

dr LIDIA ZAPÓR
Centralny Instytut Ochrony Pracy –
Państwowy Instytut Badawczy
00-701 Warszawa
ul. Czerniakowska 16

1,3-Etylenotiomocznik

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,1 mg/m³

NDSch: –

NDSP: –

Ft – substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 8.10.2004

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.12.2005

Słowa kluczowe: 1,3-etylenotiomocznik, ETU, wartości normatywne.

Key words: 1,3-ethylenethiourea, ethylene thiourea, ETU, exposure limits.

1,3-Etylenotiomocznik (ETU) jest stosowany głównie w przemyśle chemicznym, przede wszystkim jako tzw. przyspieszacz w procesach utwardzania neoprenu, kauczuku poliakrylowego i elastomerów, a także w galwanizacjach i odlewnictwie. Jest też produktem pośrednim w produkcji barwników, leków, żywic syntetycznych, a także pestycydów, głównie insektycydów i fungicydów dikarbaminianowych. Narażenie zawodowe na 1,3-etylenotiomocznik dotyczy przede wszystkim osób zatrudnionych w przemyśle chemicznym, metalurgicznym oraz przy stosowaniu tego związku podczas zabiegów agrochemicznych.

W warunkach narażenia zawodowego 1,3-etylenotiomocznik może wchłaniać się do organizmu na drodze inhalacyjnej, pokarmowej i przez skórę.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma doniesień na temat szkodliwego działania 1,3-etylenotiomocznika na ludzi. Niewiele jest również danych dotyczących objawów ostrej toksyczności związku u zwierząt doświadczalnych. Wartości LD₅₀ związku po podaniu *per os* szczurom ustalono na poziomie 265 ÷ 1832 mg/kg m.c., co pozwala na zaklasyfikowanie 1,3-etylenotiomocznika jako związku szkodliwego po połknięciu.

Długookresowe narażenie zwierząt doświadczalnych na 1,3-etylenotiomocznik powodowało uszkodzenie funkcji tarczycy i wątroby. Większość danych pochodziła z eksperymentów, w których związek podawano zwierzętom z paszą.

* Wartość NDS 1,3-etylenotiomocznika została przyjęta przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy, która wnioskuje 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 listopad 2006 r.).

Metodę oznaczania 1,3-etylenotiomocznika w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2005, nr 4(46).

1,3-Etylenotiomocznik nie wykazywał działania genotoksycznego w odpowiednich testach na bakteriach, komórkach ssaków w warunkach *in vitro* oraz u myszy i szczurów w warunkach *in vivo*.

Działanie rakotwórcze 1,3-etylenotiomocznika było oceniane przez grupę roboczą IARC na podstawie wyników eksperymentów, w których związek podawano zwierzętom z paszą w dwóch badaniach przeprowadzonych na trzech szczepach myszy łącznie z narażeniem okołoporodowym oraz na podstawie pięciu badań na szczurach, również z narażeniem okołoporodowym. U myszy związek powodował nowotwory komórek pęcherzykowych tarczycy, nowotwory wątroby i przysadki mózgowej. U szczurów stwierdzono gruczolaki i raki komórek pęcherzykowych tarczycy. 1,3-Etylenotiomocznik nie powodował zmian nowotworowych u chomików. Eksperti IARC w 2001 r. zaliczyli 1,3-etylenotiomocznik, na podstawie istniejących danych toksykologicznych, do grupy 3., ponieważ nie znaleziono wystarczających dowodów rakotwórczego działania związku na ludzi i zwierzęta doświadczalne. Nowotwory wykryte u zwierząt doświadczalnych powstają bowiem na drodze niegenotoksycznego mechanizmu i wynikają z działania zaburzającego homeostazę hormonów tarczycy przez selektywne hamowanie peroksydazy tarczycowej (TPO) przez 1,3-etylenotiomocznik. Dlatego też jest mało prawdopodobne występowanie nowotworów tarczycy u ludzi narażonych na 1,3-etylenotiomocznik o stężeniach niezakłócających homeostazy hormonów tarczycy. Dodatkowo na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że gryzonie są bardziej wrażliwe na powstawanie nowotworów tarczycy niż ludzie.

W badaniach na szczurach 1,3-etylenotiomocznik wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne. Dawkę 5 mg/kg m.c./dzień 1,3-etylenotiomocznika można przyjąć za dawkę, która nie spowoduje wystąpienia wad rozwojowych u płodów szczurów (wartość NOEL).

1,3-Etylenotiomocznik ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego zwierząt doświadczalnych. U ssaków jest metabolizowany do etylenodiaminy, etylenotiomocznika, ditlenku węgla i kwasu szczawowego lub do pochodnych imidazolowych. U ludzi 1,3-etylenotiomocznik jest wydalany w postaci niezmienionej.

Mechanizm toksycznego działania 1,3-etylenotiomocznika na tarczycę polega na hamowaniu aktywności peroksydazy tarczycowej (TPO), enzymu katalizującego syntezę hormonów tarczycy – trójiodotyroniny (T_3) i tyroksyny (T_4). Zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy, zwłaszcza T_4 we krwi, stanowi sygnał dla przysadki powodujący wzmożone wytwarzanie TSH – hormonu stymulującego pracę tarczycy, w celu pobudzenia jej do produkcji T_4 . Stałe pobudzanie tarczycy powoduje proliferację komórek pęcherzykowych tarczycy i prowadzi do procesu nowotworowego.

Szkodliwe działanie 1,3-etylenotiomocznika może być także związane z jednoczesnym narażeniem na azotyny.

Proponowaną wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1,3-etylenotiomocznika równą $0,1 \text{ mg/m}^3$ wyliczono na podstawie wyników 10-letnich badań u ludzi narażonych na średnie stężenia 1,3-etylenotiomocznika w powietrzu stanowisk pracy wynoszące około $0,2 \text{ mg/m}^3$, u których stwierdzono jedynie zmniejszenie stężenia T_4 , przy braku zmian stężeń TSH i tyreoglobuliny. Stężenie $0,2 \text{ mg/m}^3$ 1,3-etylenotiomocznika uznano za wartość NOAEL, którą do wyliczenia wartości NDS podzielono przez współczynnik niepewności, uwzględniając różnice wrażliwości osobniczej ludzi.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) 1,3-etylenotiomocznika. Nie ma też podstaw do ustalania wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) związku. Uwzględniając wyniki badań działania teratogenego 1,3-etylenotiomocznika u zwierząt doświadczalnych, proponuje się także oznakowanie związku literami „Ft” oznaczającymi substancję działającą toksycznie na płód.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

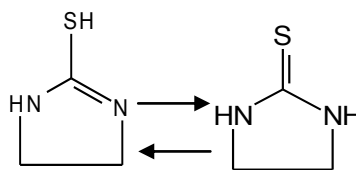
Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1,3-etylenotiomocznika (CESARS 2003; Genium's 1999; IARC 2001; Sax's... 2000):

– wzór sumaryczny



– wzór strukturalny



– nazwa chemiczna IUPAC
– numer CAS
– nazwa chemiczna CAS
– numer RTECS
– numer WE
– synonimy:

imidazoline-2-thiol

96-45-7

2-imidazolidinethione

NI9625000

202-506-9

4,5 dihydroimidazolo-2(3H)tion; 4,5-dihydro-2-merkptoimidiazol; N,N'-1,2-etanodiylo-tiomocznik; etylenotiokarbamid; etylenoti-omocznik; 1,3-etylenotiomocznik; 1,3-etyleno-2-tio-mocznik; N,N'-etylenotiomocznik; imidazo-lidynotion; 2-imidazolino-2-tiol; 2-merkpto- -4,5-dihydroimidazol; merkptoimidazolina; 2-merkptoimidazolina; 2-merkpto-2-imida-zolina; tetrahydro-2H-imidazolo-2-tion; 2-tio-imidazolina; 2-tio-dihydroglioksalina (2-tiodi-hydroimidazol) i tiomocznik etylenu

– wybrane nazwy handlowe:

Accel 22; Accel 22S; Akrochem ETU-22; END 75; ETC; Mercazin I; NA-22; Nocceler 22; Pennac CRA; Rhenogran ETU; Robac 22; Rhodanin S 62; Sancellor 22; Sancellor 22C; Sancellor 22S; Soxinol 22; Thiate N; Vulkacit NPV/C i Warecure C.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 1,3-etylenotiomocznika (CESARS 2003; Genium's... 1999; HSDB 2003; IARC 2001; Sax's... 2000; EHC 1988):

– postać	białe lub bladozielone kryształy
– zapach	słaby, podobny do aminy
– masa cząsteczkowa	102,16
– gęstość	nie określono
– temperatura topnienia	197 ÷ 200 °C; 203 ÷ 204 °C
– temperatura wrzenia	230 ÷ 312 °C
– gęstość par (powietrze = 1)	nie określono
– prężność pary	< 1 mmHg (w temp. 20 °C)
– temperatura zapłonu	252 °C
– temperatura samozapłonu	nie określono
– granice wybuchowości	nie określono
– rozpuszczalność w wodzie:	1 ÷ 5 mg/ml (w temp. 18 °C); 20 g/l (w temp. 30 °C)
– rozpuszczalność w innych	

rozpuszczalnikach:	średnio rozpuszczalny w etanolu, metanolu, glikolu etylenowym; prawie nierozpuszczalny w chloroformie, acetonie i benzenie
– współczynnik podziału oktanol/woda	$\log P = 0,67$
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C):	$1 \text{ ppm} \approx 4,17 \text{ mg/m}^3$; $1 \text{ mg/m}^3 \approx 0,24 \text{ ppm}$.

Klasyfikacja 1,3-etylenotiomocznika jest zgodna z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674):

– numer indeksowy	613-039-00-9
– klasyfikacja:	Repro. Kat. 2 – substancja działająca na rozrodczość kategoria 2. – R61 – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki – Xn – substancja szkodliwa – R22 – działa szkodliwie po połknięciu
– oznakowanie:	T; R 61-22 (nota E): Toksyczny. Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki. Również działa szkodliwie po połknięciu.

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe (Genium's... 1999; IARC 2001; IPCS 1988; HSDB 2003)

1,3-Etylenotiomocznik (ETU) jest syntetyzowany z etylenodiaminy i disiarczku węgla. Według danych z 2000 r. 1,3-etylenotiomocznik jest produkowany w: Chinach, Francji, Japonii, Niemczech, Brazylii, Indiach, Włoszech, Holandii i Szwajcarii (IARC 2001). W handlu 1,3-etylenotiomocznik występuje w postaci proszku, zawiesiny olejowej lub w formie granulatu – związany z odpowiednim elastomerem (HSDB 2003).

1,3-Etylenotiomocznik jest stosowany głównie w przemyśle chemicznym, przede wszystkim jako tzw. przyspieszacz w procesach utwardzania neoprenu, kauczuku poliakrylowego i elastomerów, a także w galwanizerniach i odlewnictwie. Jest też produktem pośrednim w produkcji barwników, leków, żywic syntetycznych, a także pestycydów, głównie insektycydów i fungicydów dikarbaminianowych.

Narażenie zawodowe na 1,3-etylenotiomocznik dotyczy przede wszystkim osób zatrudnionych w przemyśle chemicznym, metalurgicznym oraz przy stosowaniu tego związku podczas zabiegów agrochemicznych.

Na podstawie wyników badań NIOSH stwierdzono, że w 2000 r. na działanie 1,3-etylenotiomocznika było narażonych w USA około 10 700 pracowników zakładów przemysłu gumowego i metalurgicznego. Badaniami nie objęto pracowników rolnych (IARC 2001). Stężenie 1,3-etylenotiomocznika w powietrzu w strefie oddychania pracowników zatrudnionych przy utwardzaniu neoprenu i stosujących 1,3-etylenotiomocznik w postaci proszku wynosiło do $1,1 \text{ mg/m}^3$, natomiast gdy związek stosowano w postaci granulatu, wówczas jego stężenie wynosiło do $0,029 \text{ mg/m}^3$ (IARC 2001).

W Finlandii, w rejestrze prac przebiegających w narażeniu na czynniki rakotwórcze wyszczególniono 47 procesów chemicznych, w których występuje narażenie na 1,3-etylenotiomocznik (dane z 1997 r.). U pracowników wykonujących prace agrotechniczne (głów-

nie opryski i sporządzanie mieszanek pestycydów) stężenie związku w powietrzu w strefie oddychania pracowników wynosiło w zależności od wykonywanych czynności $0,000004 \div 0,0033 \text{ mg/m}^3$ (IARC 2001).

Nie ma dokładnych danych na temat liczby osób narażonych zawodowo na 1,3-etylenotiomocznik w Polsce. Trudno też oszacować liczbę osób narażonych na 1,3-etylenotiomocznik zatrudnionych przy obrocie chemicznymi środkami ochrony roślin oraz przy zabiegach agrochemicznych.

W badaniach prowadzonych w zakładach przemysłu gumowego w Polsce zakres stężeń 1,3-etylenotiomocznika w powietrzu na stanowiskach pracy (operatora miksera, walcarki, kalandra i prasy wulkanizacyjnej) wynosił $0,000002 \div 0,0068 \text{ mg/m}^3$ (Kozieł i in. 2003).

Ogólnie populacja ludzka jest narażona na 1,3-etylenotiomocznik głównie na drodze pokarmowej, na związek występujący w środkach spożywczych, w których są obecne pozostałości niektórych fungicydów (mankozeb, maneb i zineb). 1,3-Etylenotiomocznik stanowi bowiem jedno z ważniejszych zanieczyszczeń roślin i środowiska fungicydami z grupy dietylokarbaminianów, zwłaszcza etylenobisdietylokarbaminianów (EBDC) i występuje w takich produktach, jak: szpinak, marchew, ziemniaki, soki oraz przeciera jabłkowe i pomidorowe, ogórki, pomarańcze, brzoskwinie w puszkach i wino. Ponadto pozostałości tych fungicydów w produktach rolnych mogą ulegać pod wpływem magazynowania i gotowania częściowej transformacji do 1,3-etylenotiomocznika. Duże stężenia 1,3-etylenotiomocznika (poniżej $0,1 \text{ mg/kg}$) notowano w takich gotowanych warzywach, jak: szpinak, marchew i ziemniaki. Obecność 1,3-etylenotiomocznika stwierdzono również w dymie papierosowym (około $8 \div 27 \text{ ng ETU/papieros}$). 1,3-Etylenotiomocznik powstaje także jako metabolit EBDC u ssaków, roślin i organizmów niższych (EHC 1988; IPCS 1988; Pestycydy... 1994). W badaniach przeprowadzonych we Włoszech w latach 1994-1995 zawartość 1,3-etylenotiomocznika w moczu ludzi ze środowiska miejskiego wynosiła średnio $2,7 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatyniny, natomiast u ludzi ze środowiska wiejskiego – średnio $9,1 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatyniny. Stężenie 1,3-etylenotiomocznika w moczu było większe u osób palących papierosy i pijących wino, co było spowodowane prawdopodobnie zwiększonym narażeniem na 1,3-etylenotiomocznik obecny w pozostałościach fungicydów w tych produktach (IARC 2001).

