

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
dr MAŁGORZATA
SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK
Uniwersytet Medyczny
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

Bar i jego związki rozpuszczalne

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,5 mg/m³
NDSCh: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.09.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 22.03.2005

Słowa kluczowe: bar, rozpuszczalne związki baru, układ sercowo-naczyniowy, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS).

Key words: barium, barium soluble compounds, cardiovascular system, MAC value.

Bar jest srebrzystobiałym metalem alkalicznym reaktywnym chemicznie, który występuje w stanie naturalnym w skorupie ziemskiej. Do rozpuszczalnych związków baru należą głównie jego sole – chlorek, azotan, octan i węglan. Sole baru są klasyfikowane jako związki szkodliwe. Bar i jego związki mają powszechne zastosowanie przemysłowe (m.in. w przemyśle chemicznym, szklarskim, ceramicznym i elektrotechnicznym), są także stosowane jako topniki w elektrodach spawalniczych.

Narażenie zawodowe na bar i jego związki rozpuszczalne (w postaci pyłów i dymów) występuje głównie w przemyśle stalowym, szklarskim, metalurgicznym i wydobywczym.

Minimalna doustna dawka letalna dla człowieka wynosi około 10 mg/kg dla chlorku baru i około 60 mg/kg dla węglanu baru. Węglan baru w dawce 20 mg/kg powoduje już osłabienie mięśni, parestezje i porażenia wiotkie. Związkami najczęściej powodującymi ostre zatrucia są: węglan, chlorek, azotan i octan baru.

W klinicznym obrazie zatrucia związkami baru zwykle występują ostre zaburzenia żołądkowo-jelitowe, osłabienie odruchów głębokich i zmniejszenie napięcia mięśniowego oraz osłabienie siły mięśniowej i postępujące porażenie mięśni. Śmierć zwykle następuje w wyniku zatrzymania oddechu (porażenia mięśni oddechowych) i krążenia. Objawom tym towarzyszy zmniejszenie stężenia potasu w surowicy i częstoskurcz komorowy, który przechodzi w migotanie komór. W wyniku ostrego zatrucia związkami baru wystąpić może także ostra niewydolność nerek, rabdomioliza, dysfagia i nadciśnienie tętnicze.

* Wartość NDS baru i jego związków rozpuszczalnych została przyjęta przez Komisję, która wniosowała o jej wprowadzenie do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw pracy (stan na dzień 10.11.2005 r.).

Wartości DL_{50} dla rozpuszczalnych związków baru mieszczą się w zakresie $118 \div 800$ mg/kg. Związki baru wykazują słabe działanie drażniące i brak działania uczulającego.

Na podstawie wyników badań podprzewlekłych i przewlekłych przeprowadzonych na różnych gatunkach zwierząt wykazano głównie zmniejszenie masy ciała i masy niektórych narządów oraz uszkodzenie nerek, które nasilało się w zależności od wielkości podawanych dawek.

Bar i jego związki rozpuszczalne nie wykazują działania mutagennego, genotoksycznego ani rakotwórczego. Nie ma wystarczających dowodów wpływu baru i jego związków na rozrodczość.

Bar i jego rozpuszczalne związki działają toksycznie na układ sercowo-naczyniowy, powodując głównie nadciśnienie i arytmie serca. Skutki takie obserwowano zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Na podstawie wyników chronicznych doświadczeń na zwierzętach wykazano również, że narządem krytycznym są nerki.

Za podstawę do wyliczenia wartości NDS przyjęto wyniki badań przeprowadzonych przez *Zschiesche* i in. w 1992 r. Stężenie $4,4$ mg Ba/m³ przyjęto za wartość NOAEL.

Do obliczenia wartości NDS przyjęto następujące współczynniki niepewności: $A = 2$, różnice wrażliwości osobniczej, $B = 2$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych, $C = 2$, współczynnik modyfikacyjny związany z brakiem danych dotyczących wydajności wchłaniania w drogach oddechowych. Zatem wyliczona wartość NDS wynosi $0,55$ mg/m³.

Na podstawie przedstawionych obliczeń proponujemy przyjąć stężenie $0,5$ mg Ba/m³ za wartość NDS dla baru i jego związków rozpuszczalnych. Proponowana wartość NDS powinna zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem jakichkolwiek skutków działania układowego baru oraz przed zmianami układu sercowo-naczyniowego. Dotychczasowa wartość NDS obowiązująca w Polsce wynosiła również $0,5$ mg/m³, ale dotyczyła baru i jego wszystkich związków nieorganicznych.

Nie ma podstaw do przyjęcia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) baru. Ze względu na brak danych nie proponuje się również określenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Bar (Ba) jest srebrzystobiałym metalem ziem alkalicznych. Ulega utlenieniu w wilgotnym powietrzu, reaguje z wodą z wydzieleniem wodoru. W stanie naturalnym występuje w skorupie ziemskiej (0,04%) jako minerały – barytu (głównie BaSO₄) i wityrytu (głównie BaCO₃). Klasyfikacja substancji wg rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem – aktu wykonawczego do ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych (DzU nr 11, poz. 84, z późniejszymi zmianami): sole baru (z wyjątkiem siarczanu baru) są klasyfikowane jako związki szkodliwe – Xn; R20/22 (działanie szkodliwe w razie narażenia drogą oddechową i po spożyciu), węglan baru ma oznaczenie tylko R22 – oznaczający substancję szkodliwą w razie spożycia.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne baru i wybranych rozpuszczalnych związków baru przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Właściwości fizykochemiczne baru i wybranych związków baru (Poradnik... 1974; EHC 1980; ASTDR 1992)

Związek i wzór	Masa cząsteczkowa	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Gęstość d_4^{20}	Rozpuszczalność	
					woda	inne
Bar [7440-39-3] Ba	137,34	710	1640	3,51	rozkład → H ₂	rozpuszczalny w etanolu i kwasach, nierozpuszczalny w benzenie
Azotan baru [10022-31-8] Ba(NO ₃) ₂	261,35	592	rozkład	3,24	87 g/l (w temp. 20 °C); 342 g/l (w temp. 100 °C)	trudno rozpuszczalny w kwasach, nierozpuszczalny w etanolu
Chlorek baru [10361-37-2] BaCl ₂	208,25	960	1560 ^a 1830	3,86 ^a 3,92	312 g/l (w temp. 0 °C); 375 g/l (w temp. 26 °C) ^a ; 571 g/l (w temp. 100 °C)	rozpuszczalny w metanolu
Chlorek baru BaCl ₂ · H ₂ O	226,26			3,27	384 g/l (w temp. 20 °C); 674 g/l (w temp. 100 °C)	nierozpuszczalny w etanolu
Chlorek baru BaCl ₂ · 2H ₂ O	244,28	1130		3,10	428 g/l (w temp. 20 °C); 717 g/l (w temp. 100 °C)	trudno rozpuszczalny w kwasach, nierozpuszczalny w etanolu
Octan baru [543-80-6] Ba(C ₂ H ₃ O ₂) ₂	255,43	rozkład około 450		2,47	588 g/l (w temp. 0 °C); 750 g/l (w temp. 100 °C)	
Octan baru Ba(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ H ₂ O	273,44	- H ₂ O w 150		2,19	884 g/l (w temp. 25 °C)	trudno rozpuszczalny w etanolu
Siarczek baru [21109-95-5] BaS	169,40	> 2000	rozkład	4,25	rozkład	nierozpuszczalny w alkoholu
Tlenek baru [1304-28-5] BaO	153,34	1920	2000	5,72	34,8 g/l (w temp. 20 °C); 908 g/l (w temp. 100 °C)	rozpuszczalny w rozcieńczonych kwasach; nierozpuszczalny w acetonie, amoniaku

cd. tab. 1.

Związek i wzór	Masa cząsteczkowa	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Gęstość d_4^{20}	Rozpuszczalność	
					woda	inne
Węglan baru [513-77-9] $BaCO_3$	197,35	rozkład około 1300		4,43	0,022 g/l (w temp. 18 °C); 0,065 g/l (w temp. 100 °C)	rozpuszczalny w kwasach, amoniaku; nierozpuszczalny w alkoholu
Wodorotlenek baru [17194-00-2] $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$	315,45	78	550 ^b	2,18 (15 °C)	16,7 g/l (w temp. 0 °C) ^b ; 55 g/l (w temp. 15 °C)	trudno rozpuszczalny w alkoholu, nierozpuszczalny w acetonie, eterze

^a EHC.

^b AST.

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

Metaliczny bar jest otrzymywany przez redukcję tlenku baru za pomocą glinu w próżni i w wysokiej temperaturze (HSDB 2001).

Zastosowanie baru i wybranych rozpuszczalnych związków baru (EHC 1990; HSDB 2001):

– bar – w produkcji stopów, mydeł, gum, mas plastycznych, papieru; w produkcji próżniowych lamp elektronowych (do usuwania resztek gazu); w produkcji ceramiki i szkła

– azotan baru – w pirotechnice (zielone światło) jako środek zapalający; w przemyśle ceramicznym przy produkcji glazury; w przemyśle elektrotechnicznym w produkcji próżniowych lamp elektronowych; w przemyśle chemicznym w produkcji nadtlenku baru i jako rodentycyd

– chlorek baru – w przemyśle chemicznym w produkcji pigmentów i laków, topnik w produkcji magnezu, przy rafinacji aluminium; w przemyśle ceramicznym jako dodatek do szkła; w przemyśle włókienniczym w zaprawach farbiarskich do barwników kwasowych; w przemyśle garbarskim do przygarbowania i wykończania skór oraz jako dodatek do olejów smarnych; środek zapobiegający powstawaniu kamienia kotłowego

– octan baru – jako katalizator w syntezach organicznych, w barwnikach kadziowych do tkanin, środek poślizgowy w olejach i smarach, środek przyspieszający schnięcie farb i pokostów

– tlenek baru – jako środek odwadniający i detergent w produkcji olejów smarnych

– węglan baru – w elektrolizerniach do otrzymywania chloru i ługu, w przemyśle ceramicznym, optycznym i szklarskim przy produkcji szkła do kineskopów telewizorów kolorowych i jako topnik w elektrodach spawalniczych oraz jako rodentycyd

– wodorotlenek baru – jako dodatek do olejów i smarów; dodatek do mydeł; środek zmiękczający wodę; katalizator w produkcji żywic syntetycznych; w przemyśle szklarskim i ceramicznym jako regulator siarczanów; w cukrownictwie do obróbki cukru buraczanego oraz środek usuwający kamień kotłowy i depilator.

