

1920

JAN KRZYSZTOF LUDWICKI

SKAŻENIE ŚRODOWISKA RTĘCIĄ — PROBLEMY ZDROWOTNE

CZ. II TOKSYCZNE DZIAŁANIE RTĘCI I JEJ ZWIĄZKÓW

Z Zakładu Badania Żywności i Przedmiotów Użytku Państwowego Zakładu
Higieny w Warszawie
Kierownik: doc. dr hab. H. Mazur

Na podstawie piśmiennictwa omówiono toksyczne działanie rtęci i jej związków, ze szczególnym uwzględnieniem metylortęci, na organizm człowieka i zwierząt doświadczalnych.

Jednym z najpoważniejszych skażeń środowiska, które były przyczyną licznych zatrueń, również śmiertelnych wśród ludzi w różnych częściach świata, są zanieczyszczenia związkami rtęci.

Wiele prac dotyczących toksycznego działania rtęci i jej związków wymienia mózg i nerki jako najbardziej narażone na działanie tego metalu. O stopniu i kolejności uszkodzenia decyduje przede wszystkim budowa chemiczna związków rtęci oraz sposób wprowadzenia ich do organizmu.

Nieorganiczne związki rtęci podawane zwierzętom doświadczalnym *per os* w dawkach subletalnych powodują zaburzenia funkcji nerek prowadzące do ostrej ich niewydolności. Inne działanie toksyczne obserwuje się w przypadkach narażenia na pary rtęci. Zatrucia wówczas następują poprzez płuca, skąd metal ten łatwo przedostaje się do krwi. Zagadnieniu temu poświęcono wiele prac [9, 13, 22, 34], w wyniku których udowodniono, że rtęć metaliczna (Hg^0) znacznie łatwiej przedostaje się do mózgu niż jej postać zjonizowana (Hg^{+2}). Dlatego też zatruciom parami rtęci towarzyszą przede wszystkim objawy ze strony układu nerwowego.

Ilość Hg^0 przedostająca się do mózgu zależy jednak od intensywności procesów utleniania Hg^0 do Hg^{+2} we krwi. Na ich przebieg ma m. in. wpływ katalaza obecna w krwinkach czerwonych [26] czy też substancje wpływające na aktywność tego enzymu. Stwierdzono np., że jony H^{+2} hamują aktywność katalazy biorącej udział w utlenianiu Hg^0 do Hg^{+2} [19]. Podobne działanie ma 3-amino-1,2,4-triazol będący jej silnym inhibitorem. W doświadczeniach na szczurach wykazano, że podanie tego związku obniża w mózgu o 34% kumulację rtęci, obecnej we krwi w postaci metalicznej [8].

Bezpośrednio po zatruciu parami rtęci, ok. 70% tego pierwiastka znajdowało się we krwi jeszcze w postaci metalicznej, której część była usuwana z organizmu poprzez płuca, część natomiast łatwo przedostawała się do mózgu. W kolejnych etapach obiegu krwi, pozostała w niej Hg^0 była utleniana i gromadziła się głównie w nerkach i wątrobie [22].

Zwolnienie procesów utleniania Hg^0 do Hg^{+2} nie musi jednak prowadzić do większego zagrożenia mózgu ze strony tego metalu. Stwierdzono

1985/k/1

C-2805

imw. 72848

bowiem, że zwierzęta, którym podano alkohol etylowy hamujący utlenianie rtęci metalicznej we krwi, szybciej wydalały ją przez płuca [25].

Mimo, że większa część dawki par rtęci gromadzi się w nerkach, pierwszymi objawami klinicznymi są zaburzenia ze strony układu nerwowego. Wiąże się to ze szczególną jego wrażliwością nawet na niskie stężenia rtęci, nie wywołujące jeszcze zmian w nerkach i większą jej retencją w mózgu niż w innych narządach. W badaniach dynamiki usuwania rtęci z poszczególnych narządów po eksperymentalnym zatruciu zwierząt stwierdzono, że przez kilka dni po przerwaniu ekspozycji na Hg^0 zawartość tego metalu w mózgu wzrastała, podczas gdy w innych narządach jej stężenia malały [9]. Wyniki licznych prac [4, 10, 22] potwierdzają te doniesienia bez względu na to czy metal ten podawano w postaci np. $HgCl_2$, Hg^0 czy nieorganicznych jego połączeń, chociaż od rodzaju związku zależał odsetek dawki rtęci jaki przedostawał się do mózgu. Do narządu tego najłatwiej przedostaje się rtęć metaliczna podawana w postaci par i metylortęć, ulegająca w nim w niewielkim stopniu demetylacji [23, 40].

