H., Kilburn S.R., Moore T.M., Wolf D.C. (1998). Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F<sub>1</sub> mice and F344/N rats. *Toxicol. Pathol.* 26(5), 587–594.

Delker D., Hatch G., Allen J., Crissman B., George M., Geter D., Kilburn S., Moore T., Nelson G., Roop B., Slade R., Swank A., Ward W., DeAngelo A. (2006). Molecular biomarkers of oxidative stress associated with bromate carcinogenicity. *Toxicology* 221, 158–165.

Dodd D.E., Layko D.K., Cantwell K.E., Willson G.A., Thomas R.S. (2013). Subchronic toxicity evaluation of potassium bromate in Fischer 344 rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 36, 1227–1234.

Durrant P.J., Durrant B. (1965). *Zarys współczesnej chemii nieorganicznej*. Warszawa, PWN, 1058.

EPA (2001). Toxicological Review of Bromate. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington DC, U.S. Environmental Protection Agency.

Expert Committee on Food Additives (1964). Seventh Report on the Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and Their Toxicological Evaluation: Emulsifiers, Stabilizers, Bleaching and Maturing Agents. World Health Organization Technical Report, Series 281, Geneva [cyt. za: Kurokawa i in. 1990].

Farombi E.O., Alabi M.C., Akuru T.O. (2002). Kolaviron modulates cellular redox status and impairment of membrane protein activities induced by potassium bromate ( $\text{KBrO}_3$ ) in rats. *Pharmacol. Res.* 45(1), 63–68.

FDA (2006). Food Additive Status List. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Food and Drug Administration. Washington DC [<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opaappa.html>].