Stężenia rozpuszczalnych związków baru w powietrzu zakładów w różnych gałęziach przemysłu zebrano w tabeli 2.

Jak wynika z tabeli 2., bar o największym stężeniu rozpuszczalnych związków występuje w przemyśle stalowym, głównie podczas spawania w łuku elektrycznym elektrodami zawierającymi bar jako topnik. W zależności od składu i konstrukcji elektrod, zawartość baru w dymach spawalniczych może wynosić 12 ÷ 37% całkowitego dymu, z czego od 80 do ponad 90% stanowią rozpuszczalne związki baru (*Zschiesche* i in. 1992).

Tabela 2.**Stężenia rozpuszczalnych związków baru w powietrzu zakładów pracy**

Rodzaj przemysłu	Zakres stężeń, mg/m ³	Piśmiennictwo
Tworzyw sztucznych	< 0,01 ÷ 0,27 < 0,4	NIOSH 1976 NIOSH 1979
Stalowy (spawanie)	2,2 ÷ 6,1 0,1 ÷ 22,7 < 0,14	NIOSH 1978, <i>Dare</i> i in. 1984 <i>Zschiesche</i> i in. 1992 <i>Matczak</i> i in. 2003
Metalurgiczny	0,02 ÷ 1,7	NIOSH 1980
Wydobywczy (przerób rud)	0,01 ÷ 1,92	NIOSH 1982
Rafineryjny	0,015 ÷ 2,50	NIOSH 1984
Samochodowy	0,002 ÷ 0,68	NIOSH 1985
Odlewniczy (aluminium)	0,001 ÷ 0,037	NIOSH 1987
Szklarski	0,041 i 0,0365	<i>Apostoli</i> i in. 1998
Ceramiczny	0,0012 ÷ 0,0758	<i>Roig-Navaro</i> i in. 1997

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI**Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre**

Minimalna doustna dawka letalna chlorku baru dla człowieka wynosi około 10 mg/kg, co w przeliczeniu na 70 kg masę ciała daje około 0,5 g Ba. Węglan baru w dawce 20 mg/kg (około 1 g Ba na człowieka) powoduje osłabienie mięśni, parestezję i porażenia wiotkie, a jego minimalna dawka letalna wynosi około 60 mg/kg (2,8 g Ba na człowieka), (EHC 1990).

Najczęstszą przyczyną ostrych zatruc związkami baru u ludzi są próby samobójcze oraz zatrucia przypadkowe (np. skażona żywność); zdarzają się także zatrucia w warunkach narażenia zawodowego. Związkami najczęściej powodującymi ostre zatrucia są pobrane drogą pokarmową: węglan, chlorek, azotan i octan baru (*Deng* i in. 1991; *Jeske, Musiałowicz* 1978; *Johnson, Van Tassel* 1991; *Kolaciński* 1987; *Schorn* i in. 1991). Nieliczne przypadki zatruc ostrych były spowodowane narażeniem inhalacyjnym (*Shankle, Keane* 1988) lub oparzeniami roztworem chlorku baru (*Wang* i in. 1989; *Stewart, Hummel* 1984).

W klinicznym obrazie zatrucia rozpuszczalnymi związkami baru występują zwykle trzy stadia (EHC 1990):

- 1) ostre zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, biegunka, ból brzucha) i wzmożone napięcie mięśniowe,
- 2) osłabienie odruchów głębokich, obniżenie napięcia mięśniowego i osłabienie siły mięśniowej,
- 3) postępujące porażenie mięśni; śmierć zwykle następuje w wyniku zatrzymania oddechu (porażenie mięśni oddechowych) i krążenia.

Objawom tym towarzyszy znaczne zmniejszenie stężenia potasu w surowicy (*Deng* i in. 1991), ponadto występuje częstoskurcz komorowy przechodzący w migotanie komór (*Kolaciński* 1987).

W wyniku zatrucia związkami baru wystąpić może także ostra niewydolność nerek (rabdomioliza), spowodowana zablokowaniem kanalików nerkowych przez mioglobinę uwalnianą z mięśni (*Johnson, Van Tassel* 1991; *Wetherill* i in. 1981), a także dysfagia (*Penington* 1993) i nadciśnienie tętnicze (*Tenenbein* 1985).

Ostre zatrucia związkami baru należą do zatruć ciężkich. Szybka interwencja lekarska ratuje życie i prowadzi do całkowitego wyzdrowienia, nawet po bardzo dużych dawkach baru (Kolaciński 1987).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Wones i in. (1990) podawali roztwór chlorku baru w wodzie do picia 11 zdrowym ochotnikom mężczyznom (średni wiek 39,5 lat). Ochotnicy spożywali 1,5 l wody dziennie. Przez pierwsze 2 tygodnie do wody nie dodawano baru; okres ten służył jako okres kontrolny. Przez następne 4 tygodnie stężenie baru w wodzie wynosiło 5 mg/l (0,11 mg Ba/kg/dzień). W kolejnych 4 tygodniach badania stężenie baru zwiększono do 10 mg/l (obliczona dawka wynosiła 0,21 mg Ba/kg/dzień). Stężenie baru w żywności nie było kontrolowane.

W czasie badania u ochotników nie stwierdzono istotnych zmian w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu krwi, a parametry biochemiczne krwi i moczu były w normie. Nie stwierdzono też zaburzeń rytmu serca w badaniu elektrokardiograficznym. Obserwowano jedynie nieznaczny wzrost stężenia całkowitego wapnia we krwi, bez znaczenia klinicznego. Na podstawie tego doświadczenia autorzy stwierdzili, że spożywanie chlorku baru w wodzie do picia o stężeniach do 10 mg/l (0,21 mg Ba/kg/dzień) nie powoduje wzrostu ryzyka wystąpienia skutków ze strony układu sercowo-naczyniowego (Wones i in. 1990).

Badania epidemiologiczne

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stanu zdrowia pracowników zakładów przerobu rud metali, którzy byli narażeni na rozpuszczalne związki baru o stężeniu około $1,07 \text{ mg/m}^3$ ($0,087 \div 1,920 \text{ mg/m}^3$) przez co najmniej 5 lat, nie wykazano zasadniczych różnic między grupą badaną (12 osób) a grupą kontrolną (25 osób). Podstawowe parametry biochemiczne we krwi i w moczu nie wykazywały różnic między grupami. Wykazano natomiast istotnie wyższą liczbę osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie badanej (7/12) w porównaniu z grupą kontrolną (5/25), (NIOSH 1982). Jakkolwiek wyniki tych badań sugerują związek nadciśnienia krwi z narażeniem na bar, należy je traktować ostrożnie ze względu na małą liczbę badanych osób oraz narażenie osób także na inne związki, w tym na ołów.

Zschesche i in. (1992) badali grupę osób pracujących przy spawaniu w łuku elektrycznym z użyciem elektrod topnikowych zawierających bar. Wcześniejsze badania laboratoryjne dymów spawalniczych powstających w czasie stosowania tych elektrod wykazały, że bar stanowi $31 \div 37\%$ wagowych całkowitych dymów, a ponad 90% baru rozpuszcza się w wodzie lub rozcieńczonym HCl. W trakcie tego doświadczenia dymy spawalnicze zawierały $12,4 \div 26,1\%$ baru. Wybranych do badań 18 zdrowych spawaczy, którzy nie pracowali z elektrodami zawierającymi bar przez ostatnie 10 dni, podzielono na trzy grupy:

- A – 8 osób wykonujących spawanie w łuku elektrycznym elektrodami w otulinie zawierającymi bar
- B – 5 osób pracujących z zawierającymi bar samoosłonowymi elektrodami rdzeniowymi
- C – 5 osób pracujących z samoosłonowymi elektrodami rdzeniowymi w pistoletach do zgrzewania punktowego z wbudowanym systemem wentylacyjnym.

Spawacze pracowali w warunkach zbliżonych do normalnej pracy zawodowej przez 4 h dziennie w ciągu 5 dni. Badania kliniczne i laboratoryjne u pracowników przeprowadzano w ciągu 2 dni poprzedzających narażenie na bar, każdego dnia trwania doświadczenia i po zakończeniu narażenia, po przerwie weekendowej.

Średnie stężenie baru w strefie oddechowej dla poszczególnych grup wynosiło: A – $4,4 \text{ mg/m}^3$ ($0,1 \div 22,7 \text{ mg/m}^3$), B – $2,0 \text{ mg/m}^3$ ($0,3 \div 6,0 \text{ mg/m}^3$) i C – $0,3 \text{ mg/m}^3$ ($0,1 \div 1,5 \text{ mg/m}^3$).

U badanych pracowników oznaczano ponadto stężenie baru w moczu i w osoczu jako miernik narażenia wewnętrznego. W grupie A średnie stężenie Ba w moczu oznaczane po zakończeniu pracy wynosiło około $102 \text{ } \mu\text{g/l}$ (stężenie u ludzi nienarażanych – poniżej $20 \text{ } \mu\text{g/l}$), a w osoczu około $25 \text{ } \mu\text{g/l}$ (stężenie u ludzi nienarażanych – poniżej $8 \text{ } \mu\text{g/l}$). We wszystkich badanych grupach nie stwierdzono związanych z narażeniem uchwytnych, istotnych objawów subiektywnych ani neurologicznych. Nie było różnic w zapisie EKG wykonywanym przed pracą i po zmianie roboczej. Nie stwierdzono też różnic w pomiarze tętna, ciśnienia i pH krwi, badaniu stężenia sodu, magnezu i wapnia we krwi oraz aktywności NAG i aminopeptydazy alaninowej w moczu. W grupach A i C obserwowano jedynie spadek stężenia potasu w osoczu; stężenie to jednak powróciło do normy w czasie kontynuowania narażenia i nie różniło się od wielkości przed rozpoczęciem badania.