Znacznie większe znaczenie z toksykologicznego i epidemiologicznego punktu widzenia mają jednak organiczne pochodne rtęci, a zwłaszcza metylortęć stanowiąca jedno z poważniejszych zanieczyszczeń środowiska, szczególnie systemów wodnych. Zagadnienia związane ze źródłami, powstawaniem i metabolizmem metylortęci w środowisku omówiono w I części artykułu [21].

Zatrucia metylortęcią ($MeHg$) lub jej pochodnymi znane już były w 1940 r. [43]. Opisano wtedy przypadki zatruc związanych ze stosowaniem fungicydu metylortęciowego w rolnictwie. Zaobserwowano wówczas typowe objawy jak drętwienie warg, ataksję (niezborność ruchów), osłabienie słuchu i zaburzenia widzenia. Do czasu jednak masowych, początkowo o nieznannej etiologii zatruc w Japonii uważano, że tego typu zatrucia mogą wystąpić jedynie u osób pracujących przy produkcji lub konfekcjonowaniu metylowych pochodnych rtęci wchodzących w skład wielu preparatów grzybobójczych stosowanych w rolnictwie.

W roku 1953 w Minamata w południowej Japonii pojawiła się początkowo niezidentyfikowana choroba atakująca ośrodkowy układ nerwowy. W 1954 r. zarejestrowano 8 chorych, w następnych latach liczba przypadków znacznie wzrosła tak, że do 1973 r. zarejestrowano 704 przypadki. Nieco później stwierdzono w innej części Japonii (Niigata) podobne zatrucia obejmujące do 1973 roku 520 przypadków [43]. Na początku lat sześćdziesiątych stwierdzono, że przyczyną tych zachorowań było spożywanie ryb i skorupiaków zawierających znaczne ilości metylortęci, pochodzącej ze ścieków zakładów przemysłowych, produkujących chlorek winylu i aldehyd octowy [14, 15, 44, 45].

Podobne w przebiegu zatrucia pochodnymi metylortęci wystąpiły w Iraku w 1972 r. Przyczyną ich było spożywanie pieczywa wyprodukowanego z ziarna skażonego zaprawą rtęciową. Zanotowano wówczas 6530 przypadków, w tym 459 śmiertelnych [2]. Zatrucia, których powodem było ziarno siewne, zaprawiane związkami rtęci obserwowano także w Gwatemali, Pakistanie [11, 32], a także w Polsce w 1975 roku [1].

Przypadek w Polsce objął jedną rodzinę, w której 2 osoby doznały nieodwracalnych zmian neurologicznych. Przyczyną było spożywanie mięsa wieprzowego i drobiowego pochodzącego od zwierząt skarmianych ziarnem siewnym zawierającym metylortęciocyjanoguanidynę (zaprawa płynna 08). W skażonym ziarnie stwierdzono do 1,2 mg Hg/kg , w mięsie

wieprzowym do 20 mg/kg, a w jajach do 0,88 mg/kg. Zawartość rtęci we włosach u trzech osób spożywających największe ilości skażonych produktów wynosiła 28, 137 i 175 mg/kg. U dwóch osób z najwyższymi poziomami rtęci we włosach obserwowano zmiany neurologiczne typowe dla zatrucia metylortęcią [1].

Duże narażenie na metylortęć pochodzącą z ryb słodkowodnych stwierdzono także wśród Indian kanadyjskich, którzy żywili się rybami o podwyższonej zawartości MeHg, wskutek działalności zakładów wytwarzających wodorotlenek sodu [18, 35] oraz wśród populacji rybaków, których podstawowym źródłem białka w pożywieniu były ryby [43].