Według EPA narażenie populacji w USA na 1,3-etylenotiomocznik kształtuje się na poziomie $0,24 \div 3,65 \text{ } \mu\text{g/kg m.c./dzień}$ (EHC 1988; cyt. IMP 1994). Natomiast dopuszczalne dzienne spożycie (ADI) ustalone przez WHO w 1999 r. dla 1,3-etylenotiomocznika wynosi $0,004 \text{ mg/kg m.c.}$ (IARC 2001).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień na temat przypadków wystąpienia ostrego zatrucia 1,3-etylenotiomocznikiem u ludzi.

1,3-Etylenotiomocznik może działać uczulająco na skórę. Notowano przypadek wystąpienia kontaktowego zapalenia skóry u 53-letniej kobiety pracującej przez 13 lat w narażeniu na 1,3-etylenotiomocznik stosowany jako dodatek w procesach utwardzania kauczuku (stężenie związku nie podano), (Bruze, Fregert 1983, cyt. za IARC 2001).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnej literaturze nie znaleziono danych dotyczących objawów przewlekłych zatruc 1,3-etylenotiomocznikiem u ludzi, zarówno po podaniu dożołądkowym, jak i po narażeniu inhalacyjnym czy przez skórę.

W Wielkiej Brytanii przez ponad 3 lata prowadzono badania kliniczne, w których oceniano funkcjonowanie tarczycy u ośmiu pracowników produkcyjnych i pięciu pracowników zatrudnionych przy sporządzaniu mieszanki w zakładach produkujących 1,3-etylenotiomocznik oraz u osób w odpowiednio dobranych grupach kontrolnych. Średni czas zatrudnienia pracowników na badanych stanowiskach pracy wynosił 10 lat. Tylko u pracowników przygotowujących mieszankę stwierdzono istotnie zmniejszone (o około 20%) stężenia hormonu T₄ we krwi w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnego wpływu narażenia na 1,3-etylenotiomocznik na poziom TSH i stężenie tyreoglobuliny. Średni zakres stężeń 1,3-etylenotiomocznika w powietrzu środowiska pracy wynosił 0,01 ÷ 0,24 mg/m³, ale notowano także przypadki występowania w strefie oddychania pracownika związku o stężeniu 0,33 mg/m³ (Smith 1984).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących badań epidemiologicznych narażenia na 1,3-etylenotiomocznik.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

W tabeli 1. przedstawiono wartości medialnych dawek śmiertelnych 1,3-etylenotiomocznika dla kilku gatunków zwierząt doświadczalnych.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD₅₀) 1,3-etylenotiomocznika dla zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Wartość LD ₅₀ , mg/kg m.c.	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	265	CESARS 2003; RTECS 2003
Szczur	dożołądkowa	545	IPCS 1988; Pestycydy... 1994
Szczur	dożołądkowa	900	IPCS 1988; Pestycydy... 1994
Szczur	dożołądkowa	1832	CESARS 2003; Genium's... 1999; RTECS 2003; Sax's... 2000
Mysz	dożołądkowa	3000	CESARS 2003; Genium's... 1999; RTECS 2003; Sax's... 2000
Mysz	dootrzewnowa	200	RTECS 2003; Sax's... 2000
Chomik	dożołądkowa	powyżej 3000	IPCS 1988; Pestycydy... 1994

Wartości LD₅₀ 1,3-etylenotiomocznika po podaniu *per os* szczurom ustalono na poziomie 265 ÷ 1832 mg/kg m.c., co pozwala na zaklasyfikowanie go jako związku szkodliwego po połknięciu.

Nie znaleziono w piśmiennictwie danych dotyczących objawów zatrucia ostrego po podaniu 1,3-etylenotiomocznika drogą pokarmową, jak również danych dotyczących toksyczności ostrej związku po narażeniu zwierząt drogą inhalacyjną i dermalną.

Badania toksyczności przedłużonej po narażeniu inhalacyjnym zwierząt zostały przeprowadzone przez firmę DuPont de Nemours & Co (HSDB 2003). Szczury rasy ChR-CD (10 samców) narażano drogą inhalacyjną na pyły 1,3-etylenotiomocznika o stężeniu 13 (+/- 8) mg/m³ przez 6 h dziennie, w ciągu 2 tygodni (10 narażeń w komorze inhalacyjnej). Oznaczano stężenie 1,3-etylenotiomocznika w moczu zwierząt bezpośrednio po narażeniu oraz po 13 dniach od narażenia. Dodatkowo u pięciu zwierząt z każdej grupy oceniano funkcjonowanie tarczycy oraz przeprowadzono badania histopatologiczne narządów wewnętrznych. U narażanych zwierząt notowano nieznaczny spadek masy ciała. Nie obserwowano żadnych zmian w badaniach makroskopowych i mikroskopowych. Badania funkcji tarczycy wykazały bezpośrednio po narażeniu nieznaczne zmniejszenie stężenia tyroksyny (T₄) we krwi. U 2/5 narażanych zwierząt zmniejszone stężenie T₄ utrzymywało się po 13-dniowym okresie rekonwalescencji. Stężenie 1,3-etylenotiomocznika w moczu bezpośrednio po narażeniu wynosiło 125 µg/l (125 ppm) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej 0,22 µg/l (0,22 ppm). Po 13-dniowym okresie rekonwalescencji stężenie 1,3-etylenotiomocznika w moczu badanych zwierząt nie różniło się w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Analogiczne doświadczenie przeprowadzono na myszach szczepu Swiss. Zwierzęta (20 samców) narażano drogą inhalacyjną na pyły 1,3-etylenotiomocznika o stężeniu 13 (+/- 8) mg/m³ przez 6 h dziennie i w ciągu 2 tygodni (10 narażeń w komorze inhalacyjnej). Nie obserwowano u zwierząt zmian związanych z narażeniem w postaci spadku masy ciała ani zmniejszenia stężenia hormonu T₄, jak również żadnych zmian histopatologicznych w narządach. Stężenie 1,3-etylenotiomocznika w moczu bezpośrednio po narażeniu wynosiło 61 µg/l (61 ppm) w porównaniu z grupą kontrolną, w której wynosiło 0,17 µg/l (0,17 ppm). Po 13-dniowym okresie rekonwalescencji w moczu badanych zwierząt stężenie 1,3-etylenotiomocznika nie różniło się w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

1,3-Etylenotiomocznik nie wykazywał działania uczulającego w teście obrzękowym na uchu myszy B6C3F1 (NTP nr IMM90009).

Po podaniu 1,3-etylenotiomocznika do worka spojówkowego oka królika w ilości 500 µl obserwowano słabe działanie drażniące związku po 24 h od podania (RTECS 2003).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Dane dotyczące przewlekłego narażania zwierząt doświadczalnych na 1,3-etylenotiomocznik przedstawiono w tabeli 2. Długookresowe narażenie zwierząt doświadczalnych na 1,3-etylenotiomocznik powodowało u szczurów uszkodzenie funkcji tarczycy, a u myszy dodatkowo także wątroby. Wyniki badań pochodzą głównie z eksperymentów, w których związek podawano zwierzętom z paszą.

Szczurom rasy Wistar (samcom) podawano 1,3-etylenotiomocznik z wodą do picia o stężeniach odpowiadających dawkom 10,6 ÷ 23,4 mg/kg m.c./dzień (100 ÷ 300 ml/l) przez 28 dni. Obserwowano zmniejszenie wydzielania trójiodotyroniny (T₃) i tyroksyny (T₄) oraz około 10-krotny wzrost sekrecji TSH w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto stwierdzono następujące zmiany w komórkach pęcherzykowych tarczycy: zwiększenie liczby ciałek mielino-wych, rozszerzenie szorstkiego reticulum endoplazmatycznego i zwiększenie liczby wakuoli. Po podaniu przez 28 dni szczurom z wodą do picia dawki 23,4 mg/kg m.c./dzień 1,3-etylenotiomocznika obserwowano zmiany w komórkach nabłonkowych proksymalnych kanali-

ków nerkowych. Podawanie jednak związku w dawce 23,4 mg/kg m.c./dzień drogą dożołądkową przez dłuższy okres spowodowało tylko nieznaczne zmiany w funkcji nerek (Kurttio i in. 1986; 1991).

Tabela 2.

Skutki działania toksycznego 1,3-etylenotiomocznika w warunkach podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka/stężenie mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury (Wistar)	pokarmowa (z wodą do picia)	10,6 ÷ 23,4	28 dni	spadek wydzielania T ₃ i T ₄ ; około 10-krotny wzrost sekrecji TSH w porównaniu z grupą kontrolą; zmiany w komórkach pęcherzykowych tarczycy; zwiększenie liczby ciałek mielinowych, rozszerzenie szorstkiego reticulum endoplazmatycznego, zwiększenie liczby wakuoli; zmiany w komórkach nabłonkowych proksymalnych kanalików nerkowych	Kurttio i in. 1986; 1991, cyt. za IARC 2001
Szczury (Sprague-Dawley)	pokarmowa (z paszą)	3,75 ÷ 5 7,5	7 tygodni	utrata łaknienia, spadek masy ciała, rozrost tarczycy zmniejszenie stężenia T ₄ w surowicy krwi, rozrost tarczycy (zmiany częściowo odwracalne po przejściu zwierząt na prawidłową dietę)	Arnold i in. 1982; 1983, cyt. za IARC 2001
Szczury	pokarmowa (z paszą)	6,25 ÷ 31,25	od 2 do 12 tygodni	hiperplazja komórek tarczycy; supresja wydzielania T ₃ i T ₄ ; zwiększone wydzielanie TSH. Skutki narażenia uległy zanikowi w ciągu 22 tygodni po zaniechaniu narażenia	Rose i in. 1980, cyt. za EHC 1988; cyt. za Pestycydy... 1994
Szczury (Fischer 344)	pokarmowa (z paszą)	3 ÷ 6,25	13 tygodni	zmiany rozrostowe hepatocytów u samców	Peters i in. 1980, cyt. za IPCS 1988

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka/stężenie mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
cd. tab. 2.		12,5		zmiany rozrostowe hepatocytów u samców; zmiany w przysadce mózgowej u samców; zmiany rozrostowe i przekrwienie w tarczycy u samic	<i>Peters i in.</i> 1980, cyt. za IPCS 1988
Szczury (Fischer 344)		25		spadek masy ciała; zmiany w szpiku kostnym i żołądku; zmiany rozrostowe hepatocytów u samców; zmiany w przysadce mózgowej u obu płci; zmiany rozrostowe i przekrwienie w tarczycy u samic	<i>Peters i in.</i> 1980, cyt. za IPCS 1988
		37,5		spadek masy ciała; zmiany w szpiku kostnym i żołądku; zmiany rozrostowe hepatocytów; zmiany w przysadce mózgowej u obu płci; zmiany rozrostowe i przekrwienie w tarczycy u samic; nadmierne rogowacenie przełyku u obu płci	
Szczury	pokarmowa (z paszą)	1,25	30, 60 lub 90 dni (13 tygodni)	wzrost względnej masy tarczycy; spadek stężenia T ₄ w osoczu krwi badanych zwierząt w ciągu 60 dni	<i>Freudenthal i in.</i> 1977, cyt. za EHC 1988; cyt. za <i>Pesticidy...</i> 1994
		6,25		wzrost względnej masy tarczycy; spadek poziomu T ₃ , T ₄ i PBI (jod związany z białkiem) w osoczu oraz wzrost poziomu TSH po 30 dniach narażenia; występowanie gruczolaków po 90 dniach narażenia	
		31,25		wzrost względnej masy tarczycy; padnięcie zwierząt w ciągu 7 tygodni	
Szczury (Osborne-Mendel)	pokarmowa (z paszą)	2,5	30, 60, 90 lub 120 dni (17 tygodni)	wzrost względnej masy tarczycy po narażeniu przez 120 dni	<i>Graham, Hansen</i> 1972, cyt. za IARC 2001

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka/stężenie mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
cd. tab. 2.		5		wzrost względnej masy tarczycy po 30 dniach narażenia i dłuższym okresie; zmniejszony wychwyty jodu po 24 h od narażenia we wszystkich okresach	
Szczury (Osborne-Mendel)		25		spadek masy ciała i rozrost komórek tarczycy we wszystkich okresach badań; wzrost względnej masy tarczycy po 30 dniach narażenia i dłuższym okresie; zmniejszony wychwyty jodu po 24 h od narażenia we wszystkich okresach	<i>Graham, Hansen</i> 1972, cyt. za IARC 2001
		37,5		spadek masy ciała i rozrost komórek tarczycy we wszystkich okresach narażenia; wzrost względnej masy tarczycy po 30 dniach narażenia i dłuższym okresie; zmniejszony wychwyty jodu we wszystkich okresach narażenia po 24 h	
Szczury (Charles River)	pokarmowa (z paszą)	0,25	24 miesiące	nieliczne zmiany rozrostowe w tarczycy	<i>Graham</i> i in. 1975
		1,25		słabe nasilenie zmian rozrostowych w tarczycy	
		6,25		niedoczynność tarczycy u samic po 6 miesiącach; spadek masy ciała u samic po 12 miesiącach; nieznaczne zwiększenie masy tarczycy po 24 miesiącach u obu płci; nasilenie zmian w badaniach histopatologicznych tarczycy	

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka/stężenie mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
cd. tab. 2.		12,5		niedoczynność tarczycy u samic po 6 miesiącach; wzrost względnej masy tarczycy u obu płci; nasilenie zmian w badaniach histopatologicznych tarczycy, występowanie gruczolaków i gruczolakoraków tarczycy	
Szczury (Charles River)		25		niedoczynność tarczycy u samic po 24 miesiącach; spadek masy ciała po 12 miesiącach u samców i u obu płci po 24 miesiącach; wzrost względnej masy tarczycy; zmniejszenie wychwytu jodu ¹³¹ J przez tarczycę u samców w czasie całego okresu narażenia; nasilenie zmian w badaniach histopatologicznych tarczycy, występowanie gruczolaków i gruczolakoraków tarczycy	<i>Graham</i> i in. 1975
Szczury	pokarmowa (z paszą)	0,25	24 miesiące	wzrost stężenia cholesterolu w surowicy krwi; wzrost stężenia kwaśnej fosfatazy we krwi u samic	<i>Gak</i> i in. 1976, cyt. za EHC 1988
		0,85		wzrost stężenia cholesterolu w surowicy krwi; spadek masy ciała; wzrost stężenia kwaśnej fosfatazy we krwi u samców	
		3		wzrost stężenia cholesterolu w surowicy krwi; spadek masy ciała; wzrost względnej masy tarczycy; wzrost stężenia ALT we krwi u samców; wzrost częstości występowania nowotworów tarczycy	
		10		wzrost stężenia cholesterolu w surowicy krwi; spadek masy ciała; wzrost względnej masy tarczycy; wzrost częstości występowania nowotworów tarczycy	

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka/stężenie mg/kg m.c./dzień	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy (Charles River CD-1) cd. tab. 2.	pokarmowa (z paszą)	168,2 (samce) 231,1 (samice)	13 tygodni	powiększenie tarczycy i wątroby; zmiany histopatologiczne tarczycy (hiperplazja komórek pęcherzykowych, obniżenie gęstości wydzielin w pęcherzykach; przekrwienie śródmiąższowe); zmiany histopatologiczne w wątrobie (przerost zrazików, polimorfizm jąder; zwiększenie liczby ziarnistości wewnątrzjądrowych)	<i>O'Hara, DiDonato</i> 1985, cyt. za IPCS 1988
Myszy (B6C3F1)	pokarmowa (z paszą)	21 42 83 166 332	13 tygodni	nie wykazano szkodliwych zmian zmiany w wątrobie zmiany w wątrobie; zmiany w tarczycy (hiperplazja komórek pęcherzykowych, przekrwienie) zmiany w wątrobie; zmiany w tarczycy (hiperplazja komórek pęcherzykowych, przekrwienie) zmiany w wątrobie; zmiany w tarczycy (hiperplazja komórek pęcherzykowych, przekrwienie); nadmierne rogowacenie przełyku	<i>Peters i in.</i> 1980, cyt. za IPCS 1988

1,3-Etylenotiomocznik podawany z paszą szczurom (rasy nie podano) w dawkach odpowiadających dziennemu spożyciu 6,25 ÷ 31,25 mg/kg m.c. (125 ÷ 625 mg/kg paszy) przez okres 2 ÷ 12 tygodni powodował hiperplazję komórek tarczycy i zależną od dawki supresję wydzielania T₃ i T₄ (przy jednoczesnym zwiększonym wydzielaniu TSH). Obserwowane objawy narażenia cofnęły się w ciągu 22 tygodni po zakończeniu narażenia (*Rose i in.* 1980, cyt. za EHC 1988; cyt. za IMP 1994).