- Fisher N., Hutchinson J.B., Berry R., Hardy J., Ginocchio A.V., Waite V. (1979). Long-term toxicity and carcinogenicity studies of the bread improver potassium bromate. 1. Studies in rats. *Food. Cosmet. Toxicol.* 17, 33–39.
- Fujie K., Shimazu H., Matsuda M., Sugiyama T. (1988). Acute cytogenetic effects of potassium bromate on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutat. Res.* 206, 455–458.
- Fujii M., Oikawa K., Saito H., Fukuhara C., Onosaka S., Tanaka T. (1984). Metabolism of potassium bromate in rats. I. *In vivo* studies. *Chemosphere* 13, 1207–1212.
- Ginocchio A.V., Waite V., Hardy J., Fisher N., Hutchinson J.B., Berry R. (1979). Long-term toxicity and carcinogenicity studies of the bread improver potassium bromate. 2. Studies in mice. *Food Cosmet. Toxicol.* 17, 41–47.
- Giri U., Iqbal M., Athar M. (1999). Potassium bromate (KBrO<sub>3</sub>) induces renal proliferative response and damage by elaborating oxidative stress. *Cancer Res.* 135, 181–188.
- Gradus D., Rhoads M., Bergstrom L.B., Jordan S.C. (1984). Acute bromate poisoning associated with renal failure and deafness presenting as hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Nephrol.* 4, 188–191.
- Hayashi M., Sofuni T., Ishidate M. Jr. (1982). High-sensitivity in micronucleus induction of a mouse strain (MS). *Mutat. Res.* 105, 253–256.
- IARC (1999). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 73. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. Lyon, 481–496.
- ICSC (2003). International Chemical Safety Cards. Potassium Bromate.
- Informacje toksykologiczne Europejskiej Agencji ds. Chemikaliów [<http://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13209>].
- Ishidate M. Jr., Sofuni T., Yoshikawa K., Hayashi M., Nohmi T., Sawada M., Matsuoka A. (1984). Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.* 22, 623–636 [cyt. za: Kurokawa i in. 1990].
- Kasai H., Nishimura S., Kurokawa Y., Hayashi Y. (1987). Oral administration of the renal carcinogen, potassium bromate, specifically produces 8-hydroxydeoxyguanosine in rat target organ. *Carcinogenesis* 12, 1959–1961.
- Kawachi T., Yahagi T., Kada T., Tazima Y., Ishidate M. Jr., Sasaki M., Sugiyama T. (1980). Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. [W:] *Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests*. IARC Scientific Publications No. 27. [Red.] R. Montesano, H. Bartsch, L. Tomatis. International Agency for Research on Cancer. France, Lyon, 330–333 [cyt. za: Kurokawa i in. 1990].
- Kawana K., Nakaoka T., Horiguchi Y., Watanabe S., Kawauchi S. (1991). Toxicological study of potassium bromate. I. Absorption, metabolism and excretion of potassium bromate after oral administration in rats. *Eisei Kagaku* 37(4), 258–265 [cyt. za: PHG 2009].
- Kawanishi S., Murata M. (2006). Mechanism of DNA damage induced by bromate differs from general types of oxidative stress. *Toxicology* 221, 172–178.
- Khan N., Sharma S., Alam A., Saleem M., Sultana S. (2001). *Tephrosia purpurea* ameliorates N-diethylnitrosamine and potassium bromate-mediated renal oxidative stress and toxicity in Wistar rats. *Pharmacol. Toxicol.* 88, 294–299.
- Khan N., Sharma S., Sultana S. (2003). *Nigella sativa* (black cumin) ameliorates potassium bromate-induced early events of carcinogenesis: diminution of oxidative stress. *Hum. Exp. Toxicol.* 22, 193–203.
- Khan N., Sharma S., Sultana S. (2004). Attenuation of potassium bromate-induced nephrotoxicity by coumarin (1,2-benzopyrone) in Wistar rats: chemoprevention against free radical-mediated renal oxidative stress and tumor promotion response. *Redox Rep.* 9(1), 19–28.
- Khan N., Sultana S. (2004). Abrogation of potassium bromate-induced renal oxidative stress and subsequent cell proliferation response by soy isoflavones in Wistar rats. *Toxicology* 201, 173–184.
- Kitto W., Dumars K.W. (1949). Potassium bromate poisoning. *J. Pediatr.* 35(2), 197–200.
- Knappenberger R.C. (1952). Potassium bromate poisoning. *J. Pediatr.* 40(1), 105–108.
- Kurata Y., Diwan B.A., Ward J.M. (1992). Lack of renal tumor-initiating activity of a single dose of potassium bromate, a genotoxic renal carcinogen in male Fischer 344/Ncr rats. *Fd. Chem. Toxicol.* 30(3), 251–259.
- Kurokawa Y., Aoki S., Imazawa T., Hayashi Y., Matsushima Y., Takamura N. (1985). Dose-related enhancing effect of potassium bromate on renal tumorigenesis in rats initiated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)* 76, 583–589 [cyt. za: Kurokawa i in. 1990].
- Kurokawa Y., Aoki S., Matsushima Y., Takamura N., Imazawa T., Hayashi Y. (1986a). Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. *J. Natl. Cancer Inst.* 77, 977–982.
- Kurokawa Y., Takayama S., Konishi Y., Hiasa Y., Asahina S., Takahashi M., Maekawa A., Hayashi Y. (1986b). Long-term *in vivo* carcinogenicity test of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. *Environ. Health Persp.* 69, 221–235.
- Kurokawa Y., Hayashi Y., Maekawa A., Takahashi M., Kokubo T. (1982). Induction of renal cell tumors in F-344 rats by oral administration of potassium bromate, a food additive. *Gann* 73, 335–338 [cyt. za: Kurokawa i in. 1990].
- Kurokawa Y., Maekawa A., Takahashi M., Hayashi Y. (1990). Toxicity and carcinogenicity of potassium