Brenniman i *Levy* (1984) przeprowadzili retrospektywne badania epidemiologiczne dwóch populacji (łącznie 2000 osób powyżej 18 lat), mieszkających w miastach, gdzie stężenie baru w wodzie wodociągowej różniło się 70-krotnie. W obszarze o dużej zawartości Ba w wodzie stężenia wynosiły $2 \div 10 \text{ mg/l}$ (średnio $7,3 \text{ mg/l}$), co w przeliczeniu na codzienne spożycie 2 litrów wody przez człowieka o wadze 70 kg daje średnią dawkę $0,21 \text{ mg Ba/kg/dzień}$. W obszarze o małej zawartości baru stężenia były poniżej $0,2 \text{ mg/l}$ (średnio $0,1 \text{ mg/l}$), co daje dawkę dzienną $0,0029 \text{ mg Ba/kg/dzień}$.

W badaniach częstości zgonów z powodu chorób mięśnia sercowego, chorób serca (miażdżyca) lub wszystkich chorób serca łącznie dla obu płci, śmiertelność była istotnie większa w populacji narażonej na Ba o dużym stężeniu w wodzie do picia. W badaniach tych jednak nie uwzględniono takich ważnych czynników, jak: migracja ludności, stosowanie filtrów do wody, używanie leków i innych czynników ryzyka (palenia, diety czy wysiłku fizycznego lub jego braku). Dlatego nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie zależności między obserwowaną śmiertelnością a narażeniem na bar.

W tych samych populacjach (2000 osób w wieku powyżej 18 lat) badano problem zachorowalności. Nie stwierdzono istotnych różnic między populacjami w średnim skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu krwi, częstości występowania nadciśnienia, chorób serca, udarów czy chorób nerek. Bardziej szczegółowe badania przeprowadzono dla subpopulacji z tych obszarów, gdzie nigdy nie stosowano zmiękczaczy wody, nie brano leków na nadciśnienie i przebywano w badanym środowisku dłużej niż 10 lat. W tych subpopulacjach również nie wykazano różnic.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości DL_{50} dla poszczególnych, rozpuszczalnych związków baru przedstawiono w tabeli 3. Dozoławkowe dawki DL_{50} dla najważniejszych związków baru (chlorku, azotanu, węglanu) mieszczą się w zakresie $118 \div 800 \text{ mg/kg}$ (EHC 1990).

Nie ma danych na temat wartości LC_{50} rozpuszczalnych związków baru dla zwierząt doświadczalnych.

Roza i *Berman* (1971) podawali chlorek baru uśpionym psom we wlewie dożylnym w dawkach $0,1 \div 0,4 \text{ mg/kg/min}$ przez $10 \div 100 \text{ min}$. U psów wystąpiło pobudzenie mięśnia sercowego, mięśni gładkich i szkieletowych oraz wzrost ciśnienia krwi. Objawom tym towarzyszyła hypokalemia. Podobne objawy (nadciśnienie i arytmia serca) obserwowano u królików, którym podano BaCl_2 we wlewie dożylnym (*Matilla* i in. 1986).

Tabela 3.**Wartości DL₅₀ dla związków baru u zwierząt doświadczalnych (EHC 1990)**

Związek	Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL ₅₀ , mg/kg
Azotan baru	szczur	dożołądkowa	355
	mysz	dożylna	8,5
Chlorek baru	szczur	dożołądkowa	118
	szczur	podskórna	178
	mysz	dootrzewnowa	54
	mysz	dożylna	12
Octan baru	mysz	dożylna	23,3
Siarczek baru	szczur	dożołądkowa	640
Tlenek baru	mysz	podskórna	50
Węglan baru	szczur	dożołądkowa	418
	szczur	dożołądkowa	800
	mysz	dożołądkowa	200
	mysz	dootrzewnowa	50
	pies	dożołądkowa	400

Hicks i in. (1986) porównywali toksyczność baru zawartego w dymach spawalniczych i uwalnianych podczas spawania elektrodami zawierającymi węglan lub fluorek baru z toksycznością czystego chlorku baru. Zebrane dymy spawalnicze ekstrahowano, oznaczano w nich bar, a następnie z ekstraktu generowano roztwór lub aerozol, który podawano różnymi drogami uśpionym świnkom morskim. Po podaniu dożylnym chlorku baru w dawkach: 4; 8 i 12 mg/kg lub baru z dymów spawalniczych w równoważnych dawkach stwierdzono u zwierząt zależny od dawki skurcz oskrzeli, wzrost ciśnienia krwi oraz zmiany w EKG, co wskazuje na nadpobudliwość mięśnia sercowego. Podobne zmiany (jakościowe i ilościowe) otrzymano, podając świnkom inhalacyjnie aerozol czystego BaCl₂ o stężeniu 90 µg/m³/min lub równoważne stężenie baru ekstrahowanego z dymów spawalniczych.

Wodorotlenek baru jest silną zasadą i dlatego wykazuje działanie żrące. Azotan baru powoduje umiarkowane podrażnienie skóry i silne podrażnienie oka u królików po 24-godzinnej aplikacji (EHC 1990).

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych o działaniu uczulającym związków baru.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W badaniach podprzewlekłych prowadzonych przez NTP (1994), częściowo opublikowanych przez *Dietza* i in. (1992), myszy i szczury obu płci otrzymywały BaCl₂ w wodzie do picia przez 13 tygodni (95 dni). Stosowane dawki i wyniki tego doświadczenia przedstawiono w tabelach 4. i 4a.

W doświadczeniu tym jedynie po narażeniu na bar o największym stężeniu (4000 mg/l) obserwowano skutki toksyczne w postaci uszkodzenia nerek (głównie kanalików nerkowych), a nawet śmierci zwierząt; skutki te były bardziej nasilone u myszy niż u szczurów, co być może wynika z faktu, że przy tym samym stężeniu baru w wodzie obliczone pobrane dawki dzienne były ponad dwukrotnie większe u myszy niż u szczurów. Gdy w wodzie pitnej występowały mniejsze stężenia baru, nie obserwowano żadnych istotnych skutków związanych z narażeniem na bar.

W podobnym modelu doświadczenia przeprowadzonym na szczurach przez innych autorów, gdzie zwierzęta były pojone roztworem wodnym BaCl₂ o stężeniach: 10; 50 i

250 mg Ba/l przez 4, 8, 13 i 46 tygodni obserwowano jedynie zmniejszone spożycie wody po narażeniu na bar o największym stężeniu (Tardiff i in. 1980; McCauley i in. 1985).

W badaniach ciśnienia krwi przeprowadzonych przez McCauley i in. (1985) szczurom podawano bar w wodzie do picia przez 16 tygodni. Szczury o prawidłowym ciśnieniu krwi otrzymywały do 15 mg Ba/kg/dzień, natomiast szczury po jednostronnej nefrektomii do 150 mg Ba/kg/dzień. Wszystkie grupy zwierząt wykazywały ciśnienie krwi w normie. Badania nerek w mikroskopie elektronowym szczurów z tego doświadczenia nie wykazały histopatologicznych zmian w ścianach naczyń tętniczych ani w kanalikach nefronów. U szczurów otrzymujących bar w dawce 150 mg Ba/kg/dzień (czyli po nefrektomii) obserwowano jednak zmiany struktury kłębków nerkowych (zlewanie się wypustek podocytów, pogrubienie błon podstawnych i występowanie struktur mielinowych w świetle przestrzeni Bowmana). Zmian o takim charakterze nie obserwowano u zwierząt pojonych wodą o mniejszych stężeniach baru.

Tabela 4.

Wyniki badania podprzewlekłego działania chlorku baru ($BaCl_2 \cdot 2H_2O$) podawanego myszom w wodzie do picia (NTP 1994; Dietz i in. 1992)

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie	Płeć i liczebność grup	Obliczona dawka dzienna	Obserwowany skutek
Myszy B6C3F1	13 tygodni	4000 mg/l	samce 10	450 mg Ba/kg	6/10 zwierząt padło; zmniejszenie spożycia wody o 18% w porównaniu z grupą kontrolną; znaczne (30 ÷ 50%) zmniejszenie masy ciała; zmniejszenie bezwzględnej masy nerek oraz bezwzględnej i względnej masy grasicy i wątroby u 10/10 zwierząt uszkodzenie nerek w postaci poszerzenia kanalików nerkowych, zaniku lub regeneracji nabłonka kanalików oraz występowania krystalicznych złogów w świetle kanalików; nie ma istotnych zmian histopatologicznych w innych narządach
			samice 10	495 mg Ba/kg	7/10 zwierząt padło; istotne zmniejszenie masy ciała; wzrost względnej masy nerek; zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy grasicy i wątroby; istotne zmniejszenie siły nacisku przednich łap w 90. dniu; u 9/10 zwierząt uszkodzenie nerek jak u samców
	13 tygodni	2000 mg/l	samce 10	205 mg Ba/kg	nie ma zmian w porównaniu z grupą kontrolną
			samice 10	200 mg Ba/kg	zmniejszenie masy wątroby bez zmian histopatologicznych
	13 tygodni	1000 mg/l	samce 10	100 mg Ba/kg	bez zmian

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie	Płeć i liczebność grup	Obliczona dawka dzienna	Obserwowany skutek
	13 tygodni	500 mg/l	samice 10	110 mg Ba/kg	zmniejszenie masy wątroby
			samce 10	55 mg Ba/kg	bez zmian
			samice 10	60 mg Ba/kg	bez zmian
	13 tygodni	125 mg/l	samce 10	15 mg Ba/kg	padło 1 zwierzę na 10; poza tym bez zmian
			samice 10	15 mg Ba/kg	bez zmian

Tabela 4a.