Szczurom rasy Sprague-Dawley przez 7 tygodni podawano 1,3-etylenotiomocznik w paszy o stężeniach odpowiadających dziennemu spożyciu: 3,75; 5 lub 7,5 mg/kg m.c. (75; 100 lub 150 mg/kg paszy). Po narażeniu na związek w dawkach odpowiadających 3,75 lub 5 mg/kg m.c./dzień obserwowano zmiany w postaci zmniejszenia masy ciała i rozrostu tarczycy. Narażenie na dawkę 7,5 mg/kg m.c./dzień 1,3-etylenotiomocznika powodowało zmniejszenie stężenia T₄ w surowicy krwi. Obserwowane zmiany były częściowo odwracalne po zakończeniu narażenia (*Arnold i in.* 1982; 1983, cyt. za IARC 2001).

Szczurom rasy Fischer 344 (10 samców i 10 samic) podawano 1,3-etylenotiomocznik z paszą w dawkach odpowiadających dziennemu spożyciu: 0, 3; 6,25; 12,5; 25 lub 37,5 mg/kg m.c.

(0; 60; 125; 250; 500 lub 750 mg/kg paszy) przez 13 tygodni. Nie notowano padnięć zwierząt po zakończeniu narażenia. U zwierząt otrzymujących związki w największych dawkach (25 lub 37,5 mg/kg m.c./dzień) obserwowano zmniejszenie masy ciała oraz zmiany w szpiku kostnym i żołądka (nie opisano rodzaju zmian). W badaniu histopatologicznym wykazano również: nadmierne rogowacenie nabłonka przełyku u zwierząt obu płci po narażeniu na dawkę 37,5 mg/kg m.c./dzień, zmiany rozrostowe hepatocytów u samców narażanych na dawki 3 mg/kg m.c./dzień i dawki większe oraz u samic otrzymujących dawkę 37,5 mg/kg m.c./dzień, a także zmiany w przysadce mózgowej u samców narażanych na dawki 12,5 mg/kg m.c./dzień i dawki większe oraz u samic otrzymujących dawkę 25 mg/kg m.c./dzień i dawki większe, a także zmiany rozrostowe (hiperplazja) i przekrwienie tarczycy u samic otrzymujących dawki 12,5 mg/kg m.c./dzień i dawki większe (Peters i in. 1980, cyt. za IPCS 1988).

W badaniach przeprowadzonych przez Freudenthal i in. (1977, cyt. za EHC 1988; cyt. za Pestycydy... 1994) szczury otrzymywały 1,3-etylenotiomocznik z paszą w dawkach odpowiadających dziennemu spożyciu: 1,25; 6,25 lub 31,25 mg/kg m.c. (25; 125 lub 625 mg ETU/kg paszy) przez 30, 60 lub 90 dni. 1,3-Etylenotiomocznik w dawce 1,25 mg/kg m.c. w ciągu 60 dni spowodował zmniejszenie stężenia T₄ w osoczu krwi badanych zwierząt. Narażenie na dawkę wynoszącą 6,25 mg/kg m.c./dzień spowodowało po 30 dniach spadek poziomu T₃, T₄ i PBI (jod związany z białkiem) w osoczu oraz wzrost poziomu TSH. Po 90 dniach narażenia w grupie otrzymującej 1,3-etylenotiomocznik w dawce 6,25 mg/kg m.c. stwierdzono występowanie gruczolaków. Zwierzęta z grupy narażanej na największą dawkę związku (31,25 mg/kg m.c.) padły w ciągu 7 tygodni. U zwierząt we wszystkich narażanych grupach stwierdzono powiększenie tarczycy.

Graham i Hansen (1972), (cyt. za IARC 2001) podawali szczurom rasy Osborne-Mendel 1,3-etylenotiomocznik z paszą o stężeniach odpowiadających dawkom: 2,5; 5; 25 i 37,5 mg/kg m.c./dzień (50; 100; 500 i 750 mg/kg paszy) przez 30, 60, 90 lub 120 dni. U zwierząt otrzymujących we wszystkich okresach badań największe dawki 1,3-etylenotiomocznika (25 lub 37,5 mg/kg m.c.) stwierdzono zmniejszenie masy ciała i rozrost (hiperplazję) komórek tarczycy. Powiększenie tarczycy (zwiększony współczynnik masy tarczycy do masy ciała) obserwowano również po narażeniu przez 30 lub 60 dni na dawki: 5; 25 lub 37,5 mg/kg m.c./dzień 1,3-etylenotiomocznika oraz po podaniu przez 90 dni dawek 25 lub 37,5 mg/kg m.c./dzień, a także po podaniu związku we wszystkich stosowanych dawkach przez 120 dni. Ponadto stwierdzono zmniejszony wychwyty jodu 24 h po podaniu 1,3-etylenotiomocznika w dawkach: 5; 25 lub 37,5 mg/kg m.c. we wszystkich okresach narażenia.

Graham i in. (1975) badali długotrwały wpływ 1,3-etylenotiomocznika na tarczycę. Pięciu grupom szczurów Charles River liczącym po 68 samców i samic podawano 1,3-etylenotiomocznik z paszą w dawkach odpowiadających dziennemu spożyciu: 0; 0,25; 1,25; 6,25; 12,5 lub 25 mg/kg m.c. (0; 5; 25; 125; 250 lub 500 mg/kg pokarmu) przez 2 lata. U zwierząt oceniano masę ciała oraz masę narządów wewnętrznych, a także wykonywano badania hematologiczne i histopatologiczne. Ponadto podawano dootrzewnowo znakowany jod ¹³¹J (5 µCi) i obserwowano jego gromadzenie się w narządach wewnętrznych (tarczycy, sercu, wątrobie, nerkach i śledzionie). U samic, którym podano 1,3-etylenotiomocznik w dawce 6,25 mg/kg m.c./dzień, a także u samców otrzymujących 25 mg/kg m.c./dzień notowano spadek masy ciała po 12 miesiącach narażenia. Po 24 miesiącach obserwowano spadek masy ciała u wszystkich zwierząt otrzymujących dawkę 25 mg/kg m.c./dzień niezależnie od płci. Po 24 miesiącach u zwierząt otrzymujących 1,3-etylenotiomocznik w dawce 6,25 mg/kg m.c./dzień obserwowano nieznaczne zwiększenie masy tarczycy (lekko podwyższony współczynnik masy tarczycy do masy ciała), natomiast u zwierząt otrzymujących największe dawki związku (12,5 lub 25 mg/kg m.c./dzień) zwiększenie masy tarczycy było znaczące (istotne

statystycznie). U samców otrzymujących 1,3-etylenotiomocznik w dawce 25 mg/kg m.c./dzień w czasie całego okresu narażenia obserwowano zmniejszenie wychwytu jodu ^{131}J przez tarczycę (w przeliczeniu na miligram tkanki). U samic z trzech najbardziej narażonych grup otrzymujących dawki: 6,25; 12,5 lub 25 mg/kg m.c./dzień 1,3-etylenotiomocznika po upływie 6 miesięcy obserwowano niedoczynność tarczycy, natomiast po 12 miesiącach – nadczynność tarczycy. Po 24 miesiącach u samic otrzymujących 1,3-etylenotiomocznik w dawce 25 mg/kg m.c./dzień ponownie stwierdzono niedoczynność tarczycy. Na podstawie wyników badań histopatologicznych wykazano nieliczne zmiany w tarczycy już po narażeniu na dawkę 0,25 mg/kg m.c./dzień 1,3-etylenotiomocznika. Częstość i nasilenie zmian wzrastało ze wzrostem narażenia, począwszy od dawki $\geq 1,25$ mg/kg m.c./dzień. Zmiany obejmowały wzrost unaczynienia i zwiększenie liczby komórek (hiperplazja) tarczycy. Ponadto tarczycę narażanych zwierząt odróżniały się wyglądem płatków, rozmiarem i niejednorodnością pęcherzyków, grubością warstwy nabłonka pęcherzyków i zabarwieniem wydzieliny w pęcherzykach. U szczurów otrzymujących 1,3-etylenotiomocznik w dawkach 12,5 lub 25 mg/kg m.c./dzień stwierdzono występowanie raków tarczycy (gruczolaków i gruczolakoraków).

Gak i in. (1976, cyt. za EHC 1988) podawali szczurom (20 samic i 20 samców, rasa nieznana) 1,3-etylenotiomocznik w dawkach odpowiadających dziennemu spożyciu: 0; 0,25; 0,85; 3 lub 10 mg/kg m.c. (0; 5; 17; 60 lub 200 mg/kg paszy) przez 24 miesiące. U zwierząt oceniano masę ciała i masę narządów wewnętrznych, które poddawano badaniom histopatologicznym. Ponadto badano: aktywność aminotransferazy asparaginowej (AST), amyloidu P (SAP) i stężenie cholesterolu w surowicy krwi oraz oceniano aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy zasadowej (AP) oraz dehydrogenazy fosforanowej (G6PDH) w wątrobie. Związek w dawce 0,25 mg/kg m.c./dzień i dawkach większych powodował wzrost stężenia cholesterolu w surowicy krwi (hipercholesterolemię). Aktywność ALT wzrastała u samców otrzymujących związek w dawce 3 mg/kg m.c./dzień, a aktywność AP wzrastała u samic otrzymujących dawkę 0,25 mg/kg m.c./dzień oraz u samców otrzymujących dawkę 0,85 mg/kg m.c./dzień. Nie notowano zmian stężenia G6PDH. U zwierząt otrzymujących 1,3-etylenotiomocznik w dawkach $\geq 0,85$ mg/kg m.c./dzień obserwowano spadek masy ciała. 1,3-Etylenotiomocznik w dawce 3 mg/kg m.c./dzień spowodował wzrost współczynnika masy tarczycy do masy ciała. Narażenie na 1,3-etylenotiomocznik w dawkach 3 lub 10 mg/kg m.c./dzień spowodowało znaczący wzrost częstości występowania nowotworów tarczycy, natomiast po mniejszych dawkach częstość ta nie różniła się istotnie od stwierdzonej u zwierząt w grupie kontrolnej.

Na podstawie wyników opisanych dwuletnich badań przeprowadzonych na szczurach stwierdzono, że dawkę 0,25 mg/kg m.c./dzień 1,3-etylenotiomocznika można uznać za najmniejszą dawkę powodującą szkodliwe skutki (wartość LOAEL) u zwierząt.

Badano wpływ 1,3-etylenotiomocznika na funkcjonowanie wątroby u szczurów. Szczury rasy Sprague-Dawley 1,3-etylenotiomocznik otrzymywały: dootrzewnowo w pojedynczych dawkach wynoszących 2,5 lub 250 mg/kg m.c., dożołądkowo (zglębniakiem) przez 3 dni w dawkach 5 mg/kg m.c./dzień lub 250 mg/kg m.c./dzień oraz przez 3 tygodnie w dawkach 5 lub 250 mg/kg paszy (dawka odpowiadająca 0,25 lub 12,5 mg/kg m.c./dzień). Na podstawie otrzymanych wyników badań nie stwierdzono u zwierząt żadnych zmian patologicznych w wątrobie ani zaburzeń w syntezie wątrobowego RNA (*Austin, Moyer 1979, cyt. za IARC 2001*).

Myszy szczepu Charles River CD-1 (15 zwierząt obu płci na dawkę) otrzymywały 1,3-etylenotiomocznik w paszy o stężeniach odpowiadających dawkom: 0,16; 1,72; 18,18 lub 168,2 mg/kg m.c. (samce) oraz: 0,22; 2,38; 24,09 lub 231,1 mg/kg m.c. (samice) przez 13

tygodni. Nie notowano padnięć zwierząt, zmniejszenia masy ciała ani zmian badanych parametrów hematologicznych w żadnej z narażanych grup zwierząt. Nie stwierdzono zmian aktywności enzymów mikrosomalnych wątroby (MFO), z wyjątkiem wzrostu aktywności MFO u samców otrzymujących największą dawkę 1,3-etylenotiomocznika (168,2 mg/kg m.c.). Również powiększenie tarczycy oraz wątroby obserwowano tylko u zwierząt, którym podawano największą dawkę związku. W badaniach histopatologicznych tarczycy po podawaniu 1,3-etylenotiomocznika w największej dawce stwierdzono: hiperplazję komórek pęcherzykowych, zmniejszenie gęstości wydzieliny w pęcherzykach oraz przekrwienie śródmiąższowe. W wątrobie obserwowano po takiej samej dawce: przerost zrazików, polimorfizm jąder oraz zwiększenie liczby ziarnistości wewnątrzjądrowych (O'Hara, DiDonato 1985, cyt. za IPCS 1988).