Badając etiologię choroby Minamata, *Takeshita i Uchida* [42] po raz pierwszy stwierdzili możliwość przenikania metylortęci do mózgu szczurów po eksperymentalnym ich zatruciu tym związkiem. Dalsze badania dotyczyły wyjaśnienia mechanizmu działania metylortęci. *Somjen* [37] stwierdził, że MeHg w pierwszej kolejności poraża zakończenia nerwów czuciowych, co potwierdza znaczna jej kumulacja w zwojach rdzeniowych szczurów, którym związek ten podawano podskórnie [38]. Pod wpływem MeHg obserwowano także zaburzenia w poziomie neuroprzeźności — dopaminy i noradrenaliny w synapsosomach [3]. Na podstawie analizy mikroskopowej autorzy stwierdzili, że w pierwszej kolejności po zatruciu następuje uszkodzenie neuronu, a następnie jego części aksonalnej [37, 38]. Działanie to zdaje się wyjaśniać pierwsze charakterystyczne objawy kliniczne zatrucia metylortęcią, którymi są zaburzenia czucia i drętwienie warg.

Innym charakterystycznym objawem występującym wcześniej po zatruciu metylortęcią jest ataksja (niezborność ruchów). Stwierdzono, że MeHg blokuje centra aktywne dla benzodwuzepiny w mózdku, powodując spadek zawartości cyklicznego guanidynomonofosforanu (GMP). GMP jest markerem komórek *Purkiniego* [5], zawierających znaczne ilości centrów aktywnych dla benzodwuzepiny, które z kolei charakteryzują się dużym nasyceniem grupami —SH [36]. Stąd też wynika ich powinowactwo do metylortęci. Uszkodzanie komórek *Purkiniego* pod wpływem MeHg potwierdził również *Chang* [6] i *Nonaka* [33], który zaobserwował ich wakuolizację. Kumulację MeHg w tych komórkach stwierdził także *Syversen* [41]. Można więc przypuszczać, że omówione wyżej mechanizmy mogą być przyczyną zaburzeń motorycznych występujących w wyniku zatrucia tym związkiem.

Badając kumulację w różnych narządach zwierząt doświadczalnych, stwierdzono, że związek ten najszybciej i w największych ilościach gromadzi się w nerkach, następnie w mózgu i wątrobie. Jednak obserwacje kliniczne i badania histopatologiczne pozwoliły na wyciągnięcie wniosku, że niezależnie od dawki we wszystkich przypadkach najsilniej uszkodzany był mózg, mózdzek, a następnie nerki [24].

W badaniach subkomórkowych nie udało się jednak zidentyfikować strukturalnie szczególnie narażonych na działanie MeHg, co można tłumaczyć wielką liczbą różnych białek, w tym enzymów zawierających grupy sulfhydrylowe, a więc wykazujące podobne powinowactwo do metylortęci [28]. Na przykład pod wpływem octanu fenylortęciowego podawanego szczurom *per os* stwierdzono spadek całkowitej aktywności arylosulfatazy A i β -glukuronidazy [19], co świadczy o działaniu rtęci na enzymy te, występujące zarówno w cytoplazmie jak i lizosomach. Również chlorek rtęci powodował zmiany w ruchliwości białek wyizolowanych z lizosomów w polu elektrycznym [20].

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że HgCl_2 może zwiększać przepuszczalność błon komórkowych [31], ponadto w doświadczeniach na izolowanych hepatocytach wykazano, że powoduje on przyspieszenie procesu utleniania lipidów, połączone ze spadkiem aktywności dehydrogenazy mleczanowej [39], co może prowadzić do zaburzeń w glikolizie. Wpływ MeHg na metabolizm lipidów potwierdził Menon [29].

Zarówno w przypadkach zatruc metylortęcią w Minamata i Niigata [30] jak i w Iraku [2] obserwowano zmiany chorobowe u noworodków. Następowaly one już w okresie życia płodowego, chociaż mogły być pogłębione wskutek działania MeHg obecnej w mleku matek. W najcięższych przypadkach objawy manifestowały się zahamowaniem rozwoju fizycznego i umysłowego, upośledzeniem słuchu i wzroku oraz niektórych czynności fizjologicznych. Obserwowano także zmiany teratogenne. Dzieci najciężiej upośledzone umierały w ciągu pierwszych kilku lat życia [12].