Wyniki badania podprzewlekłego działania chlorku baru ($BaCl_2 \cdot 2H_2O$) podawanego w wodzie do picia (NTP 1994; Dietz i in. 1992)

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie	Płeć i liczebność grup	Obliczona dawka dzienna	Obserwowany skutek
Szczury Fischer 344/N	13 tygodni	4000 mg/l	samce 10	200 mg Ba/kg	padły 3 zwierzęta na 10; zmniejszenie spożycia wody o 30%; zmniejszenie masy ciała o 13% w porównaniu z grupą kontrolą; zmniejszenie masy wątroby; wzrost względnej masy nerek; istotnie zmniejszona aktywność motoryczna w 90. dniu; u 3/10 zwierząt uszkodzenie nerek o charakterze jedno lub wieloogniskowym, polegające na poszerzeniu części krętej proksymalnych kanalików nerkowych w stopniu minimalnym lub umiarkowanym; nie ma istotnych zmian w stężeniu elektrolitów w osoczu, wskaźnikach hematologicznych i wpływie na mięsień sercowy
			samice 10	180 mg Ba/kg	padło 1 zwierzę na 10; zmniejszenie spożycia wody o 30% w porównaniu z grupą kontrolą; zmniejszenie masy ciała o 8% w stosunku do grupy kontrolnej; zmniejszenie masy wątroby i grasicy; wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek; istotne zmniejszenie aktywności motorycznej; u 3/10 zwierząt uszkodzenie nerek jak u samców; brak istotnych zmian w stężeniu elektrolitów w osoczu, wskaźnikach hematologicznych i wpływie baru na mięsień sercowy

cd. tab. 4a.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie	Płeć i liczebność grup	Obliczona dawka dzienna	Obserwowany skutek
	13 tygodni	2000 mg/l	samce 10	110 mg Ba/kg	nie ma zmian w porównaniu z grupą kontrolną wzrost bezwzględnej i względnej masy nerek
			samice 10	115 mg Ba/kg	
	13 tygodni	1000 mg/l	samce 10	65 mg Ba/kg	bez zmian
			samice 10	65 mg Ba/kg	bez zmian
	13 tygodni	500 mg/l	samce 10	30 mg Ba/kg	bez zmian
			samice 10	35 mg Ba/kg	bez zmian
	13 tygodni	125 mg/l	samce 10	10 mg Ba/kg	bez zmian
			samice 10	10 mg Ba/kg	bez zmian

W badaniach przewlekłych na myszach i szczurach obu płci podawano BaCl₂ w wodzie do picia przez okres 103 ÷ 105 tygodni (NTP 1994). Wielkość stężenia baru, obliczone dawki i obserwowane skutki przedstawiono w tabelach 5. i 5a. Badania śróddoświadczalne przeprowadzone po 15 miesiącach narażenia ujawniły jedynie nieznaczne różnice w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast po zakończeniu doświadczenia u myszy narażonych na bar o największym stężeniu (2500 mg/l) stwierdzono zmniejszenie przeżywalności oraz częste przypadki uszkodzenia nerek. Zmian takich nie obserwowano u szczurów narażonych na to samo stężenie baru. Potencjalną wskazówką nefrotoksyczności baru u szczurów był jedynie wzrost względnej masy nerek u samic. Po narażeniu na bar o mniejszym stężeniu u myszy występowały sporadyczne przypadki nefropatii.

Przeprowadzono również kilka doświadczeń, w których zwierzęta otrzymywały bar w wodzie do picia i były karmione paszą o małej zawartości biopierwiastków.

Kopp i in. (1985) podawali odstawionym od matek samicom szczurów Long-Evans chlorek baru w wodzie do picia o stężeniu 100 mg/l (dzienna dawka nie została oszacowana) przez 16 miesięcy. Spożycie paszy i wody oraz parametry hematologiczne nie uległy zmianie pod wpływem narażenia na bar. Obserwowano natomiast istotny wzrost ciśnienia krwi już po miesiącu narażenia, które utrzymywało się do końca doświadczenia.

Podobne wyniki uzyskali *Perry* i in. (1983; 1985; 1989), którzy podawali młodym, odstawionym od matek samicom szczurów Long-Evans chlorek baru w wodzie do picia o stężeniach: 0; 1; 10 i 100 mg Ba/l przez 1, 4 i 16 miesięcy (13 zwierząt na jeden czas narażenia i 21 zwierząt w grupie kontrolnej na jeden czas narażenia). Oszacowane dzienne dawki baru wynosiły 0,098; 0,17; 0,82 i 7,4 mg Ba/kg/dzień. W grupie narażanej na Ba o stężeniu 1 mg/l nie obserwowano zmian w ciśnieniu krwi. Po narażeniu na 10 mg/l baru po 8 miesiącach średnie ciśnienie krwi wzrosło i było podwyższone do końca doświadczenia (16 miesięcy). W grupie otrzymującej 100 mg/l istotny wzrost ciśnienia wystąpił już po miesiącu i utrzymywał się do 16 miesięcy. Dodatkowa grupa 12 zwierząt pojona przez 16 miesięcy roztworem BaCl₂ o stężeniu 100 mg/l wykazywała zmniejszenie częstości skurczów serca oraz elektrycznej pobudliwości serca w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie narażonej na dawkę 100 mg/l stwierdzono także istotny wzrost poziomu baru w sercu.

Schroeder i Mitchener (1975a) narażali szczury Long-Evans (52/płeć/grupę) na octan baru w wodzie do picia (0 i 5 mg/l) od momentu odstawienia od matek do naturalnej śmierci. Obliczone dawki wynosiły 0,61 mg Ba/kg/dzień dla samców i 0,67 mg Ba/kg/dzień dla samic. Długość życia zwierząt nie była istotnie zmieniona w porównaniu z grupą kontrolną. Przypadki proteinurii u samców były istotnie częstsze niż w grupie kontrolnej. Badania histopatologiczne (także nerek) nie wykazywały uszkodzeń.

Także *Schroeder i Mitchener (1975b)* w podobnym doświadczeniu narażali myszy CD Charles River (36 ÷ 54/płeć) na 0 i 5 mg/l (jako octan baru) w wodzie do picia przez cały okres życia zwierząt. Obliczone dawki wynosiły 1,18 mg Ba/kg/dzień dla samców i 1,20 mg Ba/kg/dzień dla samic. Wzrost i masa ciała zwierząt nie były zaburzone pod wpływem narażenia na bar. Histologia serca, płuc, wątroby, nerek i śledziony były w normie. Średnia długość życia nie różniła się od zwierząt z grupy kontrolnej, natomiast u samców długowieczność była istotnie zmniejszona.

Tabela 5.

Wyniki badania przewlekłego działania $BaCl_2 \cdot 2H_2O$ podawanego myszom w wodzie do picia (NTP 1994)

Gatunek zwierząt	Stężenie	Czas narażenia	Płeć i liczebność grup	Obliczona dawka dzienna	Obserwowany skutek
Myszy B6C3F1	2500 mg/l	15 miesięcy	samce 10	160 mg Ba/kg	nieznaczne zmniejszenie masy grasicy; wyniki badań hematologicznych i biochemicznych bez różnic w porównaniu z grupą kontrolną
			samice 6	200 mg Ba/kg	zmniejszenie masy śledziony; wyniki badań hematologicznych i biochemicznych bez zmian
Myszy B6C3F1	2500 mg/l	103 tygodnie	samce 60	160 mg Ba/kg	zmniejszenie przeżywalności w porównaniu z grupą kontrolną (65% vs 89%); zmniejszenie masy ciała o 8% w porównaniu z grupą kontrolną; nefropatia 19/50 (1/50 w grupie kontrolnej) charakteryzująca się poszerzeniem kanalików nerkowych, zanikiem lub regeneracją nabłonka kanalików, tworzeniem wałeczków szklistych, wieloogniskowym śródmiąższowym włóknieniu oraz występowaniem struktur krystalicznych w świetle kanalików; nie ma innych zmian histopatologicznych
		104 tygodnie	samice 60	200 mg Ba/kg	zmniejszenie przeżywalności (26% vs 76% w grupie kontrolnej); zmniejszenie masy ciała o 12% w porównaniu z grupą kontrolną; nefropatia 37/50 vs 0/50 jak u samców; nie ma innych zmian histopatologicznych

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Stężenie	Czas narażenia	Płeć i liczebność grup	Obliczona dawka dzienna	Obserwowany skutek
	1250 mg/l	103 tygodnie	samce 60	75 mg Ba/kg	nefropatia 2/48 vs 1/50 w grupie kontrolnej
		104 tygodnie	samice 60	90 mg Ba/kg	neuropatia 1/50 vs 0/50
	500 mg/l	103 tygodnie	samce 60	30 mg Ba/kg	neuropatia 0/50 vs 1/50
		104 tygodnie	samice 60	40 mg Ba/kg	neuropatia 2/53 vs 0/50

Tabela 5a.

Wyniki badania przewlekłego działania chlorku baru ($BaCl_2 \cdot 2H_2O$) podawanego szczurom w wodzie do picia (NTP 1994)

Gatunek zwierząt	Stężenie	Czas narażenia	Płeć i liczebność grup	Obliczona dawka dzienna	Obserwowany skutek
Szczury Fischer 344/N	2500 mg/l	15 miesięcy	samce 10	60 mg Ba/kg	nie ma zmian w porównaniu z grupą kontrolną
			samice 10	75 mg Ba/kg	wzrost względnej masy nerek; zmniejszenie masy ciała o 9% w porównaniu z grupą kontrolną
	2500 mg/l	104 tygodnie	samce 60	60 mg Ba/kg	masa ciała mniejsza o 5% w porównaniu z grupą kontrolną; zmniejszenie spożycia wody o 22% w porównaniu z grupą kontrolną; nie ma zmian histopatologicznych
		105 tygodni	samice 60	75 mg Ba/kg	zmniejszenie masy ciała o 11% w stosunku do grupy kontrolnej; zmniejszenie spożycia wody o 25%; wzrost względnej masy nerek
	1250 mg/l	104 tygodnie	samce 60	30 mg Ba/kg	nie ma zmian
		105 tygodni	samice 60	45 mg Ba/kg	masa ciała zmniejszona o 6% w porównaniu z grupą kontrolną
	500 mg/l	104 tygodnie	samce 60	15 mg Ba/kg	nie ma zmian
		105 tygodni	samice 60	15 mg Ba/kg	nie ma zmian

Dane na temat toksyczności inhalacyjnej związków baru są ograniczone do podprzewlekłego badania *Tarasenko* i in. (1977). W doświadczeniu tym samce szczurów (nie podano szczepu i liczby zwierząt) były narażane na węglan baru o stężeniach 1,15 i 5,20 mg/m³ (odpowiadających 0,8 i 3,6 mg Ba/m³) przez 4 h dziennie, 6 dni w tygodniu przez 4 miesiące. W grupie szczurów narażanych na bar o stężeniu 0,8 mg/m³ nie zaobserwowano żadnych zmian,

a po narażeniu na bar o stężeniu ($3,6 \text{ mg/m}^3$) obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała, wzrost ciśnienia tętniczego, zmniejszenie hemoglobiny i liczby trombocytów, wzrost liczby leukocytów, zaburzenia biochemiczne, wzrost poziomu Ca w moczu, zaburzenia funkcji wątroby oraz zmiany histologiczne w sercu, wątrobie, nerkach i płucach. Wynik EKG nie wykazywał zaburzeń. Autorzy stwierdzili, że zmiany w sercu, wątrobie i nerkach miały charakter umiarkowanego zwyrodnienia ziarnistego. W płucach zmiany histologiczne miały charakter okołonaczyniowego i okołoskrzelowego włóknienia o umiarkowanym stopniu nasilenia z ogniskowym pogrubieniem przegród międzypęcherzykowych i szkliwieniem. Należy zaznaczyć, że w opisie tego badania nie podano liczby przypadków wystąpienia zmian, a także informacji, że nie były one analizowane statystycznie.