Myszom szczepu B6C3F1 (10 zwierząt obu płci) podawano przez 13 tygodni 1,3-etylenotiomocznik z paszą w dawkach odpowiadających dziennemu spożyciu: 21; 42; 83; 166 lub 332 mg/kg m.c. (125; 250; 500; 1000 lub 2000 mg/kg paszy). W żadnej z narażanych grup nie notowano padnięć ani zmniejszenia masy ciała zwierząt. Na podstawie wyników badań histopatologicznych wykazano nadmierne rogowacenie przełyku po dawce odpowiadającej 332 mg/kg m.c./dzień 1,3-etylenotiomocznika oraz zmiany w tarczycy (hiperplazję komórek pęcherzykowych i przekrwienie) po dawce 1,3-etylenotiomocznika odpowiadającej 83 mg/kg m.c./dzień i dawkach większych. Nie wykazano szkodliwych zmian w organizmie zwierząt otrzymujących 1,3-etylenotiomocznik w dawce odpowiadającej 21 mg/kg m.c./dzień (Peters i in. 1980, cyt. za IPCS 1988).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Ocena genotoksycznego działania 1,3-etylenotiomocznika prowadzona przez NTP (1992) oraz IARC (2001) na wielu układach eksperymentalnych w większości wypadków dała wyniki negatywne. 1,3-Etylenotiomocznik nie indukował systemu SOS w komórkach *S. typhimurium* ani *E. coli*, natomiast indukował faga λ w komórkach *E. coli*, wykazywał słabą aktywność w teście replikacji DNA u *E. coli polA* i zróżnicowaną aktywność w testach z *E. coli rec* oraz dawał niejednoznaczne wyniki w testach z *B. subtilis rec* (IARC 2001).

Nie wykazano aktywności mutagennej 1,3-etylenotiomocznika w testach mutacji powrotnych na *E. coli* oraz w większości testów przeprowadzonych na szczepach *S. typhimurium* zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną. Pozytywny wynik uzyskano w testach mutacji na *S. typhimurium* szczepu TA1535 (IARC 2001; NTP 1992). Słabą reakcję odnotowano w przypadku *S. typhimurium* szczepu TA 1530 (Teramoto i in. 1997), (cyt. za Pestycydy... 1994). Seiler (1974, cyt. za Pestycydy... 1994) wykazał słabe działanie mutagenne (niezwiązane z wielkością dawki) u *S. typhimurium* szczepu G46.

1,3-Etylenotiomocznik nie indukował mutacji pierwotnych u *Schizosaccharomyces pombe*, ale indukował mutacje powrotne u *Saccharomyces cerevisiae*. Zróżnicowane wyniki dawał w teście rekombinacji mitotycznych u *Saccharomyces cerevisiae* (IARC 2001).

1,3-Etylenotiomocznik nie indukował recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią u *Drosophila melanogaster*. Nie powodował także zwiększenia częstości występowania dominujących mutacji letalnych u gryzoni (cyt. za EHC 1988; cyt. za Pestycydy... 1994).

Pozytywne wyniki uzyskano w testach mutacji genowych na komórkach chłoniaka myszy L5178Y w genach kodujących kinazę tymidyny (*Tk*), (*Mc Gregor* i in. 1988, cyt. za

NTP 1992). Natomiast w testach wykonanych na hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) – zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak również z aktywacją metaboliczną, uzyskano negatywne wyniki dotyczące wielu *loci*, w tym *Tk* (IARC 2001; NTP 1992).

1,3-Etylenotiomocznik dawał negatywne wyniki w teście nieplanowej syntezy DNA na komórkach ludzkich fibroblastów i hepatocytach szczura (NTP 1992; IARC 2001).

1,3-Etylenotiomocznik nie powodował wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach CHO w warunkach *in vitro* oraz u myszy w warunkach *in vivo*. Nie powodował również aberracji chromosomowych w testach na komórkach DON chomika chińskiego (IARC 2001; NTP 1992).

Ujemne wyniki uzyskano także w teście mikrojądrowym na komórkach szpiku kostnego myszy i szczura (*De Sevres, Ashby* 1981; *Pestycydy...* 1994; IARC 2001).

Według opinii ekspertów IARC (2001) i na podstawie wyników badań NTP (1992) 1,3-etylenotiomocznik nie jest związkiem genotoksycznym, gdyż nie wykazał aktywności w odpowiednich testach na bakteriach, komórkach ssaków w warunkach *in vitro* u myszy oraz w warunkach *in vivo* u szczurów.

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE

Działanie rakotwórcze u ludzi

Smith (1976) przeprowadził szczegółową analizę kart zdrowia 1926 pracowników zakładów przemysłu gumowego w Birmingham w Wielkiej Brytanii. Analiza danych obejmujących lata 1957-1971 nie wykazała występowania przypadków nowotworu tarczycy (IARC 2001; EHC 1988; *Pestycydy...* 1994).

Działanie rakotwórcze u zwierząt

Właściwości kancerogenne 1,3-etylenotiomocznika badano na myszach, szczurach i chomikach.

Myszy

Dwóm hybrydowym szczepom myszy B6C3F1 i B6AKF1 liczącym po 18 samców i samic podawano dożołądkowo (z głębnikiem) 1,3-etylenotiomocznik w dawce 215 mg/kg m.c. od 7. dnia życia do zakończenia okresu karmienia przez samice (około 3 tygodnie), a następnie przez ponad 18 miesięcy. Związek podawano w pokarmie o stężeniu 646 mg ETU/kg paszy (co odpowiadało dawce dziennej wynoszącej około 110 mg/kg m.c). Stwierdzono istotnie większą ($p < 0,01$) niż w grupie kontrolnej częstość występowania raków wątroby w przypadku obu szczepów: szczep B6C3F1 – 14/16 (samce) i 18/18 (samice); szczep B6AKF1 – 18/18 (samce) i 9/16 (samice); grupa kontrolna dla szczepu B6C3F1 – 8/79 (samce) i 0/87 (samice) oraz dla szczepu B6AKF1 – 5/90 (samce) i 1/82 (samice), (*Innes* i in. 1969).

W badaniach NTP (1992) oceniano działanie rakotwórcze 1,3-etylenotiomocznika u myszy, które w okresie okołoporodowym narażano (w macicy i podczas karmienia) na związek o różnych stężeniach. Samicom myszy szczepu C57BL/6 w 10. i 11. tygodniu (pokolenie F₀) podawano z paszą 1,3-etylenotiomocznik o stężeniach: 0; 33; 110 lub 330 mg/kg paszy przez jeden tydzień przed skojarzeniem oraz po skojarzeniu z nienarażanymi samcami szcze-

pu C3H/HeN do końca ciąży i w okresie karmienia. Po odstawieniu od matek (28. dnia), młode myszy (pokolenie F₁) narażano do 8. tygodnia życia na 1,3-etylenotiomocznik z paszą o takich samych stężeniach, na które narażano matki. Następnie 8-tygodniowe młode po rozdzieleniu na grupy zgodnie z płcią (po 50 osobników) narażano przez 2 lata na 1,3-etylenotiomocznik o stężeniach: 0; 33 lub 1000 mg/kg paszy. Zwierzęta podzielono na grupy otrzymujące 1,3-etylenotiomocznik w następującym układzie stężeń (pokolenie F₀: pokolenie F₁): 0: 0; 0: 330; 0: 1000; 330: 0; 330: 330; 330: 1000; 33: 100 i 110: 330 mg/kg paszy. Częstość występowania nowotworów u myszy narażanych na 1,3-etylenotiomocznik przedstawiono w tabeli 3. U zwierząt zarówno narażanych, jak i nienarażanych stwierdzono istotny wzrost częstości występowania nowotworów wątroby u samców i samic pokolenia F₁ otrzymujących 1,3-etylenotiomocznik o stężeniu 330 mg/kg paszy w narażeniu okołoporodowym. Wykazano istotny wzrost przypadków raka pęcherzykowego tarczycy u samic pokolenia F₁ otrzymujących 1,3-etylenotiomocznik o stężeniu 330 mg/kg paszy w narażeniu okołoporodowym oraz u samców i samic pokolenia F₁ otrzymujących związek o stężeniu 1000 mg/kg paszy narażanych i nienarażanych w narażeniu okołoporodowym. Obserwowano istotny wzrost częstości występowania nowotworów przysadki mózgowej u samic otrzymujących związek o stężeniu 330 lub 1000 mg/kg paszy narażanych w narażeniu okołoporodowym oraz u samców i samic pokolenia F₁ otrzymujących największą dawkę 1,3-etylenotiomocznika, ale nienarażanych w narażeniu okołoporodowym. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że częstość występowania nowotworów w pokoleniu F₁ była na ogół podobna, niezależnie od narażenia okołoporodowego zwierząt, z wyjątkiem przypadków nowotworów tarczycy i przysadki mózgowej u samic o największym narażeniu okołoporodowym (Chhabra i in. 1992; NTP 1992, cyt. za IARC 2001).

Tabela 3.

Częstość występowania nowotworów u myszy (B6C3F1) narażanych na 1,3-etylenotiomocznik (IARC 2001; NTP 1992)

Stężenie ETU (F ₀ :F ₁), mg/kg paszy	Umiejscowienie nowotworu: liczba zwierząt z nowotworami/liczba zwierząt badanych					
	Gruczołaki wątrobo- wo-komórkowe i raki mieszane		Gruczołaki komórek pęcherzykowych tar- czycy i raki mieszane		Gruczołaki przysadki mózgowej i raki mieszane	
	samce	samice	samce	samice	samce	samice
Narażenie osobników dorosłych:						
0: 0	20/49	4/50	1/50	0/50	0/44	11/47
0: 330	32/50 ^a	44/50 ^b	1/49	2/50	0/42	19/49
0: 1000	46/50 ^b	48/50 ^b	29/50 ^b	38/50 ^b	8/41 ^b	26/49 ^b
Narażenie okołoporodowe i osobników dorosłych:						
33: 100	9/33	4/28	1/47	1/29	0/28	2/28
110: 330	26/47	46/50 ^b	1/47	5/50 ^a	0/41	14/48
330: 330	34/49 ^a	46/50 ^b	2/48	10/49 ^b	0/45	26/47 ^b
330: 1000	47/49 ^b	49/50 ^b	35/49 ^b	38/50 ^b	4/39	24/47 ^b
Narażenie okołoporodowe 330: 0	13/49		1/46	1/49	0/42	11/48

^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$.

Szczury

Szczurom szczepu Charles River-CD (26 osobników każdej płci) podawano z paszą przez 2 lata 1,3-etylenotiomocznik o stężeniach odpowiadających dawkom: 8,75 mg/kg m.c./dzień (175 mg/kg paszy) i 17,5 mg/kg m.c./dzień (350 mg/kg paszy). Stwierdzono u zwierząt występowanie wola rozrostowego, gruczolaków oraz raków brodawczakowatych i pęcherzykowatych tarczycy. Częstość występowania nowotworów tarczycy była zależna od wielkości dawki i wynosiła w grupie zwierząt narażanych na mniejszą dawkę odpowiednio dla samców i samic 3/26 i 3/26, a w grupie narażanej na większą dawkę – 17/26 i 8/26. U zwierząt w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnych nowotworów tarczycy (Ulland i in. 1972, cyt. za IARC 2001).

Pięciu grupom szczurów Charles River liczącym po 68 samców i samic podawano w paszy 1,3-etylenotiomocznik o stężeniach odpowiadających dawkom: 0; 0,25; 1,25; 6,25; 12,5 lub 25 mg/kg m.c./dzień (0; 5; 25; 125; 250 lub 500 mg/kg paszy) przez 2 lata. Związek w dawce 12,5 lub 25 mg/kg m.c./dzień powodował występowanie raków i gruczolaków tarczycy. Po wszystkich mniejszych dawkach obserwowano, częściej niż u zwierząt z grup kontrolnych, hiperplazję komórek tarczycy, ale nie stwierdzono występowania nowotworów. W wynikach badań nie odnotowano zwiększonej częstości występowania nowotworów wątroby (Graham i in. 1973, cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994).

Szczurom rasy Sprague-Dawley w wieku 5 tygodni (11 ÷ 13 samców i 9 ÷ 12 samic) podawano w paszy *ad libitum* przez ponad 12 miesięcy 1,3-etylenotiomocznik o stężeniach odpowiadających dawkom: 0; 0,25; 1,25; 6,25; 12,5 lub 25 mg/kg m.c./dzień (0; 5; 25; 125; 250 lub 500 mg/kg paszy). Stwierdzono występowanie gruczolakoraków komórek pęcherzykowych tarczycy u 3/13 samców otrzymujących dawkę 12,5 mg/kg m.c./dzień oraz u 5/12 samic otrzymujących dawkę 25 mg/kg m.c./dzień. Poza tymi przypadkami nie notowano zmian nowotworowych (Graham i in. 1973, cyt. za IAR 2001). W kolejnych badaniach, które były kontynuacją opisanych wcześniej, narażano szczury na 1,3-etylenotiomocznik w paszy o takich samych stężeniach w czasie od 12 do 24 miesięcy. U narażanych zwierząt stwierdzono przypadki raków tarczycy (gruczolaki i gruczolakoraki) – 37/67 u szczurów otrzymujących dawkę odpowiadającą 12,5 mg/kg m.c./dzień oraz 65/70 u szczurów otrzymujących dawkę odpowiadającą 25 mg/kg m.c./dzień w porównaniu do 4/72 u zwierząt w grupach kontrolnych (Graham i in. 1975).

Gak i in. podawali szczurom (20 samic i 20 samców, rasy nie podano) przez 24 miesiące 1,3-etylenotiomocznik w dawkach odpowiadających dziennemu spożyciu: 0; 0,25; 0,85; 3 lub 10 mg/kg m.c. (0; 5; 17; 60 lub 200 mg/kg paszy), (Gak i in. 1976, cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994). 1,3-Etylenotiomocznik w dawce 3 lub 10 mg/kg m.c./dzień powodował znaczący wzrost częstości występowania nowotworów tarczycy, natomiast po mniejszych dawkach liczba stwierdzonych nowotworów nie różniła się istotnie od podanej u zwierząt w grupie kontrolnej.