W późniejszych badaniach na zwierzętach stwierdzono, że łożysko jest znacznie słabszą barierą dla metylortęci [17] i etylortęci [46] niż dla nieorganicznych związków tego metalu. Childs [7] stwierdził dwukrotnie większą zawartość MeHg w płodach myszy niż w mięsie tuńczyków, którymi karmione były ich matki, co świadczy o znacznej kumulacji tego związku związanej z powolnym jego wydalaniem z płodów. Dane te potwierdził Kelman [17]. Zmiany wywołane przez MeHg w płodach nie ograniczały się tylko do układu nerwowego [3], lecz obserwowano także uszkodzenia wątroby [47] i zaburzenia metabolizmu fosfolipidów [29].

Bardziej wnikliwe badania pozwoliły na wykrycie różnic w działaniu MeHg na kolejne stadia rozwojowe. Związek ten miał silniejsze działanie toksyczne, już w stężeniu $0,12 \mu\text{M}$ na zarodki myszy w stadium blastocytów niż w stadium moruli [27]. Różnice te mogą mieć wpływ na uszkodzanie poszczególnych tkanek budowanych w kolejnych fazach rozwoju zarodka.

Dane te, jak również analiza poszczególnych przypadków nowonarodzonych dzieci z rejonu Minamata wskazują, że najbardziej wrażliwy na działanie MeHg jest organizm w okresie życia płodowego.

Gruza Ekspertów powołana przez *National Board of Health and Welfare* w Szwecji [30] już w 1971 roku podjęła problem oszacowania poziomów metylortęci w pożywieniu, które można by uznać za bezpieczne. Potrzeba ustalenia takich wartości wynikała z konieczności odpowiedniego reagowania wówczas, gdyby ustalone maksymalne dopuszczalne spożycie MeHg było przekraczane w indywidualnych przypadkach lub przez określone grupy ludności.

Zdaniem Ekspertów ustalenie wartości maksymalnego dopuszczalnego dziennego¹ spożycia w przypadku MeHg było szczególnie trudne i wymagało rozważenia szeregu czynników. Wyszli oni z założenia, że przy badaniu zmian funkcjonalnych wywołanych toksycznym działaniem MeHg najczulszą metodą są badania neurologiczne. Z analizy dużej liczby przypadków w Minamata, Niigata i w Iraku wynika, że pierwszym i często jedynym objawem przy najlżejszych zatruciach jest drętwienie warg. Dawki oszacowane na podstawie wywiadów z chorymi

¹ Zgodnie z późniejszymi ustaleniami Światowej Organizacji Zdrowia wartości maksymalnego dopuszczalnego spożycia dla metali ciężkich (Pb, Cd i Hg) podaje się w przeliczeniu na tydzień.

i analizy ich krwi i włosów nie powodowały w badaniach na zwierzętach doświadczalnych uchwytnych objawów klinicznych. Wobec tego oparto się na tych poziomach w diecie, które u ludzi wywoływały pierwsze dające się zmierzyć objawy neurologiczne. Z drugiej strony oparto się na poziomie Hg w krwinkach czerwonych ludzi nie narażonych zawodowo na rtęć i nie spożywających ryb. Wynosił on $0,005 \mu\text{g/g}$. Poziom Hg w krwinkach ludzi spożywających przeciętne ilości ryb (spożywanie dania rybnego raz w tygodniu wynosił $0,01 \mu\text{g/g}$. Natomiast u osób, które uległy zatruciu metylortęcią w takim stopniu, że wystąpiły tylko pierwsze lekkie objawy neurologiczne, poziom Hg w krwinkach czerwonych wynosił $0,4 \mu\text{g/g}$, był więc 80 razy wyższy w stosunku do poziomu u osób nie spożywających ryb w ogóle i zaledwie 40 razy wyższy w stosunku do osób o umiarkowanym spożyciu ryb. Mając na uwadze te dane oraz możliwość częstszego spożywania ryb niż raz w tygodniu ustalono margines bezpieczeństwa 10 w stosunku do poziomu $0,4 \mu\text{g/g}$, przy którym obserwowano pierwsze zmiany neurologiczne. Tak więc, zdaniem tej Grupy Ekspertów, najwyższy dopuszczalny poziom w krwinkach czerwonych nie powinien przekraczać $0,04 \mu\text{g/g}$, co odpowiada dziennemu spożyciu $0,03 \text{ mg}$ metylortęci.