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE, MUTAGENNE, EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE ORAZ WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ

Działanie rakotwórcze

Długoterminowe badania prowadzone na myszach i szczurach narażanych na bar drogą pokarmową (w wodzie do picia) nie wykazały istotnego wzrostu częstości występowania nowotworów (NTP 1994; *Schroeder, Mitchener 1975ab*). Opis tych doświadczeń przedstawiono w rozdziale: Toksyczność podprzewlekła i przewlekła.

W badaniach NTP (1994) prowadzonych na szczurach obserwowano zmniejszenie częstości występowania nowotworów w porównaniu z grupą kontrolną. W przypadku samców narażanych na bar o największym stężeniu zmniejszenie to było istotne statystycznie.

Tabela 6.

Częstość występowania nowotworów w zależności od stężenia baru w wodzie do picia (NTP 1994)

Płeć zwierząt	Obserwowana zmiana	Częstość występowania w poszczególnych grupach			
		grupa kontrolna	500 mg/l ^a	1250 mg/l ^b	2500 mg/l ^c
Samce	białaczka monocytarna	35/50	25/50	26/50	15/50 ^d
	łagodny lub złośliwy barwiak rdzenia nadnerczy	14/49	11/50	12/49	6/50 ^d
Samice	nowotwory gruczołów mlecznych (włókniakogruczolak, gruczolak lub raki)	17/50	21/50	13/50	11/50

^a – grupa narażana na dawkę 500 mg/l; ^b – grupa narażana na dawkę 1250 mg/l; ^c – grupa narażana na dawkę 2500 mg/l.

^d istotnie różne od grupy kontrolnej.

W doświadczeniu prowadzonym przez NTP na myszach również nie stwierdzono istotnego wzrostu częstości występowania nowotworów u zwierząt narażanych na bar w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. W grupie samic narażanych na bar o największym stężeniu (podobnie jak u szczurów) częstość występowania niektórych nowotwo-

rów była istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej. W tym przypadku jednak, było to spowodowane najprawdopodobniej znacznym skróceniem przeżywalności zwierząt.

W badaniach prowadzonych na myszach i szczurach przez *Schroedera* i *Mitchenera* (1975ab) również nie stwierdzono wzrostu częstości występowania nowotworów po narażeniu na bar w porównaniu z grupą kontrolną. U szczurów samców liczba nowotworów (*gross tumors*) w grupie narażonej na bar wynosiła 8/30 (w grupie kontrolnej 4/26), a u samic – 15/33 (w grupie kontrolnej 17/24). U myszy samców liczba przypadków białaczki limfatycznej wynosiła 7/37 w grupie badanej i 3/38 w grupie kontrolnej; u samic białaczka limfatyczna występowała w liczbie 5/21 (w grupie kontrolnej 3/47). Przypadki nowotworów płuc u samców występowały w liczbie 3/37 (kontrola 5/38), a u samic 3/21 w grupie narażonej na bar i 9/47 w grupie kontrolnej.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach można stwierdzić, że rozpuszczalne związki baru nie wykazują działania rakotwórczego; zostały uznane za nieklasyfikujące się jako rakotwórcze dla ludzi (A4 –ACGIH; D – EPA).

Działanie mutagenne

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie informacji na temat badań mutagenności baru i jego związków rozpuszczalnych *in vivo*. Większość badań *in vitro* przeprowadzono dla chlorku baru ($BaCl_2$). Otrzymano negatywne wyniki dla testu Ames na *Salmonella typhimurium* (szczepy TA 1535, TA 1538, TA 1537, TA 97, TA 98 i TA100) zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną (*Monaco* i in. 1990). Również negatywne wyniki otrzymano na *Escherichia coli* z aktywacją metaboliczną (*Rosman* 1991) i na *Bacillus subtilis* H17 i H45 (*Nishioka* 1975; *Kanematsu* i in. 1980). Chlorek baru nie indukował wzrostu częstości wymiany chromatyd siostrzanych i abberacji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną (NTP 1994). Jedyny dodatni wynik dotyczył indukcji mutacji genowych w L5178Y komórkach białaczki myszy, lecz jedynie z aktywacją metaboliczną (NTP 1994).

Podobnie azotan baru dawał negatywne wyniki w teście Ames na *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 97a, TA 98, TA 100 i TA 102c zarówno w obecności, jak i bez aktywacji metabolicznej oraz w teście mitotycznej konwersji genowej i w teście retromutacji na *Saccharomyces cerevisiae* D7 z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji (*Monaco* i in. 1991).

Na podstawie tych wyników można uznać, że rozpuszczalne sole baru nie wykazują działania genotoksycznego.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Dietz i in. (1992) prowadzili jednopokoleniowe badania wpływu baru na rozrodczość u szczurów i myszy.

Szczury F 344/N (20/płeć/dawkę) pojono roztworem chlorku baru w wodzie do picia o stężeniach: 0; 1000; 2000 i 4000 mg/l przez 60 dni (samce) lub 30 dni (samice). Oszacowane dawki baru wynosiły odpowiednio dla samców: 65; 110 i 200 mg Ba/kg/dzień i dla samic: 55; 100 i 205 mg Ba/kg/dzień. Po zakończeniu narażenia zwierzęta były kojarzone przez 8 dni. Obserwowana częstość wystąpienia przypadków ciąży wynosiła 40% w grupie kontrolnej i 65% w grupie narażanej na dawkę 4000 mg/l. Nie wystąpiły żadne szkodliwe skutki związane z narażeniem na bar. Nie obserwowano zaburzeń w długości ciąży, przeżywalności noworodków czy wystąpienia zewnętrznych anomalii u szczurów. W grupie narażanej na bar o naj-

większym stężeniu (4000 mg/l) obserwowano jedynie niewielkie (nieistotne statystycznie) zmniejszenie liczby implantacji na ciężarną samicę i wielkości (liczbę) żywego miotu w dniu porodu i po 5 dniach. W grupie tej wystąpiło także istotne zmniejszenie masy urodzeniowej, jednak nie było istotnych różnic masy ciała w 5. dniu życia.

Myszom B6C3F1 (20/płeć/dawkę) podawano bar w wodzie do picia o stężeniach: 0; 500; 1000 i 2000 mg/l przez 60 dni (samce) lub 30 dni (samice). Obliczone dzienne dawki baru wynosiły dla samców: 55; 100 i 205 mg Ba/kg a dla samic: 60; 110 i 200 mg Ba/kg. Po narażeniu zwierzęta kojarzono. Odsetek ciężarnych samic wynosił w grupie kontrolnej około 55%, a w grupach narażanych – 55 ÷ 70% w stosunku do samic skojarzonych. Nie stwierdzono zaburzeń w przyroście wagi matek, średniej długości ciąży, przeżywalności noworodków i ich masy urodzeniowej. Ponadto nie stwierdzono zewnętrznych wad rozwojowych u noworodków. U myszy i szczurów narażanych na bar nie wystąpiły zaburzenia w liczbie plemników w nadjądrzach, ruchliwości plemników i ich morfologii, masie jąder i nadjądrzy oraz w cytologii pochwy. Na podstawie wyników tego badania przypuszcza się, że podanie dożołądkowe baru w dawce < 200 mg Ba/kg/dzień nie wpływa na rozrodczość zwierząt.

Tarasenko i in. (1977) prowadzili badania nad wpływem na rozrodczość węgłanu baru podawanego szczurom drogą inhalacyjną (brak danych o szczepie i liczebności grup). Na węglan baru o największym stężeniu (22,6 mg/m³) narażano samce przez 1 cykl spermatogenezy. Stwierdzono zaburzenia spermatogenezy (zmniejszenie liczby plemników i ich ruchliwości oraz oporności osmotycznej, a także wzrost liczby przewodów ze złuszczonego nabłonkiem). Podobne zmiany w spermatogenezie obserwowano po narażeniu na bar o stężeniu 5,2 mg/m³ przez 4 miesiące. U samic narażanych na węglan baru o stężeniach 13,4 i 3,1 mg/m³ przez 4 miesiące obserwowano skrócenie cyklu rujowego i zaburzenia w proporcji dojrzałych oraz obumarłych pęcherzyków w jajnikach. Węglan baru nie wykazywał natomiast działania teratogenego.

Borzelleca i in. (1988) podawali samicom szczurzycy BaCl₂ dożołądkowo w dawce 300 mg Ba/kg przez 10 dni. U samic wystąpiło zmniejszenie masy jajników i względnego stosunku masy jajniki/mózg; innych skutków wpływających na rozrodczość nie badano.

Ridgeway i Kanofsky (1952) badali wpływ baru na rozwój zarodków kurzych. Po wstrzyknięciu 20 mg BaCl₂ do woreczka żółtkowego w 8. dniu rozwoju zarodka obserwowano defekty palców u łap; wstrzyknięcie baru w 4. dniu rozwoju zarodkowego nie powodowało żadnych wad rozwojowych.

W podsumowaniu powyższych danych należy uznać, że nie ma wystarczających dowodów wpływu baru i rozpuszczalnych jego związków na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie u ludzi

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że jest bardzo niewiele danych dotyczących wchłaniania baru i jego rozpuszczalnych związków u ludzi.

Na podstawie analizy zawartości baru wydalonego z moczem i kałem u dwóch ochotników, którzy przez okres 50 tygodni spożywali dietę o znanej zawartości rozpuszczalnych związków baru (nie podano jakich), można oszacować, że wchłonięciu uległo 1,8 ÷ 5,7% pobranej ilości baru. Autorzy nie podali czy wydalona z kałem pozostała część pobranej dawki dziennej baru (około 94 ÷ 98%) uległa w części wchłonięciu i wydaleniu z żółcią, czy też nie uległa wchłonięciu i w całości została wydalona z kałem (*Tipton i in.* 1969).