W badaniach NTP (1992) oceniano działanie rakotwórcze 1,3-etylenotiomocznika u szczurów, które w okresie okołoporodowym otrzymywały (do macicy i podczas karmienia) różne dawki związku. Samicom szczurów rasy Fischer 344 w 10. i 11. tygodniu życia (poko-

lenie F₀) podawano z paszą 1,3-etylenotiomocznik o stężeniach: 0; 9; 30 lub 90 mg/kg paszy (co odpowiadało dawkom dziennym: 0; 0,45; 1,5 lub 4,5 mg/kg m.c.) przez okres jednego tygodnia przed skojarzeniem oraz do końca ciąży i w okresie karmienia po skojarzeniu z nienarażanymi samcami. Po odstawieniu od matek (28. dnia) młode (pokolenie F₁) narażano do 8. tygodnia życia na 1,3-etylenotiomocznik z paszą, w dawkach, które otrzymywały matki. Następnie 8-tygodniowe młode po rozdzieleniu na grupy zgodnie z płcią (po 50 osobników) narażano przez 2 lata na 1,3-etylenotiomocznik o stężeniach: 0; 25; 83 lub 250 mg/kg paszy (dawki odpowiadające dziennemu spożyciu: 0; 1,25; 4,15 lub 12,5 mg/kg m.c.). Zwierzęta podzielono na grupy otrzymujące 1,3-etylenotiomocznik w paszy w następującym układzie stężeń (pokolenie F₀: pokolenie F₁): 0:0 (grupa kontrolna): 0: 83; 0: 250; 90: 0; 90: 83; 9: 250; 30: 83 i 9: 25 mg/kg paszy. Częstość występowania nowotworów tarczycy u szczurów narażanych na 1,3-etylenotiomocznik przedstawiono w tabeli 4. Stwierdzono istotny wzrost przypadków raka pęcherzykowego tarczycy u samców pokolenia F₁ otrzymujących 1,3-etylenotiomocznik o stężeniu 83 lub 250 mg/kg paszy (4,15 lub 12,5 mg/kg m.c./dzień) i u samic pokolenia F₁ otrzymujących związek o stężeniu 250 mg/kg paszy (12,5 mg/kg m.c./dzień), narażanych i nienarażanych w narażeniu okołoporodowym. Mało istotny ($p < 0,05$) wzrost częstości raków gruczołu Zymbala obserwowano u samców narażanych na 1,3-etylenotiomocznik o stężeniu 250 mg/kg paszy uprzednio narażanych w okresie okołoporodowym na związek o stężeniu 90 mg/kg paszy (5/50 w stosunku do grupy kontrolnej 1/50).

Na podstawie otrzymanych wyników badań stwierdzono, że częstość występowania nowotworów tarczycy w pokoleniu F₁ zwierząt była na ogół podobna, niezależnie od narażenia okołoporodowego, z wyjątkiem przypadków nowotworów, które powstały po narażeniu na 1,3-etylenotiomocznik o największym stężeniu w paszy, a wcześniej poddanych narażeniu okołoporodowym na związek o dużym stężeniu (Chhabra i in. 1992; NTP 1992, cyt. za IARC 2001).

Tabela 4.

Częstość występowania raka pęcherzykowego tarczycy i innych nowotworów u szczurów (Fischer 344) narażanych *per os* na 1,3-etylenotiomocznik po narażeniu okołoporodowym i bez narażenia okołoporodowego (cyt. za IARC 2001; NTP 1992)

Stężenie ETU (F ₀ : F ₁), mg/kg paszy	Liczba zwierząt z nowotworami/ liczba zwierząt badanych	
	samce	samice
Narażenie osobników dorosłych:		
0: 0	1/49	3/50
0: 83	12/46 ^a	7/44
0: 250	37/50 ^a	30/49 ^a
Narażenie okołoporodowe i osobników dorosłych:		
9: 25	3/46	1/49
30: 83	14/47 ^a	6/47
90: 83	13/50 ^a	9/47
90: 250	48/50 ^a	37/50 ^a
Narażenie okołoporodowe 90: 0	4/49	3/50

^a $p < 0,01$.

Chomiki

Chomikom (20 osobników obu płci: rasy i wieku nie określono) podawano 1,3-etylenotiomocznik w paszy w dawkach odpowiadających dziennemu spożyciu: 0; 0,5; 1,7; 6,0 lub 20 mg/kg m.c. (0; 5; 17; 60 lub 200 mg/kg paszy) przez 20 miesięcy. Po narażeniu na związek o stężeniach wynoszących 6 mg/kg m.c./dzień i większych obserwowano znaczący (powyżej 10%) spadek masy ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. U zwierząt nie stwierdzono wzrostu częstości występowania nowotworów (*Gak* i in. 1976, cyt. za IARC 2001).

W 2001 r. eksperci IARC, na podstawie istniejących danych toksykologicznych, zaliczyli 1,3-etylenotiomocznik do grupy 3., argumentując to brakiem wystarczających dowodów rakotwórczego działania związku na ludzi i zwierzęta doświadczalne. Nowotwory wykryte u zwierząt doświadczalnych powstają na drodze niegenotoksycznego mechanizmu i wynikają z działania zaburzającego homeostazę hormonów tarczycy przez selektywne hamowanie peroksydazy tarczycowej (TPO) przez 1,3-etylenotiomocznik.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Samicom szczurów (Wistar) i królików (New Zealand White) podawano codziennie dożyłkowo z wodą destylowaną 1,3-etylenotiomocznik w dawkach wynoszących: 0; 5; 10; 20; 40 i 80 mg/kg m.c. Szczury (10 ÷ 17 zwierząt na daną dawkę) były narażane od 21. do 42. dnia przed zapłodnieniem i do 15. dnia ciąży lub w dniach od 6. do 15. albo od 7. do 20. dnia ciąży, natomiast króliki (5 ÷ 7 zwierząt na daną dawkę) narażano od 7. do 21. dnia ciąży. U szczurów, którym podawano 1,3-etylenotiomocznik w dawce 5 mg/kg m.c./dzień, nie obserwowano zaburzeń rozwojowych płodów oprócz opóźnienia kostnienia kości ciemieniowej. 1,3-Etylenotiomocznik w dawkach wynoszących 10 mg/kg m.c./dzień i dawkach większych powodował u płodów wszystkich samic przepuklinę oponowo-mózgową, krwotok oponowy, wodogłowie, zrosty kanału rdzeniowego, nieprawidłowe położenie kończyn dolnych oraz skrócenie i skręcenie ogona.

U królików, które otrzywały największą dawkę (80 mg/kg m.c.) 1,3-etylenotiomocznika, obserwowano zwiększoną częstość miejsc resorpcji płodów, u płodów – zmniejszoną masę mózgu i degenerację proksymalnych kanalików krętych nerek. Natomiast po podaniu zwierzętom 1,3-etylenotiomocznika w mniejszych dawkach nie stwierdzono u zwierząt żadnych wad wrodzonych (*Khera* 1973).

Chernoff i in. (1979; EHC 1988; Pestycydy... 1994; IARC 2001) badali działanie teratogenne 1,3-etylenotiomocznika u: 12 ÷ 29 szczurów rasy Sprague-Dawley, 31 ÷ 33 myszy szczepu CD-1, 3 ÷ 5 świnek morskich rasy Hartley i 15 ÷ 19 chomików złocistych. Samicom zwierząt podawano w okresie organogenezy dożyłkowo (zglębnikiem) 1,3-etylenotiomocznik w następujących dawkach: szczurom – 0; 5; 10; 20; 30; 40 i 80 mg/kg m.c./dzień od 7. do 21. dnia ciąży; myszom – 0; 100 i 200 mg/kg m.c./dzień od 7. do 16. dnia ciąży; chomikom – 0; 25; 50 i 100 mg/kg m.c./dzień od 5. do 10. dnia ciąży oraz świnkom morskim – 0; 50 i 100 mg/kg m.c./dzień od 7. do 25. dnia ciąży. U szczurów 1,3-etylenotiomocznik w dawce 10 mg/kg m.c./dzień powodował zmniejszenie masy ciała płodu. 1,3-Etylenotiomocznik w dawce 20 mg/kg m.c./dzień i dawkach większych działał teratogenie. Większość skutków teratogennych dotyczyła układu kostnego (kifoza, deformacja kończyn i palców) i ośrodkowego układu nerwowego (przepuklina oponowo-mózgowa), a po większych dawkach stwierdzono również rozszczep podniebienia. Po dawkach 20 lub 30 mg/kg m.c./dzień obserwowano zwiększenie

częstości występowania wodogłowa. 1,3-Etylenotiomocznik w dawce 80 mg/kg m.c./dzień powodował objawy toksyczne u samic szczurów i hamował rozwój płodów. Toksyczność 1,3-etylenotiomocznika dla ciężarnych samic i płodów myszy, świnek morskich i chomików była mniejsza niż u szczurów. Po narażeniu zwierząt na największą dawkę związku u samic myszy obserwowano wzrost względnej masy wątroby, a u ich płodów – obecność dodatkowych kości żeber. U pozostałych gatunków nie wystąpiły żadne skutki działania teratogenego związku. Dodatkowo przeprowadzono badania postnatalne u 11 ÷ 13 szczurów, podając samicom 1,3-etylenotiomocznik w dawkach: 20; 25 lub 30 mg/kg m.c./dzień od 7. dnia ciąży do 15. dnia laktacji. Potomstwo pozostawiano przy samicach i w 6. tygodniu przeprowadzano badania behawioralne. Stwierdzono zmniejszenie lub brak wydzielania mleka przez samice w następstwie narażenia na dawki 30 mg/kg m.c./dzień 1,3-etylenotiomocznika i dawki większe, co prowadziło do licznych padnięć zwierząt. Nie dostrzeżono istotnej zależności między zmianami behawioralnymi u potomstwa a wielkością narażenia.

Teramoto i in. (1978) badali działanie teratogenne 1,3-etylenotiomocznika u szczurów, myszy i chomików (cyt. za EHC 1988; *Pestycydy...* 1994). Związek podawany szczurom dożołądkowo w dawkach 20 ÷ 50 mg/kg m.c. codziennie od 6. do 15. dnia ciąży działał teratogenie (objawów nie opisano), natomiast 1,3-etylenotiomocznik w dawkach 100 lub 200 mg/kg m.c. podawany w 12. i 13. dniu ciąży spowodował u płodów wady wrodzone mózgu i wady kończyn przednich. Badania histologiczne wykazały martwicę komórek mózgu i kończyn przednich u zarodków 24 h po narażeniu. U chomików działanie teratogenne 1,3-etylenotiomocznika obserwowano po dawkach 270 ÷ 810 mg/kg m.c. związku, które podawano od 6. do 13. dnia ciąży. Obserwowano rozszerzenie podniebienia, skręcenie ogona, zmniejszenie liczby palców i atrezie (zarośnięcie) odbytu. Badania układu kostnego wykazały dużą częstość występowania uszkodzeń żeber i kręgosłupa. Nie stwierdzono zmian narządów wewnętrznych. Nie stwierdzono żadnych wad wrodzonych u potomstwa myszy, którym podawano 1,3-etylenotiomocznik w dawce 800 mg/kg m.c. codziennie od 7. do 15. dnia ciąży.

W badaniach prenatalnych i postnatalnych skutków narażenia na 1,3-etylenotiomocznik przeprowadzonych przez *Khera* i *Tryphonas* (1977) ciężarnym samicom szczurów rasy Wistar podawano dożołądkowo w 15. dniu ciąży związek w dawkach wynoszących: 15; 30 lub 45 mg/kg m.c. Postnatalne padnięcia zwierząt występowały u potomstwa samic, które otrzymały dawkę 1,3-etylenotiomocznika przekraczającą 15 mg/kg m.c. Wszystkie zwierzęta potomne pochodzące od samic narażanych na dawkę 45 mg/kg m.c. padły w ciągu 4 tygodni. Po dawce 30 mg/kg m.c. związku obserwowano dużą częstość występowania u potomstwa wodogłowa i mikroftalmię (małocze). Zwierzęta te padły w ciągu 6 tygodni. U zwierząt, które przeżyły w tej grupie (16/65), obserwowano uszkodzenia funkcji motorycznych związane z występowaniem wodogłowa, któremu towarzyszyła atrofia kory mózgowej i podkorowej substancji białej. Skutki te były spowodowane bezpośrednim narażeniem wewnątrzmacicznym na 1,3-etylenotiomocznik, a nie narażeniem w okresie karmienia przez samice. Stwierdzono, że młode pochodzące od samic narażanych, ale karmione przez nienarażone samice wykazywały również takie objawy. Wszystkie potomne samice pochodzące od samic otrzymujących dawkę 30 mg/kg m.c. skojarzone z nienarażanymi samcami wydały prawidłowo rozwinięte potomstwo. Narażenie nie miało wpływu na pokolenie F₂, chociaż u osobników pokolenia rodzicielskiego występowały zmiany neurologiczne. Nie obserwowano żadnych zmian badanych wskaźników po podawaniu 1,3-etylenotiomocznika w dawce 15 mg/kg m.c.

Grupom 20 ÷ 23 szczurów od 6. do 20. dnia ciąży podawano dożołądkowo za pomocą zgłębnika 1,3-etylenotiomocznik w dawkach: 15; 25 lub 35 mg/kg m.c./dzień. Nie obserwowano objawów toksycznego działania związku u matek po żadnej ze stosowanych dawek. U zwierząt otrzymujących 1,3-etylenotiomocznik w dawce 35 mg/kg m.c./dzień stwierdzono zmniejszenie masy ciała płodów oraz takie wady rozwojowe płodów, jak: przepuklina oponowo-mózgowa, krwotok oponowy, zniekształcenie kończyn tylnych oraz skrócenie i skręce-

nie ogona. U szczurów otrzymujących dwie największe dawki 1,3-etylenotiomocznika obserwowano wzrost częstości przypadków występowania rozszerzenia komór mózgowych oraz wodniaków moczowodu (*Saillenfait* i in. 1991, cyt. za IARC 2001).

Daston i in. oceniali wpływ 1,3-etylenotiomocznika na powstawanie wad rozwojowych nerek (1988, cyt. za IARC 2001). Szczurom rasy Sprague-Dawley w 11. dniu ciąży podawano 1,3-etylenotiomocznik w dawkach 0 ÷ 160 mg/kg m.c. U płodów ocenianych w 21. dniu ciąży stwierdzono zależny od dawki wzrost przypadków powiększenia miedniczek nerkowych. Na podstawie wyników dalszych badań, w których zwierzętom w 11. dniu ciąży podawano związek w dawkach: 20; 40 lub 60 mg/kg m.c., wykazano nieznaczny wzrost częstości występowania wodonercza w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Zwierzęta z wodonerczem miały zaburzoną zdolność koncentracji, ale funkcjonowanie ich nerek było w większości prawidłowe.

Szczury rasy Wistar-Imamichi otrzymywały dożołądkowo w 11. dniu ciąży 1,3-etylenotiomocznik w dawkach: 100; 125; 150 lub 200 mg/kg m.c. U płodów ocenianych w 20. dniu ciąży stwierdzono zależne od dawki zmiany rozwojowe w postaci braku lub skrzywienia ogona, rozszczepu odcinka dolnego kręgosłupa i rozszczepu rdzenia kręgowego. Przypadki uszkodzeń były częstsze u płodów samców niż płodów samic. Badania histopatologiczne 57 płodów matek otrzymujących 1,3-etylenotiomocznik w dawce 125 mg/kg m.c. i dawkach większych wykazały zmiany rozwojowe odbytu u 92% samców i 41% samic (*Hirai, Kuwabara* 1990, cyt. za IARC 2001).