- bromate – a new renal carcinogen. *Environ. Health Persp.* 87, 309–335.
- Kurokawa Y., Takahashi M., Kokubo T., Ohno Y., Hayashi Y. (1983). Enhancement by potassium bromate of renal tumorigenesis initiated by N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine in F-344 rats. *Gann* 74, 607–610 [cyt. za: Kurokawa i in. 1990].
- Kurokawa Y., Takamura N., Matsuoka C., Imazawa T., Matsushima Y., Onodera H., Hayashi Y. (1987). Comparative studies on lipid peroxidation in the kidney of rats, mice and hamsters and on the effect of cysteine, glutathione and diethyl maleate treatment on mortality and nephrotoxicity after administration of potassium bromate. *J. Am. Coll. Toxicol.* 6, 489–501.
- Lee Y.-S., Choi J.-Y., Park M.-K., Choi E.-M., Kasai H., Chung M.-H. (1996). Induction of OH<sup>8</sup>Gua glycosylase in rat kidneys by potassium bromate (KBrO<sub>3</sub>), a renal oxidative carcinogen. *Mutat. Res.* 364, 227–233.
- Le Page F., Margot A., Grollman A.P., Sarasin A., Gentil A. (1995). Mutagenicity of a unique 8-oxoguanine in a human Ha-ras sequence in mammalian cells. *Carcinogenesis* 16, 2779–2784.
- Levin D.E., Hollstein M.C., Christman M.F., Schwiers E.A., Ames B.N. (1982). A new Salmonella tester strain (TA102) with A:T base pairs at the site of mutation detects oxidative mutagens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79, 7445–7449 [cyt. za: Kurokawa i in. 1990].
- List of MAK and BAT Values (2014). Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area Report 50. Deutsche Forschungsgemeinschaft authorized and signed by Professor Dr. Andrea Hartwig Chair of the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Bonn, Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527682027.oth2/pdf>].
- Luan Y., Suzuki T., Palanisamy R., Takashima Y., Sakamoto H., Sakuraba M., Koizumi T., Saito M., Matsufuji H., Yamagata K., Yamaguchi T., Hayashi M., Honma M. (2007). Potassium bromate treatment predominantly causes large deletions, but not GC > TA transversion in human cells. *Mutat. Res.* 619, 113–123.
- Matsumoto I. (1973). Clinical and experimental studies on the ototoxicity of bromate. *Otol. Fukuoka* 19, 220–236 [cyt. za: Kurokawa i in. 1990].
- Matsushima Y., Takamura N., Imazawa T., Kurokawa Y., Hayashi Y. (1986). Lack of carcinogenicity of potassium bromate after subcutaneous injection to newborn mice and newborn rats. *Sci. Rep., Tohoku Univ. Ser.-C* 33, 22–26 [cyt. za: Kurokawa i in. 1990].
- McDorman K.S., Pachkowski B.F., Nakamura J., Wolf D.C., Swenberg J.A. (2005). Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in Long-Evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chem.-Biol. Interact.* 152, 107–117.
- Murata M., Bansho Y., Inoue S., Ito K., Ohnishi S., Midorikawa K., Kawanashi S. (2001). Requirement of glutathione and cysteine in guanine-specific oxidation of DNA by carcinogenic potassium bromate. *Chem. Res. Toxicol.* 14, 678–685.
- Nakajima M., Kitazawa M., Oba K., Kitagawa Y., Toyoda Y. (1989). Effect of route of administration in the micronucleus test with potassium bromate. *Mutat. Res.* 223, 399–402.
- National Toxicology Program Final Report (1996). Sodium Bromate: Short Term Reproductive and Developmental Toxicology Study When Administered to Sprague-Dawley Rats in the Drinking Water (NTP/NIEHS No. NOI-ES-15323; NTP-RDGT No. 94-007). Research Triangle Park, NC [cyt. za: EPA 2001].
- Nishioka H., Fujii H., Sun B., Aruoma O.I. (2006). Comparative efficacy of oligonol, catechin and (-)-epigallocatechin 3-O-gallate in modulating the potassium bromate-induced renal toxicity in rats. *Toxicology* 226, 181–187.
- Okada E., Fujiishi Y., Narumi K., Kado S., Wako Y., Kawasako K., Kaneko K., Ohyama W. (2015). Evaluation of repeated dose micronucleus assays of the liver and gastrointestinal tract using potassium bromate: a report of the collaborative study by CSGMT/JEMS.MMS. *Mutat. Res.* 780-781, 94–99.
- Parsons J.L., Chipman J.K. (2000). The role of glutathione in DNA damage by potassium bromate in vitro. *Mutagenesis* 15, 311–316.
- Patnaik P. (1992). A Comprehensive Guide to the Hazardous Properties of Chemical Substances. New York, Von Nostrand Reinhold [cyt. za: *Crosby* 2000].
- Patty's Toxicology (2001). 5 ed., vol. 3. New York, J. Wiley and Sons, Inc, 806–808.
- Pazera T., Rzemieniuk T. (2000) *Browarnictwo*. Warszawa, WSiP.
- PHG, Public Health Goals (2009). Public Health Goals for Chemicals in Drinking Water. Bromate. Governor of the State of California, California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment.
- Richter H., Vamvakas S. (1998). S-(1,2-Dichlorovinyl)-L-cysteine-induced dedifferentiation and p53 gene mutations in LLC-PK<sub>1</sub> cells: a comparative investigation with S-(2-chloroethyl)cysteine, potassium bromate, cis-platinum and styrene oxide. *Toxicol. Lett.* 94, 145–157.
- Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 6 czerwca 2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* 2014, poz. 817.