Nie ma ilościowych danych o wchłanianiu baru i jego związków z dróg oddechowych. Z danych *Zschesche* i in. (1992), którzy u pracowników narażonych na bar podczas spawania stwierdzili podwyższone stężenia baru w osoczu i w moczu, wynika jednak, że bar i jego związki zawarte w powietrzu ulegają wchłanianiu w drogach oddechowych lub mogą też być wchłaniane z przewodu pokarmowego (po połknięciu). U badanych pracowników (podzielonych na 3 grupy) narażonych na dymy spawalnicze zawierające rozpuszczalne związki baru o stężeniach: grupa A – 4,4 mg Ba/m³, grupa B – 2,0 mg/m³ i grupa C – 0,3 mg/m³, oznaczano stężenia baru w moczu i w osoczu jako miernik narażenia wewnętrznego. Stężenia te we wszystkich grupach były największe po zmianie roboczej, pod koniec tygodnia pracy i wynosiły odpowiednio: w moczu – A – 101,7 µg/l (6,1 ÷ 407,7 µg/l); B – 113,1 µg/l (39,3 ÷ 313,8 µg/l) i C – 44,3 µg/l (4,1 ÷ 63,2 µg/l), a w osoczu A – 24,7 µg/l (4,1 ÷ 63,1 µg/l); B – 16,6 µg/l (4,5 ÷ 74,0 µg/l) i C – 4,4 µg/l (1,2 ÷ 7,9 µg/l).

Nie ma także danych o wchłanianiu baru i jego związków przez skórę. Istnieją jednak dane o ostrej toksyczności układowej po oparzeniach chlorkiem baru (*Wang* i in. 1989; *Steward, Hummel* 1984), co świadczyłoby o tym, że bar może wchłaniać się przez skórę, zwłaszcza uszkodzoną.

Wchłanianie u zwierząt

Dane dotyczące wydajności wchłaniania z przewodu pokarmowego zwierząt pochodzą z doświadczeń, w których podawano izotop baru (¹³³Ba) o bardzo małych dawkach.

Taylor i in. (1962) badali wydajność wchłaniania ¹³³BaCl₂ po jednorazowym, dożołądkowym podaniu szczurom w dawce 0,001 mg na szczura. Wydajność tę obliczali na podstawie aktywności pozostałej w organizmie (po usunięciu przewodu pokarmowego) w 7 h od podania i aktywności wydalonej w tym czasie z moczem. Otrzymali następujące wyniki: 7 ÷ 8% u starszych (6 ÷ 70 tyg.) nie głodzonych szczurów, 20% u starszych, głodzonych szczurów i 63 ÷ 84% u młodych (14 ÷ 22 dni), nie głodzonych szczurów.

Chlorek baru (¹³³BaCl₂) jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego młodych, dojrzewających szczurów, a maksymalne stężenia osiągnęte we krwi i tkankach miękkich występują po 30 min po podaniu dożołądkowym (*Clary, Tardiff* 1974).

Podane informacje wskazują, że na wydajność i szybkość wchłaniania z przewodu pokarmowego ma wpływ obecność treści pokarmowej w żołądku i jelitach, która zmniejsza wchłanianie; ponadto wchłanianie jest wydajniejsze u młodych zwierząt niż u dorosłych. Trzeba jednak podkreślić, że w większości badań przeprowadzanych na zwierzętach nie uwzględniono ilości wydalonych z kałem, które prawdopodobnie nie uległy wchłonięciu, co znacząco mogło wpłynąć na oszacowanie wydajności wchłaniania.

Na podstawie danych z badań na zwierzętach wykazano, że rozpuszczalne związki baru ulegają wchłanianiu z dróg oddechowych. *Cuddihy* i *Ozog* (1973), badając wchłanianie u chomika syryjskiego roztworu ¹³³BaCl₂ podawanego w postaci aerozolu na błony śluzowe nosa, wykazali, że po 4 h około 61% radioaktywności uległo wchłonięciu do krwiobiegu, natomiast po podaniu drogą pokarmową – jedynie 11%.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat wchłaniania dermalnego związków baru u zwierząt.

Rozmieszczenie w ustroju

Wykazano, że największe stężenie baru występuje w kościach (około 91% całkowitej ilości ustrojowej). Wnikanie baru do kości jest od 1,5 raza do 5 razy większe niż wapnia czy strontu (*Reeves* 1986). Proces ten zachodzi bardzo szybko. Już po 24 h od zakończenia narażenia

szczurów na $BaCl_2$ w postaci aerozolu około 78% całkowitej ilości w ustroju znalazło się w kościach i osiągnęło wartość 95% w 11. dniu po narażeniu (Cuddihy i in. 1974). Pozostała część baru uległa rozmieszczeniu do tkanek miękkich (mózgu, serca, nerek, śledziony, trzustki, tchawicy i płuc). Duże stężenia baru występują także w gałkach ocznych, głównie w strukturach barwników (EHC 1990; Reeves 1986). Stężenia baru w sercu były 3-krotnie większe niż w pozostałych tkankach (narządach); natomiast stężenie we krwi było mniejsze niż we wszystkich badanych tkankach i narządach, co wskazuje na zdolność kumulacji baru przez te tkanki.

Metabolizm i wydalanie

Bar jest agonistą wapnia i ulega wbudowywaniu w strukturę kości, zamiast wapnia. Wnikanie baru do kości zachodzi z szybkością do 5 razy większą niż wapnia czy strontu (Reeves 1986).

Dzienne pobranie rozpuszczalnych związków baru u ludzi wynosi około 1,33 mg (1,24 mg z żywnością, 0,086 mg z wodą i 0,001 mg z powietrzem), natomiast główną drogą wydalania baru jest kał (około 90%) i mocz (około 2%), (Schroeder i in. 1972). Podobne wyniki uzyskał Tipton i in. (1969), którzy przeprowadzili badania na dwóch ochotnikach. Wydalanie baru z kałem wynosiło $95 \div 98\%$ i $1,8 \div 5,7\%$ z moczem. W badaniach tych nie zróżnicowano czy wydalona z kałem ilość baru nie uległa wchłonięciu, czy też uległa wchłonięciu i wydaleni z żółcią.

U zwierząt doświadczalnych (króliki), po jednorazowym, dożylnym podaniu izotopu baru ^{133}Ba w dawce 0,0012 mg w ciągu 9 dni od podania wydalilo się z moczem około 24% podanej dawki i z kałem około 30% (Liniecki i in. 1971).

Wydalanie baru z kałem po podaniu dożylnym świadczy o wydalaniu baru z żółcią. Zatem należy uznać, że wydajność wchłaniania baru z przewodu pokarmowego obliczona na podstawie procentowej dawki wydalonej tylko z moczem mogła być znacznie zaniżona.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Do chwili obecnej właściwy mechanizm działania toksycznego jonów Ba^{++} nie został ostatecznie wyjaśniony.

Wiadomo, że bar jest agonistą wapnia oraz wchodzi w interakcje z potasem, powodując zwiększenie aktywnego transportu potasu do wnętrza komórki i blokując bierną dyfuzję z komórek, co prowadzi do hipokalemii (EPA 1998). Wywołuje to zaburzenia w depolaryzacji błon synaptycznych, prawdopodobnie na drodze dwóch mechanizmów: 1) indukowana barem depolaryzacja zakończeń nerwowych, wynikająca z zablokowania kanałów potasowych oraz 2) bezpośredniego wpływu baru na drogi przewodzenia sygnału zależnego od wapnia, które kontrolują uwalnianie neurotransmiterów (Varhage i in. 1995; EPA 1998). Prowadzi to do zaburzeń sercowo-naczyniowych, arytmii komorowej, zaburzeń czynnościowych, depolaryzacji płytek w mięśniu sercowym, co przy dużych dawkach może spowodować zgon.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat interakcji baru z innymi związkami chemicznymi o znaczeniu przemysłowym. Istnieją jednak dane wskazujące, że bar może wchodzić w interakcje z innymi kationami, np. K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} (EPA 1992) lub lekami, np.

barbituranami, które wzmagają depresyjny wpływ baru na serce (*Kopp i in.* 1985; *Perry i in.* 1983; 1989).

Niektóre substancje wpływają na toksykokinetykę baru. Alginian sodu obniża retencję baru po podaniu doustnym, prawdopodobnie przez zahamowanie reabsorpcji baru z przewodu pokarmowego (*Sutton i in.* 1972). Lizyna i laktoza powodują zwiększenie wchłaniania baru z przewodu pokarmowego, co może wzmacniać efekty toksyczne wywołane przez bar (*Lengeman* 1959).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia w badaniach podprzewlekłych przeprowadzonych na myszach i szczurach, którym podawano chlorek baru w wodzie do picia przez 13 tygodni, przedstawiono w tabeli 4. i 4a.

U myszy dawka dzienna 459 i 495 mg Ba/kg/dzień była śmiertelna dla większości badanych zwierząt. U zwierząt, które padły, a także tych, które przeżyły, obserwowano głównie zmniejszenie masy ciała i niektórych narządów oraz uszkodzenie nerek. Po dawkach 200 i 205 mg Ba/kg/dzień nie wykazano żadnych skutków w porównaniu z grupą kontrolną.

Podobną zależność obserwowano u badanych szczurów. Po podaniu dawek 180 i 200 mg Ba/kg/dzień śmiertelność wynosiła u samców 3/10 i u samic 1/10. Natomiast głównym efektem toksycznym było zmniejszenie masy ciała i narządów oraz uszkodzenie nerek. Dawka 115 mg Ba/kg/dzień powodowała jedynie statystycznie znamienne wzrost masy nerek u samic, natomiast dawka 65 mg Ba/kg/dzień nie powodowała żadnych skutków (NOAEL).

Na podstawie wyników badań przewlekłych (tab. 5. i 5a) przeprowadzonych na myszach i szczurach wykazano zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia. W badaniach tych przyjęto wartości NOAEL dla myszy równe 75 i 90 mg Ba/kg/dzień oraz dla szczurów – wartość NOAEL równą 45 mg Ba/kg/dzień i wartość LOAEL równą 75 mg Ba/kg/dzień.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W większości państw europejskich przyjęto w projekcie dyrektywy UE oraz w USA (ACGIH 2005; OSHA 2005) wartość NDS równą 0,5 mg/m³ mierzoną jako bar (Ba) dla baru i jego związków rozpuszczalnych. W Niemczech przyjęto wartość 0,5 mg/m³ mierzoną jako pył całkowity (RTECS 2005).