Myszom szczepu CD-1 (35 samic) podawano dożołądkowo zgłębnikiem od 7. do 14. dnia ciąży 1,3-etylenotiomocznik w dawce 600 mg/kg m.c./dzień. Oceniano rozwój (wzrost) i przeżywalność potomstwa przez 3 dni po urodzeniu. Stwierdzono istotny wzrost częstości resorpcji miotu w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Nie notowano natomiast zmian rozwojowych u potomstwa (*Plasterer* i in. 1985, cyt. za IARC 2001).

Ruddick i *Khera* (1975) wykazali, że działanie teratogenne 1,3-etylenotiomocznika zależy od stadium rozwojowego zwierząt (cyt. za IARC 2001). Szczury rasy Wistar otrzymywały od 6. do 21. dnia ciąży dożołądkowo zgłębnikiem 1,3-etylenotiomocznik w dawkach 40 ÷ 480 mg/kg m.c. Najwcześniejsze zmiany teratogenne były obserwowane po 10 dniach narażenia i nasilały się po 12. i 15. dniu narażenia. Obejmowały one zaburzenia rozwoju ogona, rozszczep kręgosłupa, przemieszczenie narządów rozrodczych i zaburzenia rozwoju nerek. Po 21. dniu narażenia obserwowano takie zmiany, jak: wodogłowie, wodonercze i obrzęk podskórny.

W badaniach przeprowadzonych przez *Hung* i in. (1986, cyt. za IARC 2001) wykazano również zależność zmian teratologicznych od stadium rozwojowego płodów. Szczurom rasy Sprague-Dawley (113 samic) podawano od 8. do 19. dnia ciąży dożołądkowo zgłębnikiem 1,3-etylenotiomocznik w dawkach: 60; 120 lub 240 mg/kg m.c. Oceniono 717 płodów w 20. dniu ciąży i stwierdzono, że dużą śmiertelność płodów zanotowano wówczas, gdy związek podawano od 8. do 10. dnia ciąży. Podanie 1,3-etylenotiomocznika od 11. do 18. dnia ciąży w dwóch największych dawkach powodowało u płodów takie zmiany w centralnym układzie nerwowym, jak: rozszczep kręgosłupa, wrodzony częściowy brak kości czaszki oraz zwyrodnienie torbielowate mózgu i wodogłowie. Obserwowane zmiany zależały od stadium ciąży – rozszczep kręgosłupa stwierdzano po podaniu 1,3-etylenotiomocznika w 11. dniu ciąży, wrodzony częściowy brak kości czaszki – po podaniu związku w 12. i 13. dniu ciąży, skrócenie ogona po narażeniu w 11. i 14. dniu, małowózgowie po narażeniu w 14. dniu ciąży oraz zwyrodnienie torbielowate mózgu po podaniu 1,3-etylenotiomocznika w 15. i 16. dniu ciąży.

Szczurom rasy Wistar podawano dożołądkowo (w roztworze wodnym) 1,3-etylenotiomocznik w jednorazowych dawkach wynoszących: 1; 3 i 5 mg/kg m.c. w 18. dniu ciąży; 10 lub 20 mg/kg m.c. w 17., 18., 19. i 20. dniu ciąży oraz 30 lub 50 mg/kg m.c. w 18., 19. i 20. dniu ciąży. 1,3-Etylenotiomocznik w dawkach: 1; 3 i 5 mg/kg m.c. w 18. dniu ciąży nie wpływał na rozwój potomstwa. 1,3-Etylenotiomocznik w dawkach powyżej 10 mg/kg m.c. wpływał na zmniejszenie przeżywalności potomstwa niezależnie od stadium ciąży. Gdy zwie-

rzętom podawano 1,3-etylenotiomocznik w dawkach 30 lub 50 mg/kg m.c. w 18., 19. lub 20. dniu ciąży, stwierdzono wzrost częstości urodzeń martwych płodów. Śmiertelność płodów spowodowana była wodogłowiem. Również u potomstwa matek otrzymujących 1,3-etylenotiomocznik w dawkach 10 lub 20 mg/kg m.c. po 6 miesiącach obserwowano występowanie wodogłowia (odpowiednio 16 i 26%), (*Lewerenz, Bleyl* 1980).

Szczurom rasy Sprague-Dawley (20 samic) w 11. dniu ciąży podawano dożołądkowo (z głębnikiem) 1,3-etylenotiomocznik w dawkach: 60; 120; 240 lub 360 mg/kg m.c. W 20. dniu ciąży oceniono rozwój 155 płodów w grupie poddanej badaniom i 38 płodów w grupie kontrolnej. Stwierdzono następujące objawy narażenia: przepuklinę pierścienia pępkowego, rozszczep rdzenia kręgowego w odcinku lędźwiowo-krzyżowym i niedrożny odbyt. Obserwowane nieprawidłowości rozwojowe były zależne od wielkości dawki 1,3-etylenotiomocznika (*Hung* 1992, cyt. za IARC 2001).

Sato i in. (1985) badali wpływ 1,3-etylenotiomocznika na rozwój cewy nerwowej szczurów. Samicom szczurów Long Evans podawano dożołądkowo od 11. do 19. dnia ciąży 1,3-etylenotiomocznik w dawkach: 80; 120 lub 160 mg/kg m.c. Grupę kontrolną stanowiło 11 szczurów. Płody badano w 20. dniu ciąży. Największą liczbę płodów (21%) zanotowano po podaniu związku w 11. i 13. dniu. W zależności od stadium ciąży obserwowano: rozszczep rdzenia po narażeniu w 11. dniu, powiększenie głowy po narażeniu między 12. ÷ 13. dniem oraz zwyrodnienie torbielowate mózgu i wodogłowie po narażeniu od 14. do 18. dnia ciąży. U szczurów otrzymujących związek w 19. dniu ciąży nie obserwowano zmian rozwojowych. Badanie histologiczne płodów z rozszczepem rdzenia wykazało hipertrofię (rozrost) tkanki nerwowej (cyt. za IARC 2001).

Lu i *Staples* (1978) wykazali, że działanie teratogenne 1,3-etylenotiomocznika nie jest związane z funkcjonowaniem tarczycy u samic szczurów. Ciężarnym samicom szczurów rasy Charles River z prawidłową czynnością tarczycy oraz z niedoczynnością tarczycy podawano dożołądkowo (z głębnikiem) 1,3-etylenotiomocznik w dawce 40 mg/kg m.c./dzień między 7. a 15. dniem ciąży. U 84 ÷ 100% płodów obserwowano wady wrodzone, które stwierdzono niezależnie od stanu funkcjonowania tarczycy matek (cyt. za IARC 2001).

Dane dotyczące wpływu 1,3-etylenotiomocznika na rozrodczość przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Wpływ 1,3-etylenotiomocznika na rozrodczość u różnych gatunków zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Okres narażenia	Dawka	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury (Wistar)	dożołądkowo (z wodą destylowaną)	od 21. do 42. dnia przed zapłodnieniem i do 15. dnia ciąży lub w dniach od 6. do 15. albo od 7. do 20. dnia ciąży	5 mg/kg m.c. 10; 20; 40; 80 mg/kg m.c.	brak zaburzeń rozwojowych płodów poza opóźnieniem kostnienia kości ciemieniowej przepuklina oponowo-mózgowa, krwotok oponowy, wodogłowie, zrosty kanału rdzeniowego, nieprawidłowe położenie kończyn dolnych, skrócenie i skręcenie ogona	<i>Khera</i> 1973
Szczury (Sprague-)	dożołądkowo (z głębnikiem)	od 7. do 21. dnia ciąży	5 mg/kg m.c./dzień	bez zmian	<i>Chernoff</i> i in. 1979

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Okres narażenia	Dawka	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
-Dawley)			10 mg/kg m.c./dzień 20; 30; 40 mg/kg m.c./dzień 80 mg/kg m.c./dzień	zmniejszenie masy ciała płodu zmiany w układzie kostnym (kifoza, deformacja kończyn i palców); zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (przepuklina oponowo-mózgowa); rozszczep podniebienia; zwiększenie częstości występowania wodogłowia objawy toksyczne u matek	
cd. tab. 5.					
Szczury	dożołądkowo	od 6. do 15. dnia ciąży 12. i 13. dnia ciąży	20 ÷ 50 mg/kg m.c. 100; 200 mg/kg m.c.	działanie teratogenne (objawów nie opisano) martwica komórek mózgu i kończyn przednich u zarodków po 24 h od narażenia	<i>Teramoto i in.</i> 1978
Szczury (Wistar)	dożołądkowo (w roztworze wodnym)	15. dnia ciąży	15 mg/kg m.c. 30 mg/kg m.c. 45 mg/kg m.c.	bez zmian duża częstość występowania wodogłowia i mikroftalmii (małocze); wzrost śmiertelności potomstwa (zwierzęta padły w ciągu 6 tygodni); wszystkie zwierzęta potomne padły w ciągu 4 tygodni	<i>Khera,</i> <i>Tryphonas</i> 1977
Szczury	dożołądkowo	od 6. do 20. dnia ciąży	15 mg/kg m.c. 25 mg/kg m.c.	bez zmian wzrost częstości przypadków występowania rozszerzenia komór mózgowych oraz wodniaków moczowodu	<i>Saillenfait i in.</i> 1991, cyt. za IARC 2001

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Okres narażenia	Dawka	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury (Sprague-Dawley)	dożołądkowo	11. dnia ciąży	35 mg/kg m.c.	zmniejszenie masy ciała płodów; przepuklina oponowo-mózgowa, krwotok oponowy, zniekształcenie kończyn tylnych oraz skrócenie i skręcenie ogona; wzrost częstości występowania rozszerzenia komór mózgowych oraz wodniaków moczowodu	
Szczury (Wistar-Imamichi)	dożołądkowo	11. dnia ciąży	20; 40; 60 mg/kg m.c.	nieznaczny wzrost częstości występowania wodonercza	<i>Daston i in.</i> 1988, cyt. za IARC 2001
cd. tab. 5.			100; 125; 150; 200 mg/kg m.c.	zależne od dawki zmiany rozwojowe w postaci braku lub skręcenia ogona, rozszczepu odcinka dolnego kręgosłupa, rozszczepu rdzenia kręgowego; zmiany rozwojowe odbytu	<i>Hirai, Kuwabara</i> 1990, cyt. za IARC 2001
Szczury (Wistar)	dożołądkowo (zgłębnikiem)	od 6. do 21. dnia ciąży	40 ÷ 480 mg/kg m.c.	zaburzenia rozwoju ogona, rozszczep kręgosłupa, przemieszczenie narządów rozrodczych, zaburzenia rozwoju nerek, wodogłowie, wodonercze, obrzęk podskórny	<i>Ruddick, Khera</i> 1975, cyt. za IARC 2001
Szczury (Sprague-Dawley)	dożołądkowo (zgłębnikiem)	od 8. do 19. dnia ciąży	60; 120; 240 mg/kg m.c.	duża śmiertelność płodów po narażeniu w 8. ÷ 10. dniu ciąży; zmiany w centralnym układzie nerwowym (rozzszczep kręgosłupa, wrodzony częściowy brak kości czaszki, zwyrodnienie torbielowate mózgu, wodogłowie) po narażeniu w 11. ÷ 18. dniu ciąży	<i>Hung i in.</i> 1986, cyt. za IARC 2001
Szczury (Wistar)	dożołądkowo (w roztworze wodnym)	18. dnia ciąży	1; 3; 5 mg/kg m.c.	bez zmian	<i>Lewerenz, Bleyl</i> 1980
		17., 18., 19. lub 20. dnia ciąży	10; 20 mg/kg m.c.	zmniejszenie przeżywalności potomstwa, wodogłowie	

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Okres narażenia	Dawka	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury (Sprague-Dawley)	dożołądkowo (zgłębnikiem)	18., 19. lub 20. dnia ciąży 11. dnia ciąży	30; 50 mg/kg m.c. w 60; 120; 240; 360 mg/kg m.c.	wzrost częstości urodzeń martwych płodów, wodogłowie przepuklina pierścienia pępkowego, rozszczep rdzenia kręgowego w odcinku lędźwiowo-krzyżowym, zarośnięty odbył; obserwowane nieprawidłowości rozwojowe zależne od dawki	<i>Hung</i> 1992, cyt. za IARC 2001
Szczury (Long Evans)	dożołądkowo	od 11. do 19. dnia ciąży	80; 120; 160 mg/kg m.c.	rozszczep rdzenia po narażeniu w 11. dniu; powiększenie głowy po narażeniu w 12. ÷ 13. dniu; zwyrodnienie torbielowate mózgu i wodogłowie po narażeniu w 14. ÷ 18. dniu; brak zmian rozwojowych po narażeniu w 19. dniu; największa śmiertelność płodów (21%) po narażeniu w 11. i 13. dniu	<i>Sato</i> i in. 1985, cyt. za IARC 2001
cd. tab. 5.					
Myszy (CD-1)	dożołądkowo (zgłębnikiem)	od 7. do 14. dnia ciąży	600 mg/kg m.c.	wzrost częstości resorpcji miotu; brak zmian rozwojowych	<i>Plasterer</i> i in. 1985, cyt. za IARC 2001
Myszy	dożołądkowo	od 7. do 15. dnia ciąży	800 mg/kg m.c.	brak zmian rozwojowych	<i>Teramoto</i> i in. 1978
Myszy (CD-1)	dożołądkowo (zgłębnikiem)	od 7. do 16. dnia ciąży	100 mg/kg m.c./dzień 200 mg/kg m.c./dzień	brak zmian rozwojowych wzrost względnej masy wątroby u matek; obecność nadliczbowych żeber u płodów	<i>Chernoff</i> i in. 1979
Świnki morskie (Hartley)	dożołądkowo (zgłębnikiem)	od 7. do 25. dnia ciąży	50; 100 mg/kg m.c./dzień	brak zmian rozwojowych	
Chomiki złociste	dożołądkowo (zgłębnikiem)	od 5. do 10. dnia ciąży	25; 50; 100 mg/kg m.c./dzień	brak zmian rozwojowych	<i>Chernoff</i> i in. 1979

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Okres narażenia	Dawka	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Chomiki złociste	dożołądkowo	od 6. do 13. dnia ciąży	270 ÷ 810 mg/kg m.c	rozszczep podniebienia, skręcenie ogona, zmniejszenie liczby palców, atrezja (zarośnięcie) odbytu; zwiększona częstość występowania uszkodzeń żeber i kręgosłupa; nie stwierdzono zmian narządów wewnętrznych	<i>Teramoto i in.</i> 1978
Króliki (New Zealand White)	dożołądkowo (z wodą destylowaną)	od 7. do 21. dnia ciąży	5; 10; 20; 40 mg/kg m.c. 80 mg/kg m.c.	brak zmian rozwojowych zwiększona częstość miejsc resorpcji płodów; zmniejszona masa mózgu i degeneracja proksymalnych kanalików krętych nerek u płodów	<i>Khera</i> 1973

Na podstawie zebranych wyników można stwierdzić, że szczury są bardziej wrażliwe na teratogenne działanie związku niż inne gryzonie. U szczurów 1,3-etylenotiomocznik działał teratogenie w dawkach niepowodujących widocznej toksyczności u matek, co świadczy o przenikaniu związku przez barierę łożyskową. Dawka 1,3-etylenotiomocznika, która nie powodowała wad rozwojowych u szczurów, wynosiła 5 mg/kg/m.c./dzień.