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 marca 2005 r. w sprawie list substancji niedozwolonych lub dozwolonych z ograniczeniami do stosowania w kosmetykach oraz znaków graficznych umieszczanych na opakowaniach kosmetyków. DzU 2005, nr 72, poz. 642.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2010 r. w sprawie dozwolonych substancji dodatkowych. DzU 2010, nr 232, poz. 1525.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. DzU 2012, poz. 890 ze zm. z 2015 r. poz. 1090.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 listopada 2015 r. w sprawie jakości wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi. DzU 2015, poz. 1989.
- 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 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 (tzw. rozporządzenie CLP). Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. z późn. zm.
- Rozporządzenie REACH (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH), utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE [w wersji sprostowanej]. Dz. Urz. UE L 136 z dnia 29.05.2007 r. z późn. zm., s. 3.
- RTECS (2016). [komputerowa baza danych].
- Saad H.B., Nasri I., Elwej A., Krayem N., Jarraya R., Kallel C., Zeghal N., Amara I.B. (2014). A mineral and antioxidant-rich extract from the red marine algae *Alsidium corallinum* exhibits cytoprotective effects against potassium bromate-induced erythrocyte oxidative damages in mice. *Biol. Trace Elem. Res.* 160, 85–96.
- Sai K., Hayashi M., Takagi A., Hasegawa R., Sofuni T., Kurokawa Y. (1992). Effects of antioxidants on induction of micronuclei in rat peripheral blood reticulocytes by potassium bromate. *Mutat. Res.* 269, 113–118.
- Suzuki T., Hayashi M., Hakura A., Asita O.A., Kodama Y., Honma M. (1995). Combination effects of clastogens in the mouse peripheral blood micronucleus assay. *Mutagenesis* 10, 31–36.
- The Merck Index (2006). *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. [Red.] M.J. O'Neil. 14 ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA, 1315.
- Takamura N., Kurokawa Y., Matsushima Y., Imazawa T., Onodera H., Hayashi Y. (1985). Long-term oral administration of potassium bromate in male Syrian golden hamsters. *Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ. Ser. C* 32, 43–46 [cyt. za: Kurokawa i in. 1990].
- Tanaka K., Oikawa K., Fukuhara C., Saito H., Onosaka S., Min K.S., Fujii M. (1984). Metabolism of potassium bromate in rats. II. *In vitro* studies. *Chemosphere* 13, 1213–1219.
- The Ministry of Health and Welfare Japan (1986). *The Japanese Standards of Food Additives*. 5th Edition, Tokyo, 433.
- Umemura T., Kitamura Y., Kanki K., Maruyama S., Okazaki K., Imazawa T., Nishimura T., Hasegawa R., Nishikawa A., Hirose M. (2004). Dose-related changes of oxidative stress and cell proliferation in kidneys of male and female F344 rats exposed to potassium bromate. *Cancer Sci.* 95(5), 393–398.
- Umemura T., Kurokawa Y. (2006). Etiology of bromate-induced cancer and possible models of action-studies in Japan. *Toxicology* 221, 154–157.