W Polsce dotychczasowa wartość NDS została wyznaczona dla baru i jego związków nieorganicznych i wynosi 0,5 mg Ba/m³ oraz wartość NDSCh równa 1,5 mg Ba/m³ (DzU 2002 nr 217, poz. 1833).

Przyjęcie przez ACGIH wartości TLV-TWA równej 0,5 mg/m³ (jako Ba) dla baru i jego związków rozpuszczalnych miało na celu zminimalizowanie potencjalnych skutków działania drażniącego na oczy i skórę oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych, a także ze strony układu sercowo-naczyniowego i zaburzeń w obrębie układu mięśniowego (ACGIH 2002).

Bar i jego związki rozpuszczalne nie są klasyfikowane jako związki kancerogenne dla człowieka (grupa A4) ani dla zwierząt doświadczalnych (ACGIH 2002).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Bar i jego rozpuszczalne związki działają toksycznie na układ sercowo-naczyniowy, powodując głównie nadciśnienie i arytmie serca. Skutki takie obserwowano zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Chroniczne doświadczenia na zwierzętach wskazują również, że narządem krytycznym są nerki.

Za podstawę do wyliczenia wartości NDS przyjęto wyniki badań przeprowadzonych przez *Zschiesche* i in. w 1992 r. w warunkach symulowanej pracy zawodowej po narażeniu inhalacyjnym, a przeprowadzone obserwacje dotyczyły zarówno wpływu baru na układ sercowo-naczyniowy (pomiar tętna, ciśnienia krwi, EKG, elektrolity w osoczu) oraz na nerki (enzymy wskaźnikowe w moczu). Doświadczenia przeprowadzono na 18 zdrowych ochotnikach, których podzielono na 3 grupy. Każda z grup była narażana przez 5 dni, 4 h dziennie na dymy spawalnicze, w których stężenia rozpuszczalnych związków baru wynosiły średnio: 4,4; 2,0 i 0,3 mg Ba/m³. We wszystkich badanych grupach nie stwierdzono żadnych objawów subiektywnych ani neurologicznych związanych z narażeniem. Nie stwierdzono różnic w zapisie EKG wykonywanym przed i po zmianie roboczej. Nie obserwowano zmian w tętnie, ciśnieniu i pH krwi, stężeniach sodu, magnezu i wapnia we krwi oraz aktywności NAG i aminopeptydazy alaninowej w moczu. W dwóch grupach wykazano jedynie przejściowy spadek stężenia potasu w osoczu. Stężenie 4,4 mg Ba/m³ przyjęto za wartość NOAEL.

Do obliczenia wartości NDS przyjęto następujące współczynniki niepewności:

A = 2, różnice wrażliwości osobniczej

B = 2, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych

C = 2, współczynnik modyfikacyjny, spowodowany ostrożnością ze względu na fakt przejściowego zmniejszenia stężenia potasu w osoczu.

Zatem wartość NDS obliczamy, podstawiając wartości do wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{4,4}{2 \cdot 2 \cdot 2} = 0,55 \text{ mg/m}^3.$$

Na podstawie przedstawionych obliczeń proponujemy przyjąć wartość NDS dla baru i jego związków rozpuszczalnych równą 0,5 mg Ba/m³. Proponowana wartość NDS powinna zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem jakichkolwiek skutków działania układowego baru oraz przed działaniem na układ sercowo-naczyniowy. Dotychczasowa wartość NDS obowiązująca w Polsce wynosiła również 0,5 mg/m³, lecz dotyczyła baru i jego wszystkich związków nieorganicznych.

Nie ma podstaw do przyjęcia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Ze względu na brak danych, nie proponuje się także wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

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

*lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8*

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ sercowo-naczyniowy, mięśniowy i kostny.

Badania pomocnicze: potas w surowicy, wapń w surowicy, kinaza kreatynowa w surowicy, badanie ogólne moczu oraz ekg.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ sercowo-naczyniowy, mięśniowy i kostny.

Badania pomocnicze: potas w surowicy, wapń w surowicy, kinaza kreatynowa w surowicy, badanie ogólne moczu oraz ekg.

Częstotliwość badań okresowych: co rok lub co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ sercowo-naczyniowy, mięśniowy i kostny.

Badania pomocnicze: potas w surowicy, wapń w surowicy, kinaza kreatynowa w surowicy, badanie ogólne moczu oraz ekg.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Układ mięśniowy, sercowo-naczyniowy i kostny.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Hipopotasemia, hipokalemia, zaburzenia rytmu serca, miopatie, choroby kości oraz ciąża.

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2002) Barium and soluble compounds. CD-ROM

ACGIH (2005) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

Apostoli N.R. i in. (1998) Multiple exposure to arsenic, antimony and other elements in art. glass manufacturing. *Amer. J. Ind. Med.* 34, 65-72 (cyt. za CICAD 2001).

ATSDR (1992) Toxicological profile for barium. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Borzelleca J.F., Condie L.W., Egle J.L. (1988) Short-term toxicity (one- and ten-day gavage) of barium chloride in male and female rats. *J. Amer. Coll. Toxicol.* 1, 675-685.

Brenniman G.R., Levy P.S. (1984) Epidemiological study of barium in Illinois drinking water supplies. W: Calabrese EJ (ed) *Advances in modern toxicology*. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publications, 231-249 (cyt. za IRIS 1998; EPA 1998; CICAD 2001).

CICAD (2001) Concise International Chemical Assessment Document 33. Barium and barium compounds. Geneva, WHO.

Clary J.J., Tardiff R.G. (1974) The absorption, distribution and excretion of orally administered $^{133}\text{BaCl}_2$ in weanling male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 29, 139.

Cuddihy R.G., Ozog J.A. (1973) Nasal absorption of CsCl , SrCl_2 , BaCl_2 and CeCl_3 in Syrian hamsters. *Health Phys* 25, 219-224 (cyt. za EHC 1990; EPA 1998).

Cuddihy R.G., Hall R.P., Griffith W.C. (1974) Inhalation exposures to barium aerosols. Physical, chemical and mathematical analysis. *Health Phys.* 26, 405-416 (cyt. za EHC 1990; EPA 1998).

Dare P.R. i in. (1984) Barium in welding fume. *Ann. Occup. Hyg.* 28, 445-448 (cyt. za EHC 1990; CICAD 2001).

Deng J.F., Jan I.S., Cheng H.S. (1991) The essential role of poison center in handling an outbreak of barium carbonate poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.* 33, 173-175 (cyt. za streszcz. w PubMed).

Dietz D. i in. (1992) Subchronic toxicity of barium chloride dihydrate administered to rats and mice in the drinking water. *Fund. Appl. Toxicol.* 19, 527-537.

EHC (1990) Environmental Health Criteria 107. Barium, IPCS/WHO, Geneva.

EPA (1998) Toxicological review of barium and compounds. Washington, US Environmental Protection Agency, DC.

Hicks R. i in. (1986) Cardiotoxic and bronchoconstriction effects of industrial metal fumes containing barium. *Arch. Toxicol. Suppl.* 9, 416-420.

HSDB (2001), (komputerowa baza danych).

IRIS (1998) Integrated Risk Information System: barium and compounds.

Jeske J., Musiałowicz E. (1978) Ostre doustne zatrucia solami baru. *Pol. Tyg. Lek.* 33, 1617-1618.

Johnson C.H., Van Tassel V.J. (1991) Acute barium poisoning with respiratory failure and rhabdomyolysis. *Ann. Emerg. Med.* 20, 1138-1143 (cyt. za streszcz. w PubMed).

Kanematsu N., Hara M., Kada T. (1980) Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 77, 109-116 (cyt. za CICAD 2001).

Kolaciński Z. (1987) Samobójcze zatrucie azotanem barowym. *Pol. Tyg. Lek.* 42, 339-341.

Kopp S.J. i in. (1985) Cardiovascular dysfunction and hypersensitivity to sodium pentobarbital induced by chronic barium chloride ingestion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 77, 303-314 (cyt. za ATSDR 1992; CICAD 2001).

Lengeman F.W. (1959) The site of action of lactose in the enhancement of calcium utilization. *J. Nutr.* 69, 23-27 (cyt. za ATSDR 1992).

Liniecki J., Witkowska D., Karniewicz W. (1971) Kinetics of calcium, strontium, barium and radium in rabbits. *Health Phys.* 21, 367-376.

Matczak W., Przybylska M., Gromiec J. (2003) Ocena narażenia spawaczy na dymy powstające podczas stosowania drutów prozkowych. Streszczenia IX Sympozjum „Zagrożenia zdrowotne w środowisku pracy”. Łódź, IMP.

Matilla M.J., Anyos K., Puisto E.L. (1986) Cardiotoxic action of doxepin and barium chloride in conscious rabbits. *Arch. Toxicol. Suppl.* 9, 205-208 (cyt. za CICAD 2001).

McCauley P.T., Washington I.S. (1983) Barium bioavailability as the chloride, sulfate or carbonate salt in the rat. *Drug. Chem. Toxicol.* 6, 209-217.

McCauley P.T. i in. (1985) Investigations into the effect of drinking water barium on rats. W: E.J. Calabrese (ed). *Advances in modern toxicology*. Vol. IX, Princeton NJ, Princeton Publishing Co 197-210 (cyt. za EHC 1990; EPA 1998; CICAD 2001).

Monaco M. i in. (1990) Mutagen activity of barium chloride in salmonella typhimurium. *Med. Lav* 81, 54-64 (cyt. za EPA 1998, CICAD 2001).

Monaco M. i in. (1991) The evaluation of the presumed mutagenic activity of barium nitrate. *Med. Lav.* 82, 439-445 (cyt. za EPA 1998; CICAD 2001).

NIOSH (1976) Health hazard evaluation and determination report. B.F. Goodrich Company, Koroseal Division, Marietta, Ohio. Cincinnati, National Institute for Occupational Safety and Health, Centre for Disease Control (NIOSH Report No 75-24-273), (EHC 1990).