Przedstawione w tabeli 5. wyniki badań na zwierzętach upoważniają do zaliczenia 1,3-etylenotiomocznika do związków mających działanie embriotoksyczne i teratogenne.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne 1,3-etylenotiomocznika stwierdzono w badaniach *in vitro* na zarodkach szczurów (hodowle poimplantacyjne zarodków szczura – Whole Embryo Culture Test) prowadzonych przez: *Daston i in.* (1987; 1989), *Iwase i in.* (1989), *Khera* (1989), *Mizuno i in.* (1989), *Tsuchiya* (1991) i *Nakaura* (1989). Nieprawidłowości rozwojowe dotyczyły głównie centralnego układu nerwowego.

Wykazano także różnice w działaniu teratogennym 1,3-etylenotiomocznika u szczurów i myszy w badaniach *in vitro* na hodowlach pierwotnych komórek zarodkowych myszy i szczurów (Micromass Culture Test). Stężenia 1,3-etylenotiomocznika powodujące nieprawidłowości w komórkach śródmózgowia u myszy były 11-krotnie większe niż u szczurów (*Tsuchiya i in.* 1991, cyt. za IARC 2001).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

1,3-Etylenotiomocznik w warunkach narażenia zawodowego wchłania się do organizmu głównie przez drogi oddechowe i skórę (HSDB 2003).

U pracowników zatrudnionych przy wykonywaniu zabiegów agrotechnicznych, którzy byli narażeni na związek o stężeniach 0,00181 ÷ 0,00014 mg/m³ (0,14 ÷ 1,81 µg/m³), stwier-

dzano już 3 h po narażeniu obecność 1,3-etylenotiomocznika w moczu o stężeniach $0,9 \div 1,5 \mu\text{g/l}$ (Savolainen i in. 1989, cyt. za IARC 2001).

1,3-Etylenotiomocznik ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego zwierząt doświadczalnych. Po podaniu szczurom dożołądkowo ^{14}C -ETU w dawce 100 mg/kg m.c. już po 5 min stwierdzono obecność związku we krwi (Kato i in. 1976; cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994).

Rozmieszczenie

Rozmieszczenie 1,3-etylenotiomocznika w organizmie jest równomierne, z wyjątkiem gruczołu tarczycowego, w którym może ulegać on gromadzeniu (IPCS 1988). Szczurom podawano codziennie przez 14 dni ^{14}C -ETU w ilości 2 lub $200 \mu\text{g/szczura}$. Stwierdzono, że stężenie 1,3-etylenotiomocznika i/lub jego metabolitów w tarczycy było zależne od wielkości dawki (IPCS 1988).

W innych badaniach szczury otrzymywały codziennie przez 7 dni ^{14}C -ETU w dawkach odpowiadających: 0,005; 0,05; 0,5; 2,5 lub 5 mg/kg m.c. (0,1; 1; 10; 50 lub 100 mg/kg paszy). Stwierdzono, że poziom ^{14}C w tarczycy nie wzrastał, gdy dzienna dawka przekroczyła $2,5 \text{ mg/kg}$ m.c. Zaniechanie narażenia spowodowało w ciągu 17 dni zmniejszenie radioaktywności w tarczycy o $80 \div 94\%$ (Lyman, Lactose 1974, cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994).

1,3-Etylenotiomocznik szybko przenika przez barierę łożyskową. Związek podawano *per os* w 12. dniu ciąży samicom szczurów rasy Wistar w jednorazowej dawce 200 mg/kg m.c. Po 2 h obserwowano maksymalne stężenie związku w osoczu krwi matek i płynie owodniowym. W zarodkach maksymalne stężenie 1,3-etylenotiomocznika stwierdzano już po 30 min. Stężenie 1,3-etylenotiomocznika u matek i zarodków zmniejszało się w ciągu 48 h (Iwase i in. 1996, cyt. za IARC 2001). Również w innych badaniach u ciężarnych samic szczurów rasy Wistar, którym podawano *per os* znakowany ^{14}C -ETU w jednorazowej dawce 240 mg/kg m.c., maksymalne stężenie 1,3-etylenotiomocznika we krwi matek oznaczano po 2 h. Rozmieszczenie związku w tkankach matek było równomierne, natomiast w tkankach zarodków – mniejsze (Ruddick i in. 1975, cyt. za IARC 2001).

W badaniach Kato i in. (1976) u szczurów rasy Wistar, którym podawano *per os* w 12. dniu ciąży znakowany ^{14}C -ETU w jednorazowej dawce 100 mg/kg m.c., maksymalne stężenie 1,3-etylenotiomocznika w krwi matek zanotowano również po 2 h. Rozmieszczenie związku było równomierne zarówno w tkankach matek, jak i zarodków, z wyjątkiem gruczołu tarczycowego, w którym w ciągu 24 h po podaniu obserwowano gromadzenie się ^{14}C -ETU (cyt. za IARC 2001).

Badano wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm i wydalanie 1,3-etylenotiomocznika po podaniu związku na skórę świnkom morskim (wielkości dawki nie podano). Przez nieuszkodzoną skórę związek wchłaniał się powoli, natomiast szybko przez skórę uszkodzoną. Badanie znakowanego ^{14}C -ETU w tkankach i narządach wewnętrznych wykazało, że związek o dużych stężeniach gromadzi się w tarczycy. Większość wchłoniętego związku była wydalana w postaci niezmienionej z moczem (HSDB 2003).

Metabolizm

1,3-Etylenotiomocznik u ssaków jest metabolizowany do etylenodiaminy, etylenomocznika, ditlenku węgla i kwasu szczawiowego lub do pochodnych imidazolowych (EHC 1988; Pestycydy... 1994; IPCS 1988).

Po podaniu szczurom (samcom) rasy Sprague-Dawley znakowanego ^{14}C -ETU w dawce 4,4 mg/kg m.c. po 24 h w moczu zwierząt identyfikowano niezmieniony związek oraz następujące metabolity: imidazolin, etylenomocznik i 4-imidazolino-2-on. W analogicznym doświadczeniu stwierdzano w moczu kotów obecność: 1,3-etylenotiomocznika, etylenomocznika oraz *S*-metyloetylenotiomocznika. *S*-Metyloetylenotiomocznik zawierał 64% całkowitego znacznika w moczu. W doświadczeniach metabolizmu 1,3-etylenotiomocznika przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na izolowanej frakcji mikrosomalnej z wątroby szczurów i kotów również oznaczano etylenomocznik, imidazolin, a także inne niezidentyfikowane produkty. Gdy do frakcji mikrosomalnej z wątroby kotów dodano *S*-adenozylometioninę, to jako produkt metabolizmu izolowano *S*-metyloetylenotiomocznik (Iverson i in. 1980).

Kobayashi i in. (1982) w osoczu szczurów narażanych na 1,3-etylenotiomocznik (wielkości dawek nie podano) oznaczali 1-metylotiomocznik (cyt. za IARC 2001).

Decker i Doerge (1991) w badaniach na mikrosomalnej frakcji wątroby szczurów Sprague-Dawley wykazali, że w prawidłowych warunkach fizjologicznych metabolizm 1,3-etylenotiomocznika zachodzi przy udziale enzymów cytochromu P-450 i monooksygenaz typu flawinowego, a powstałe metabolity są sprzęgane z glutationem (cyt. za IARC 2001).

Według Kato i in. (1976) metabolity 1,3-etylenotiomocznika u szczurów powstają w wyniku fragmentacji pierścienia imidazolowego i dekarboksylacji czwartego i piątego atomu węgla (cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994).

Lewerenz i Plass (1984) wykazali różnice gatunkowe we wpływie związku na układ monooksygenaz u szczurów i myszy. U szczurów po podaniu 1,3-etylenotiomocznika stwierdzono inhibicję enzymów frakcji mikrosomalnej (cytochromu P-450, hydroksylazy anilinowej i *N*-demetylasy aminopirydynowej), podczas gdy u myszy wykazano ich stymulację (cyt. za IPCS 1988).

Według Autio i in. (1982) metabolizm 1,3-etylenotiomocznika u myszy zachodzi na drodze utleniania atomu siarki i powstawania sulfenianu 2-imidazolino-2-ylu. Związek ten oznaczono jako główny metabolit w moczu po podaniu myszom (samcom) szczepu NMRI znakowanego ^{14}C -ETU w dawce 67 mg/kg m.c. oraz izolowano go w badaniach *in vitro* w frakcji mikrosomalnej wątroby myszy (Savolainen, Pyysalo 1979, cyt. za IARC 2001).

Lyman, podając krowom ^{14}C -ETU w dawce 1 mg/kg paszy, wykrył w moczu niewielkie ilości niezmienionego 1,3-etylenotiomocznika oraz takie metabolity, jak: etylenomocznik, etylenodiaminę, kwas szczawiowy, glicynę i mocznik, a ponadto stwierdził obecność znacznika ^{14}C związanego z laktozą i białkami mleka (Lyman 1971, cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994).

Wydalenie

1,3-Etylenotiomocznik u ssaków jest wydalany przede wszystkim z moczem oraz w mniejszej ilości z kałem. Obserwowano też, że w następstwie podania znakowanego ^{14}C -ETU z wydechanym powietrzem jest wydalany ditlenek węgla zawierający znacznik ^{14}C (cyt. za EHC 1988; IMP 1994).

U ludzi 1,3-etylenotiomocznik może być wydalany w postaci niezmienionej. Przez 8 dni monitorowano wydalanie 1,3-etylenotiomocznika z moczem u ochotników, którym podawano dietę ze śladową ilością 1,3-etylenotiomocznika, z wyjątkiem wina, w którym stężenie 1,3-etylenotiomocznika wynosiło 8,8 $\mu\text{g/l}$. Średnio 48,3% 1,3-etylenotiomocznika pobranego z winem było wydalone z moczem w postaci niezmienionej (Apra i in. 1997, cyt. za

IARC 2001). U pracowników pracujących przy formowaniu mieszanek pestycydów i narażonych na 1,3-etylenotiomocznik o stężeniach w powietrzu wynoszących $0,0002 \div 0,0005 \text{ mg/m}^3$ stężenie związku w moczu wynosiło $4,4 \div 174,8 \text{ } \mu\text{g/g}$ kreatyniny (HSDB 2003). Według Savolainen i in. (cyt. za IARC 2001) u pracowników wykonujących opryski ziemniaków i szkólek sosnowych narażonych na 1,3-etylenotiomocznik o stężeniach w powietrzu wynoszących $0,014$ lub $0,06 \text{ mg/m}^3$ stężenie 1,3-etylenotiomocznika w moczu po 3 h od narażenia wynosiło odpowiednio $0,87$ lub $1,81 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. W innych badaniach u pracowników wykonujących opryski ziemniaków narażonych na 1,3-etylenotiomocznik o stężeniach $0,000004 \div 0,0033 \text{ mg/m}^3$ stężenie związku w moczu wynosiło od poniżej $0,2 \text{ } \mu\text{g/l}$ do $11,8 \text{ } \mu\text{g/l}$ (Kurtio i in. 1990, cyt. za IARC 2001).

Kato i in. (1976) oraz Rose i in. (1980) po podaniu szczurom dożołądkowo ^{14}C -ETU w dawce 100 mg/kg m.c. stwierdzili, że w ciągu 48 h $82 \div 99\%$ dawki zostało wydalone z moczem, a około 3% z kałem (cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994). Newsome (1974) oraz Ruddick i in. (1976) wykryli około 70% dawki 1,3-etylenotiomocznika w moczu i tylko 1% w kale szczurów (cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994). Porównywalne wyniki uzyskano w badaniach na myszach, natomiast u małp po 48 h 55% 1,3-etylenotiomocznika zostało wydalone z moczem i mniej niż $1,5\%$ z kałem (Allen i in. 1978, cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994).

Okres połowicznego zaniku 1,3-etylenotiomocznika i jego metabolitów w organizmie szczura wynosił $9 \div 10$ h, u myszy – 5 h, u małpy – około 28 h (Rose i in. 1980, cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994), natomiast u kotów – 3,5 h (Iverson i in. 1980).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

1,3-Etylenotiomocznik hamuje aktywność peroksydazy tarczycowej (TPO) – enzymu katalizującego syntezę hormonów tarczycy: trójjodotyroniny (T_3) i tyroksyny (T_4). Zmniejszenie stężenia hormonów, a zwłaszcza hormonu T_4 we krwi, stanowi sygnał dla przysadki powodujący wzmożone wytwarzanie TSH – hormonu stymulującego pracę tarczycy, w celu pobudzenia jej do produkcji T_4 . Stałe pobudzanie tarczycy powoduje proliferację komórek pęcherzykowych tarczycy, prowadząc do rozwoju procesu nowotworowego (Pestycydy... 1994; Ludwicki 1996).

W badaniach w warunkach in vitro narażano na 1,3-etylenotiomocznik komórki jajnika chomika chińskiego (CHO) z wbudowanym genem ludzkiej peroksydazy tarczycowej (TPO). Wykazano hamujący wpływ 1,3-etylenotiomocznika na aktywność oksydacyjną TPO związku o stężeniu wynoszącym $50 \text{ } \mu\text{mol/L}$. Natomiast zdolność jodowania była blokowana, gdy stężenie wynosiło $5 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (Marinovich i in. 1997, cyt. za IARC 2001). Również Doerge i Takazawa (1989) wykazali, że 1,3-etylenotiomocznik hamuje aktywność TPO (cyt. za IARC 2001).

Zmiany patologiczne tarczycy powodowane przez wzmożone działanie TSH mają początkowo charakter rozproszonej hiperplazji komórek nabłonka pęcherzykowego, później zaś hiperplazji guzkowatej i zmian o charakterze brodawek oraz torbieli. Długotrwała i silna hiperstymulacja tarczycy przez TSH prowadzi do rozwoju nowotworów gruczołu tarczycowego (Pestycydy... 1994).