- Umemura T., Takagi A., Sai K., Hasegawa R., Kurokawa Y. (1998). Oxidative DNA damage and cell proliferation in kidneys of male and female rats during 13-weeks exposure to potassium bromate (KBrO<sub>3</sub>). *Arch. Toxicol.* 72, 264–269.
- Umemura T., Tasaki M., Kijima A., Okamura T., Inoue T., Ishii Y., Suzuki Y., Masui N., Nohmi T., Nishikawa A. (2009). Possible participation of oxidative stress in causation of cell proliferation and *in vivo* mutagenicity in kidneys of *gpt* delta rats treated with potassium bromate. *Toxicology* 257, 46–52.
- WHO (1992). *Technical Report Series: 828, Thirty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Geneva, 29–30.
- Wnuk M., Szymczak W. (2003). Bromian(V) potasu. Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynnikiów Rakotwórczych 17, 57–74.
- Wolf D.C., Crosby L.M., George M.H., Kilburn S.R., Moore T.M., Miller R.T., DeAngelo A.B. (1998). Time- and dose-dependent development of potassium bromate-induced tumors in male Fischer 344 rats. *Toxicol. Pathol.* 26(6), 724–729.
- Wolfe G.W., Kaiser L.B., Lanning L., Chapin R.E., Klinefelter G., Hunter E.S. (1996). Short term reproductive and development effects of sodium bromate in S-D rats when administered in the drinking water (Abstract). *Toxicologist* 30, 121–122 [cyt. za: EPA 2001].
- Yamaguchi T., Wei M., Hagihara N., Omori M., Wanibuchi H., Fukushima S. (2008). Lack of mutagenic and toxic effects of low dose potassium bromate on kidneys in the Big Blue rat. *Mutat. Res.* 652, 1–11.



# ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA BROMIAN(V)POTASU

*dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA*  
*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: nerki, narząd słuchu, przewód pokarmowy.  
Badania pomocnicze: morfologia krwi, mocznik, kreatynina, AST, ALT, w zależności od wskazań audiometria.

## Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: nerki, narząd słuchu, przewód pokarmowy.  
Badania pomocnicze: morfologia, mocznik, kreatynina, AST, ALT, w zależności od wskazań audiometria.  
Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

### U w a g a

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

## Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: nerki, narząd słuchu, przewód pokarmowy.  
Badania pomocnicze: morfologia, mocznik, kreatynina, AST, ALT w zależności od wskazań audiometria.

## Narządy (układy) krytyczne

Narządem krytycznym podczas pracy w narażeniu na cisplatinę są nerki.

## Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi podczas pracy w narażeniu na cisplatinę są:

- niewydolność nerek
- istotne uszkodzenie narządu słuchu.

### U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na sklasyfikowanie bromianu(V) potasu jako genotoksycznego związku rakotwórczego w narażeniu na bromian(V) potasu nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży, kobiet karmiących piersią i pracowników młodocianych.

Pracownicy powinni być informowani o potencjalnym działaniu rakotwórczym na ludzi bromianu(V) potasu.