Poziom ten został w zasadzie przyjęty przez Światową Organizację Zdrowia, która ustaliła maksymalne dopuszczalne tygodniowe spożycie MeHg na $0,2 \text{ mg}$, a rtęci całkowitej $0,3 \text{ mg/kg}$ tygodniowo przez osobę dorosłą [16].

Do zacytowanego toku rozumowania prowadzącego do ustalenia maksymalnego tygodniowego spożycia MeHg nie należy jednak odnosić się bezkrytycznie, ma on bowiem szereg punktów, które wskutek braku odpowiednich danych, siłą rzeczy zostały pominięte.

1. W badaniach toksykologicznych, których celem jest ustalenie maksymalnego dopuszczalnego spożycia poszukuje się takiego poziomu w diecie, który nie wywołuje jeszcze żadnych zmian w badaniach na zwierzętach, trwających przez całe ich życie. Poziom taki stanowi punkt wyjścia do obliczania poziomu bezpiecznego dla człowieka. W przypadku MeHg oparto się na najniższym poziomie, który jeszcze wywoływał zmiany neurologiczne u ludzi, przy czym ekspozycja trwała nieporównanie krócej niż całe ich życie.

2. Przy obliczaniu maksymalnego dziennego spożycia dla szeregu substancji toksycznych np. dla pestycydów, zwykle stosuje się współczynnik bezpieczeństwa równy 100. W przypadku zaś MeHg, związku bardziej niebezpiecznego dla człowieka niż jakiegokolwiek ze stosowanych pestycydów, posłużono się współczynnikiem bezpieczeństwa dziesięciokrotnie niższym.

3. Jako podstawę do określenia najniższego poziomu wywołującego objawy neurologiczne przyjęto poziom wywołujący te objawy u ludzi dorosłych. Wiadomo natomiast, że toksyczność MeHg w stosunku do dzieci jest większa, a wzrasta jeszcze w okresie życia płodowego.

4. Poziom stanowiący punkt wyjścia dla opracowania maksymalnego spożycia nie uwzględnia wreszcie ani mikrointoksykacji w ośrodkowym układzie nerwowym, nieuchwytnych dla badań neurologicznych ani też indywidualnej nadwrażliwości na działanie MeHg.

Z tych względów spożycie $0,2 \text{ mg}$ MeHg tygodniowo może okazać się bezpieczne jedynie dla części populacji, a zważywszy fakt, że w przypadkach zatrucia w Japonii matki nie wykazujące objawów zatrucia rodziły dzieci z poważnymi objawami neurologicznymi [12] oraz mały

margines bezpieczeństwa przy ustalaniu tego poziomu, należy uznać, że dla dzieci oraz dla potomstwa kobiet ciężarnych poziom ten może okazać się niebezpieczny.

Wydaje się, że jak dotychczas ustalenie bezpiecznego spożycia MeHg dla całej populacji jest niemożliwe z powodu braku odpowiednich badań toksykologicznych czy też epidemiologicznych. Dotyczy to jak już wspomniano szczególnie dzieci i kobiet ciężarnych, chociaż nie można wykluczyć indywidualnej wrażliwości na związki rtęci u osób dorosłych.

Z tych właśnie powodów dużą wagę należy przywiązywać do ciągłego monitorowania zawartości rtęci w żywności oraz do badań spożycia tego metalu w całodziennych posiłkach. Wyniki zwłaszcza tych ostatnich badań umożliwiają bowiem oszacowanie stopnia narażenia populacji, chociaż należy uwzględnić, że żywność nie jest jedynym źródłem rtęci wnikającej do organizmu.

Я. К. Людви́чки

ЗАГРЯЗНЕНИЕ ОКУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ РТУТЬЮ — САНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ. Ч. II. ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ РТУТИ И ЕЕ СОЕДИНЕНИЙ

Резюме

На основании литературных данных обсуждается токсическое действие ртути и её соединений, в первую очередь метилртути. Представлена попытка объяснения некоторых биохимических механизмов отравления метилртутью, учитывая в первую очередь возникновение неврологических изменений у людей и экспериментальных животных.