NIOSH (1978) Health hazard evaluation determination report. Mark Steel Corporation, Salt Lake City, Utah. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, Center for Disease Control (NIOSH Report No 78-93-536), (cyt. za EHC 1990),

NIOSH (1979) Health hazard evaluation and technical assistance report: Kentile Floors Inc., South Plainfield, New Jersey. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, Center for Disease Control (NIOSH Report No 78-72-618 (cyt. za EHC 1990).

NIOSH (1980) Technical assistance report. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, Center for Disease Control (NIOSH Report No. 79-022-789), (cyt. za EHC 1990),

NIOSH (1982) Health hazard evaluation determination report. Shervin Williams Company, Coffeyville, Kansas. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control (NIOSH Report No. HETA/81-356-1183 (cyt. za EHC 1990; EPA 1998; CICAD 2001).

NIOSH (1984) Industrial hygiene survey report of Dorchester Refining Company. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, Center for Disease Control (NIOSH Report No 124-11), (cyt. za EHC 1990).

NIOSH (1985) Health hazard evaluation report: General Motors Corporation, Dayton, Ohio. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control (NIOSH Report No HETA/84-060-1645), (cyt. za EHC 1990).

NIOSH (1987) Health hazard evaluation report: Wellman Dynamics Corporation, Creston, Iowa. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control (NIOSH Report No HETA/83-015-1809), (cyt. za EHC 1990).

Nishioka H. (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mut. Res.* 31, 186-189 (cyt. za EHC 1990; CICAD 2001).

NTP (1994) National Toxicology Program, Public Health Service, US Department of Health and Human Services. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate (CAS no 1032-27-9) in F 344 rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). NTP TR 432 Research Triangle Park, NC, NIH pub. no 94-3163. NTIS pub PB94-214179 (cyt. za EPA 1998; IRIS 1998; CICAD 2001).

Penington G.R. (1993) Severe complications following a "barium swallow" investigation for dysphagia. *Med. J. Aust.* 159, 764-765 (cyt. za streszcz. w PubMed).

Perry H.M. i in. (1983) Cardiovascular effects of chronic barium ingestion. In: Hemphill DD (ed) Trace substances in environmental health. Columbia MO, University of Missouri, 155-164 (cyt. za ATSDR 1992; EPA 1998).

Perry H.M. i in. (1985) Barium induced hypertension. In: Calabrese E (ed) Inorganics in drinking water and cardiovascular disease. Princeton, NJ, Princeton Publishing Co, 221-229 (cyt. za EPA 1998; CICAD 2001).

Perry H.M. i in. (1989) Hypertension and associated cardiovascular abnormalities induced by chronic barium feeding. *J. Toxicol. Environ. Health.* 28, 373-388 (cyt. za ATSDR 1992; EPA 1998; CICAD 2001).

Poradnik fizykochemiczny (1976) Warszawa, WNT.

Reeves A.L. (1986) Barium W: Handbook on the toxicology of metals. Vol. II. Specific metals. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 84-93.

Ridgeway L.P., Kanofsky D.A. (1952) The effects of metals in chick embryo. *An. NY. Acad. Sci.* 55, 203-215 (cyt. za CICAD 2001).

Roig-Navarro A.F. i in. (1997) An assessment of heavy metals and boron contamination in workplace atmospheres from ceramic factories. *Sci. Total. Environ.* 201, 225-234 (cyt. za CICAD 2001).

Rossmann T.G. i in. (1991) Performance of 133 compounds in the lambda proppage induction endpoint of the microscreen assay and comparison with *S. typhimurium* mutagenicity and rodent cocarcinogenicity assays. *Mut. Res.* 260, 349-367 (cyt. za CICAD 2001).

Roza O., Berman L.B. (1971) The pathophysiology of barium: Hypokalemic and cardiovascular effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 177, 433-439 (cyt. za EPA 1998; CICAD 2001).

Rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem – aktu wykonawczego do ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych (DzU 2001, nr 11, poz. 84, z późniejszymi zmianami).

Rozporządzenie ministra zdrowia w sprawie substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU 2002 nr 11, poz. 84, z późniejszymi zmianami.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2002 nr 217, poz. 1833.

RTECS (2005), (komputerowa baza danych).

Schorr T.F. i in. (1991) Barium carbonate intoxication. *Intensive Care Med.* 17, 60-62 (cyt. za streszcz. w PubMed).

Schroeder H.A., Tipton L.H., Nason A.P. (1972) Trace metals and man strontium and barium. *J. Chron. Dis.* 25, 491-517 (cyt. za EHC 1990; CICAD 2001).

Schroeder H.A., Mitchener M. (1975a) Life-term studies in rats. Effects of aluminum, barium, beryllium and tungsten. *J. Nutr.* 105, 421-427.

Schroeder H.A., Mitchener M. (1975b) Life-term effects of mercury, methyl mercury and nine other trace metals on mice. *J. Nutr.* 105, 452-458.

Shankle R., Keane J.R. (1988) Acute paralysis from inhaled barium carbonate. *Arch. Neurol.* 45, 579-580 (cyt. za EHC 1990; streszcz. w PubMed).

Stewart D.W., Hummel R.P. (1984) Acute poisoning by a barium chloride burn (cyt. za streszcz. w PubMed).

Sutton A. i in. (1972) Reduction in the retention of radioactive barium in rats following the addition of sodium alginate derivatives to the diet. *Int. J. Radiat. Biol.* 22, 297-300 (cyt. za ATSDR 1992).

Tarasenko N.Y., Pronin O.A., Silayev A.A. (1977) Barium compounds as industrial poisons (an experimental study). *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 21, 361-373.

Tardiff R.G., Robinson M., Ulmer N.S. (1980) Subchronic oral toxicity of BaCl₂ in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 4, 267-275.

Taylor D.M., Blight P.H., Duggan M.H. (1962) The absorption of calcium, strontium, barium and radium from the gastrointestinal tract of the rat. *Biochem. J.* 83, 25-29.

Tenenbein M. (1985) Severe cardiac dysrhythmia from barium acetate ingestion. *Pediatr Emerg Care* 1, 34-36 (cyt. za streszcz. w PubMed).

Tipton I.H., Stewart P.L., Dickson J. (1969) Patterns of elemental excretion in long term balance studies. *Health. Phys.* 16, 455-462.

Verhage M. i in. (1995) Ba²⁺ replaces Ca²⁺/calmodulin in the activation of protein phosphates and in exocytosis of all major transmitters. *Eur. J. Pharmacol.* 291, 387-398 (cyt. za EPA 1998).

Wang P.Y. i in. (1989) Occupational endermatic intoxication of barium – 2 case report. *Chim. J. Ind. Hyg. Occup. Dis.* 7, 86-87 (cyt. za EHC 1990).

Wetherill S.F., Guarino M.J., Cox R.W. (1981) Acute renal failure associated with barium chloride poisoning. *Ann. Intern. Med.* 95, 187-188 (cyt. za streszcz. w PubMed).

Wones R.G., Stadler B.L., Frohman L.A. (1990) Lack of effect of drinking water barium on cardiovascular risk factors. *Environ. Health. Persp.* 85, 1-13.

Zschiesche W., Schaller K.H., Weltle D. (1992) Exposure to soluble barium compounds: an interventional study in arc welders. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 64, 13-23.

Barium and its soluble compounds. Documentation

A b s t r a c t

Barium is a metallic, alkaline, chemically reactive element found in soil. Its salts – chloride, nitrate, acetate and carbonate – belong to soluble barium compounds. Barium salts are classified as harmful compounds. Barium and its compounds have broad industrial application (e.g. in chemical, glass-making, ceramic and electrotechnical industries); they are also used as fluxes in welding electrodes.

Occupational exposure to barium and its soluble compounds (dust, smoke) takes place mainly in steel, glass-making, metallurgical and mining industries.

The minimal oral, lethal dose for a human is about 10 mg/kg for barium chloride and about 60 mg/kg for barium carbonate. Barium carbonate in a dose of 20 mg/kg causes muscular weakness, paraesthesia and flaccid paralysis. Barium: carbonate, chloride, nitrate and acetate are compounds most frequently causing acute intoxication.

Acute gastrointestinal disorders, weakening of deep reflex and decreased muscle tone as well as reduction of muscle strength and flaccid paralysis are usually observed in the clinical picture of barium compound intoxication. Death is usually the result of respiratory arrest (respiratory muscles paralysis) and circulatory arrest. These symptoms are accompanied by a decrease in the concentration of serum potassium and ventricular tachycardia which then transform into ventricular fibrillation. Acute renal failure, rhabdomyolysis, dysphagia and arterial hypertension may also result from acute intoxication with barium compounds.

DL₅₀ values for soluble barium compounds are within the range of 118 – 800 mg/kg.

Barium compounds demonstrate weak irritating action and no allergy reaction.

The subchronic and chronic investigations carried out on different animal species have mainly demonstrated a decrease in body mass and the mass of some organs, and a renal defect which intensified depending on the applied doses.

Barium and its soluble compounds do not demonstrate mutagenic, genotoxic or carcinogenic activity. There is no sufficient evidence on the effect of barium and its compounds on reproduction.

Barium and its soluble compounds have a toxic effect on the cardiovascular system causing mainly hypertension and arrhythmia. Such effects have been observed both in humans and in animals. Furthermore, on the basis of the results of chronic experiments on animals, kidneys have been demonstrated to be the critical organ.

To calculate MAC values, the results of Zschesche et al. (1992) were accepted. The concentration of 4.4 mg Ba/m³ was assumed for the NOAEL value.

The following uncertainty factors were accepted in calculating the MAC value: A=2, individual sensitivity differences, B=2, resulting from short- to long-term investigations, C=2, a modifying coefficient associated with the lack of data concerning absorption efficiency in the respiratory tract. Thus, the calculated MAC value is 0.55 mg/m³.

On the basis of the presented calculations we suggest the concentration of 0.5 mg Ba/m³ to be accepted as the MAC value for barium and its soluble compounds. The suggested MAC value should protect workers against any effects of the systemic action of barium and it should protect against changes in the cardiovascular system. The MAC value, which has been valid so far in Poland is also 0.5 mg/m³ but it concerns barium and all its inorganic compounds.

There are no grounds for accepting STEL values for barium. Due to the lack of data, the determination of BEI values is not suggested, either.