J. K. Ludwicki

MERCURY CONTAMINATION IN THE ENVIRONMENT — HEALTH PROBLEMS

Part II. Toxic effects of mercury and its compounds

Summary

The toxic effects of mercury and its compounds are discussed in the light of a literature survey with particular reference to methylmercury. A trial is presented of explaining certain biochemical mechanisms of intoxication by methylmercury, especially with regard to neurological lesions developing in humans and experimental animals.

PIŚMIENNICTWO

1. Aleksandrowicz M.: Przypadki zatruc ludzi fungicydami rtęcioorganicznymi. WSSE Olsztyn 1977, Biblioteka PZH. — 2. Bakir F. i in.: Methylmercury poisoning in Iraq. Science 1973, 181, 230. — 3. Bartholome J. i in.: Neonatal methylmercury poisoning in the rat. Effect on the development of central catecholamine neurotransmitter systems. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1962, 65, 92. — 4. Berlin M., Ullberg S.: Accumulation and retention of mercury in the mouse. III An audioradiographic comparison of methylmercuric dicyanamide with inorganic mercury. Arch. Environm. Health 1963, 6, 610. — 5. Beastrup M. i in.: Neuronal localization of benzodiazepine receptors in cerebellum. Neurosci. Lett. 1979, 13, 219. — 6. Chang L., Hartman H.: Ultrastructural studies of the nervous system after mercury intoxication. I. Pathological changes in the nerve cell bodies. Acta Neuropath. 1972, 20, 122. — 7. Childs E.: Kinetics of transplacental movement of mercury fed in tuna matrix to mice. Arch. Environm. Health 1973, 27, 50. — 8. Eide I., Syversen T.: Relationship between catalase activity and uptake of elemental mercury by rat brain. Proceedings of the Third International Congress on Toxicology. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, New York, Oxford 1983, 491. — 9. Gage J.: The distribution and excretion of inhaled mercury vapour. Brit. J. industr. Med. 1961,

18, 287. — 10. Gage J.: Distribution and excretion of methyl and phenyl mercury salts. Brit. J. industr. Med. 1964, 21, 197.

11. Haq I.: Agrosan poisoning in man. Brit. J. industr. Med. 1963, 1, 1579. — 12. Harada Y.: Minamata 1968 b: Case histories of two patients with prenatal mercury poisoning. Methylmercury in fish. Report of an Expert Group, Stockholm 1971, 353. — 13. Hayes A., Rothstein A.: The metabolism of inhaled mercury vapour in the rat studied by isotope techniques. J. Pharmacol. 1962, 138, 1. — 14. Irukayama K. i in.: Studies on the origin of the causative agent of Minamata Bay. Kumamoto Med. J. 1961, 14, 157. — 15. Irukayama K. i in.: Studies on the origin of a causative agent of Minamata disease. III. Industrial wastes containing mercury compounds from Minamata factory. Kumamoto Med. J. 1962, 15, 15. — 16. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1972). WHO Food Additives Series, No 4, Nutrition Meeting Series No 51 a. — 17. Kelman B. J.: Inorganic mercury movements across the perfused guinea pig placenta in late gestation. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1977, 41, 659. — 18. Kershaw T. i in.: The relationship between blood levels and dose of methylmercury in man. Arch. Environm. Health 1980, 35, 28. — 19. Ludwicki J. K.: Wpływ pestycydów rtęcioorganicznych na aktywność kwasnej fosfatazy, arylosulfatazy A i β -glukuronidazy w wątrobie oraz katalazy we krwi szczura. Roczn. PZH 1978, 29, 642. — 20. Ludwicki J.: Metody izolacji białek lizosomalnych wiążących związki rtęci. Roczn. PZH 1980, 31, 575.

21. Ludwicki J. K.: Skażenie środowiska rtęcią — problemy zdrowotne. Cz. I. Źródła i przemiany rtęci w środowisku. Roczn. PZH 1984, 35, 489. — 22. Magos L.: Mercury-blood interaction and mercury uptake by the brain after mercury vapor exposure. Environm. Res. 1967, 1, 323. — 23. Magos L.: Uptake of mercury by the brain. Brit. J. industr. Med. 1968, 25, 315. — 24. Magos L., i in.: Cumulative effects of methylmercury dicyanamide given orally. Fd Cosmet. Toxicol. 1972, 10, 513. — 25. Magos L. i in.: The depression of pulmonary retention of mercury vapor by ethanol: identification of the site of action. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1973, 26, 180. — 26. Magos L. i in.: Effects of 3-aminol-1,2,4-triazole on mercury uptake by the in vitro human blood samples and by whole rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1974, 28, 367. — 27. Matsumoto N., Spindle A.: Sensivity of early mouse embryos to methylmercury toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1982, 64, 108. — 28. Mehra M., Choi B. H.: Distribution of mercury in subcellular fractions in brain, liver and kidney after repeated oral administration of ^{203}Hg labelled methylmercuric chloride in mice. Exp. Mol. Pathol. 1981, 35, 435. — 29. Menon N. i in.: Effects of mild methylmercury poisoning on the lipid metabolism on the developing brain. Neurosci. Abs. 1978, 8, 1020. — 30. Methylmercury in fish. Report from an expert group, Stockholm 1971.

31. Nalam E., Mardener H.: Effects of mercuric chloride on the membrane integrity of cultured cell lines. Toxicol. Lett. 1983, 18, 89. — 32. Nikonow M. (red.) Pestycydy w świetle toksykologii środowiska PWRiL 1979, 140. — 33. Nonaka I.: An electron microscopic study of experimental congenital Minamata disease in rat. Kumamoto Med. J. 1969, 22, 27. — 34. Oberski S., Fang S. C.: Inhalation uptake of low level elemental mercury vapor and its tissue distribution in rats. Bull. Environm. Contam. Toxicol. 1980, 25, 79. — 35. Phelps R. W. i in.: Interrelationships of blood and hair concentrations in a North American population exposed to methylmercury. Arch. Environm. Health 1980, 35, 161. — 36. Scott Young III W., Kuchar M. J.: Radiohistochemical localization of benzodiazepine receptors in rat brain. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1980, 212, 337. — 37. Somjen G. G. i in.: Electrophysiology of methylmercury poisoning. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1973, 186, 579. — 38. Somjen G. G. i in.: The uptake of methylmercury ^{203}Hg in different tissues related to its neurologic effects. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1973, 187, 602. — 39. Stacey N. H., Kappus H.: Cellular toxicity and lipid peroxidation in response to mercury. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1982, 63, 29. — 40. Syversen T. L.: Biotransformation of ^{203}Hg labelled methyl mercuric chloride in rat brain measured by specific determination of Hg^{+2} . Acta Pharmacol. Toxicol. 1974, 35, 277.

41. Syversen T. L.: Distribution of mercury in enzymatically characterized subcellular fractions from the developing rat brain after injection of methylmercuric chloride and diethylmercury. Biochem. Pharmacol. 1974, 23, 2999. — 42. Takeshita A., Uchida M.: The mercury compound in the brain and urine of the rat on oral administration of methylmercuric sulphide. Kumamoto Med. J. 1963, 16, 178. — 43. Turner M. D. i in.: Methylmercury in populations large quantities of marine fish. Arch. Environm. Health 1980, 35, 367. — 44. Uchida M., Hirakama K.: Biochemical studies on Minamata disease. III. Relationship between the casual agent of the disease and the mercury compound in the shellfish with reference of their chemical behaviors. Kumamoto Med. J. 1961, 14, 171. — 45. Uchida M. i in.: Bioche-

mical studies on Minamata disease. IV. Isolation and chemical identification the mercury compound in the toxic shellfish with special reference to the causal agent of the disease. Kumamoto Med. J. 1961, 14, 181. — 46. *Ukita T.*: Research on the distribution and accumulation of organomercurials in animal bodies. Environmental Toxicology of Pesticides. Academic Press New York, London 1972, 135. — 47. *Ware R. A.* i in.: Ultrastructural evidence for foetal liver injury induced by in utero exposure to small doses of methylmercury. Nature 1974, 251, 236.

Dn. 25.05.1984 r.

00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24.