Zmiany patologiczne tarczycy spowodowane narażeniem na 1,3-etylenotiomocznik mogą być odwracalne, a proces ten zależy od wielkości dawki i czasu narażenia na związek. Według doniesień Rose i in. (1980) skutki w postaci hiperplazji komórek tarczycy i zależnej od dawki supresji wydzielania hormonów T_3 i T_4 (przy jednoczesnym zwiększonym wydzielaniu TSH), które zostały spowodowane narażeniem szczurów od 2 do 12 tygodni na 1,3-etylenotiomocznik w dawkach odpowiadających $6,25 \div 31,25 \text{ mg/kg}$ m.c./dzień ($125 \div 625 \text{ mg}$

ETU/kg paszy), zanikły w ciągu 22 tygodni po zakończeniu narażenia (cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994).

W badaniach przeprowadzonych przez *Arnold* i in. (1983) takie skutki, jak obniżenie poziomu hormonów tarczycy w osoczu i wzrost względnej masy tarczycy okazały się odwracalne u szczurów Sprague Dawley otrzymujących przez 7 tygodni 1,3-etylenotiomocznik w dawkach odpowiadających: 3,75; 5 lub 7,5 mg/kg m.c./dzień (cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994; IPCS 1988).

Na podstawie wyników licznych badań wykazano, że szczury są bardziej wrażliwe na działanie 1,3-etylenotiomocznika na tarczycę niż inne gatunki zwierząt. Potwierdzono, na podstawie wyników badań propylotiouracylu, inhibitora tarczycy o podobnym do 1,3-etylenotiomocznika działaniu na ten gruczoł, że małpy wykazują znacznie mniejszą wrażliwość na działanie związku niż szczury. W badaniach *in vitro* wykazano, że aby nastąpiło hamowanie aktywności peroksydazy tarczycowej (TPO) u małpy, to stężenie inhibitora musi być 100 razy większe niż konieczne do wywołania takiego samego skutku w wypadku enzymu uzyskanego od szczurów (*Takayama* i in. 1986, cyt. za Pestycydy... 1994).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

1,3-Etylenotiomocznik może reagować z azotynami, tworząc wysoce reaktywne związki nitrozowe o działaniu mutagennym, rakotwórczym i teratogennym.

Po nitrozowaniu 1,3-etylenotiomocznika azotynem sodu w środowisku kwasowym stwierdzono 160-krotny wzrost liczby kolonii rewertantów *S. typhimurium* TA 1535 (*Shirasu* i in. 1977, cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994). Interakcyjne działanie mutagenne 1,3-etylenotiomocznika azotynów wykazano u myszy w testach na dominujące mutacje letalne (*Teramoto* i in. 1978, cyt. za EHC 1988; Pestycydy... 1994).

Zbadano interakcyjne działanie rakotwórcze 1,3-etylenotiomocznika i azotynów u zwierząt doświadczalnych. Myszom szczepu ICR (30 samic, 30 samców) w 5. tygodniu życia podawano z wodą destylowaną mieszaninę 1,3-etylenotiomocznika i azotynu sodu w następujących dawkach: 0/0 (grupa kontrolna); 100/0; 0/70; 25/17,5; 50/35 lub 100/70 mg/kg m.c./tydzień przez 10 tygodni. Po 18 miesiącach oceniano częstość i umiejscowienie występowania nowotworów. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 6. Stwierdzono znaczący ($p < 0,05$) wzrost częstości przypadków nowotworów płuc, przedłożądka i macicy w przypadku zwierząt otrzymujących mieszaninę 1,3-etylenotiomocznika z azotynem sodu w proporcjach 50/53 i 100/70 mg/kg m.c. Ponadto obserwowano statystycznie istotny wzrost przypadków występowania raka płuc (12/30) u samic otrzymujących mieszaninę 1,3-etylenotiomocznika z azotynem w dawce 25/17,5 mg/kg m.c./tydzień (*Yoshida* i in. 1993, cyt. za IARC 2001).

Tabela 6.

Częstość występowania nowotworów u myszy narażanych na mieszaninę 1,3-etylenotiomocznika z azotynem sodu (*Yoshida* i in. 1993, cyt. za IARC 2001).

Umiejscowienie nowotworu	Liczba zwierząt z nowotworami / liczba zwierząt badanych
--------------------------	--

	Samce			Samice		
	Dawka mieszanki ETU/ azotyn sodu, mg/kg m.c./tydzień			Dawka mieszanki ETU/azotyn sodu, mg/kg m.c./tydzień		
	0/0	50/35	100/70	0/0	50/35	100/70
Chłoniaki	3/30	8/30	13/30 ^a	6/30	12/30	19/30 ^a
Płuca – gruczolaki/ gruczolakoraki	9/30	22/30 ^a	25/30 ^a	3/30	16/30 ^a	21/30 ^a
Przedłożądek – brodawczaki łuskowate /raki	0/30	4/30	12/30 ^a	0/30	2/30	8/30 ^a
Gruczoł Harderiana – gruczolaki	3/30	2/30	9/30	0/30	3/30	7/30 ^a
Macica – gruczolakoraki				0/30	3/30	6/30 ^a

^a $p < 0,05$

Grupie 5-tygodniowych samic myszy szczepu ICR (90 zwierząt) podawano dożołądkowo w wodzie destylowanej raz w tygodniu przez ponad 6 miesięcy mieszaninę 100 mg/kg m.c. 1,3-etylenotiomocznika (czystość 95%) i 70 mg/kg m.c. azotynu sodu (czystość 98%). Grupa kontrolna (40 zwierząt) otrzymywała wodę destylowaną. Zwierzęta uśmiercano między 1. a 12. miesiącem badań. Po 10 ÷ 12 miesiącach obserwacji stwierdzono znaczący ($p < 0,05$) wzrost częstości przypadków występowania gruczolakoraków śluzówki macicy 17/40 oraz polipów zrębowych 23/40 w stosunku do zwierząt z grup kontrolnych (odpowiednio 0/13 i 2/13), (Yoshida i in. 1994, cyt. za IARC 2001).

Grupie 20 samic myszy szczepu ICR w wieku 1 miesiąca oraz 6 i 12 miesięcy podawano dożołądkowo w wodzie destylowanej raz w tygodniu przez ponad 6 miesięcy mieszaninę 100 mg/kg m.c. 1,3-etylenotiomocznika (czystość 95%) i 70 mg/kg m.c. azotynu sodu (czystość 98%). Odpowiednio dobrane wiekowo grupy kontrolne (po 10 zwierząt) otrzymywały wodę destylowaną. Po 3 miesiącach od zakończenia narażenia zwierzęta uśmiercano i oceniano zmiany w macicy. Częstość występowania gruczolakoraków śluzówki macicy u myszy: 1-, 6- i 12-miesięcznych otrzymujących mieszaninę wynosiła odpowiednio: 1/20; 8/20 i 4/20 w stosunku do odpowiednich zwierząt w grupach kontrolnych (0/10). Jednak tylko w grupie myszy 6-miesięcznych zmiany były istotne statystycznie ($p < 0,05$). Częstość występowania polipów zrębowych wynosiła 5/20 i 13/20 ($p < 0,05$) oraz 10/20 – odpowiednio u myszy: 1-, 6- i 12-miesięcznych w stosunku do zwierząt z grup kontrolnych (0/10, 1/10 i 2/10). Autorzy badań stwierdzili, że dorosłe myszy są bardziej wrażliwe na działanie 1,3-etylenotiomocznika niż myszy młode, a występowanie gruczolakoraków śluzówki macicy u starszych myszy jest indukowane przez *N*-nitrozoetylenotiomocznik – produkt reakcji 1,3-etylenotiomocznika i azotynu sodu (Yoshida i in. 1996, cyt. za IARC 2001).

Badano inicjację i promocję nowotworów macicy po podaniu 1,3-etylenotiomocznika i azotynu sodu samicom szczurów rasy Donryu, u których wykazano predyspozycję do zwiększonej częstości występowania przypadków gruczolakoraków śluzówki macicy (około 35% u 120-tygodniowych osobników), (Nagaoka i in. 1990, cyt. za IARC 2001).

Grupy liczące 21 ÷ 37 szczurów otrzymywały raz w tygodniu od 11. do 51. tygodnia życia:

- pojedyncze iniekcje domaciczne z glikolu polietylenowego, poprzedzone dożołądkowym podaniem glikolu polietylenowego z wodą destylowaną (grupa 1., kontrola nośnika)

- pojedyncze iniekcje domaciczne *N*-etylo-*N*-nitrozomocznika (ENU) w glikolu etylenowym w dawce 15 mg/kg m.c. (grupa 2.)
- pojedyncze iniekcje domaciczne z glikolu polietylenowego, poprzedzone dożoładkowym podaniem mieszaniny 80 mg/kg m.c. 1,3-etylenotiomocznika oraz 50 mg/kg m.c. azotynu sodu z wodą destylowaną (grupa 3.)
- pojedyncze iniekcje domaciczne 1,3-etylenotiomocznika w dawce 15 mg/kg m.c. poprzedzone dożoładkowym podaniem mieszaniny 80 mg/kg m.c. 1,3-etylenotiomocznika i 50 mg/kg m.c. azotynu sodu z wodą destylowaną (grupa 4.).

Na podstawie przeprowadzonych w 52. tygodniu życia badań histopatologicznych stwierdzono następującą częstość występowania gruczolakoraków śluzówki macicy w badanych grupach: 0/21, 6/21 ($p < 0,01$, znacząco różne z grupą 1.) oraz 4/31 i 21/37 ($p < 0,001$, znacząco różne z grupą 1. i 3.). Autorzy stwierdzili, że jednoczesne podawanie 1,3-etylenotiomocznika i azotynu sodu wpływało na promocję gruczolakoraków śluzówki macicy inicjowanej przez 1,3-etylenotiomocznik (Nishiyama i in. 1998, cyt. za IARC 2001).

Badano działanie teratogenne po łącznym narażeniu na 1,3-etylenotiomocznik i azotyn sodu. Myszom szczepu SLC-ICR podawano dożoładkowo za pomocą zgłębnika w 6., 8., 10. i 12. dniu ciąży oddzielnie 1,3-etylenotiomocznik w dawce 400 mg/kg m.c. lub 1,3-etylenotiomocznik w wymienionej dawce oraz azotyn sodu w dawce 200 mg/kg m.c. Płody oceniano w 18. dniu ciąży. Po podaniu samego 1,3-etylenotiomocznika nie obserwowano u zwierząt żadnych zmian teratogennych, jak również po podaniu azotynu sodu po 2 h od podania 1,3-etylenotiomocznika. Działanie teratogenne stwierdzono natomiast po jednoczesnym podaniu obu związków. Podawanie mieszaniny w 6. dniu ciąży najczęściej powodowało obumieranie zarodków i opóźnienie ich rozwoju, natomiast zniekształcenia (podobne do obserwowanych u szczurów) występowały po jednoczesnym podaniu obu związków w 6., 8. lub 10. dniu ciąży. Podanie mieszaniny w 12. dniu ciąży nie wywoływało żadnych niekorzystnych zmian rozwojowych. Autorzy uważają, że 1,3-etylenotiomocznik w kwaśnym środowisku żołądka może reagować z azotynami, tworząc reaktywne związki nitrozowe odpowiedzialne za jego szkodliwe działanie (Teramoto i in. 1980).

Na podstawie wyników przedstawionych badań stwierdzono, że szkodliwe działanie 1,3-etylenotiomocznika może być związane z jednoczesnym narażeniem na azotyny.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Główną drogą narażenia na 1,3-etylenotiomocznik w warunkach pracy zawodowej jest układ oddechowy, choć związek może również wchłaniać się przez skórę.

W piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących objawów ostrych i przewlekłych zatruc 1,3-etylenotiomocznikiem u ludzi, zarówno po podaniu dożoładkowym, jak i po narażeniu inhalacyjnym czy przez skórę. Tylko w jednym doniesieniu stwierdzono, u pracowników zatrudnionych przez 10 lat przy sporządzaniu mieszanki w zakładach produkujących 1,3-etylenotiomocznik – istotnie obniżone (o około 20%) stężenia hormonu T_4 we krwi w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej narażonymi na związek o stężeniach $0,01 \div 0,33 \text{ mg/m}^3$. U pracowników nie stwierdzono istotnego wpływu narażenia na poziom TSH i stężenie tyreoglobuliny (Smith 1984).

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych charakteryzujących zależność efektu toksycznego od wielkości stężenia związku w powietrzu u zwierząt doświadczalnych. Nie wiele jest również danych dotyczących objawów ostrej toksyczności związku.

W warunkach powtarzanego i przewlekłego narażenia na 1,3-etylenotiomocznik skutkami krytycznymi u zwierząt są zmiany w tarczycy i w wątrobie. Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia zwierząt doświadczalnych na 1,3-etylenotiomocznik przedstawiono w tabeli 2. i 3. Z zamieszczonych danych wynika, że szczur jest gatunkiem szczególnie wrażliwym na działanie toksyczne związku.

Po przewlekłym podawaniu 1,3-etylenotiomocznika z paszą obserwowano zmiany zależne od poziomu dawkowania, począwszy od takich objawów narażenia, jak: spadek masy ciała, supresja wydzielania T_3 i T_4 przy zwiększonym wydzielaniu TSH oraz zwiększenie względnej masy tarczycy. W badaniach histopatologicznych wykazywano zmiany mające początkowo charakter rozproszonej, a wraz ze wzrostem dawki – nasilonej hiperplazji komórek nabłonka pęcherzykowego prowadzącej do powstawania gruczolaków tarczycy. Długotrwałe narażenie na duże dawki 1,3-etylenotiomocznika prowadziło do rozwoju raków gruczołu tarczycowego. Wyniki dwuletnich badań przeprowadzonych na szczurach wskazują, że dawkę 0,25 mg/kg m.c./dzień można uznać za najmniejszą dawką powodującą szkodliwe skutki w postaci rozproszonej hiperplazji komórek tarczycy (wartość LOAEL).

W badaniach embriotoksycznego i teratogennego działania 1,3-etylenotiomocznika wykazano zależny od poziomu dawkowania i okresu ciąży wpływ związku na powstawanie wad rozwojowych u płodów. Dawkę 5 mg/kg m.c./dzień można przyjąć za dawkę, która nie spowoduje wystąpienia wad rozwojowych u płodów szczurów (wartość NOEL).

1,3-Etylenotiomocznik nie wykazał działania genotoksycznego w odpowiednich testach na bakteriach i komórkach ssaków w warunkach *in vitro* oraz u myszy i szczurów w warunkach *in vivo*.

W badaniach działania rakotwórczego 1,3-etylenotiomocznik powodował u myszy nowotwory komórek pęcherzykowych tarczycy oraz nowotwory wątroby i przysadki mózgowej, natomiast u szczurów – gruczolaki i raki komórek pęcherzykowych tarczycy.

Eksperti IARC zaliczyli w 2001 r. 1,3-etylenotiomocznik, na podstawie istniejących danych toksykologicznych, do grupy 3., argumentując, że nie ma wystarczających dowodów rakotwórczego działania związku na ludzi i zwierzęta doświadczalne. Nowotwory wykryte u zwierząt doświadczalnych powstają bowiem na drodze niegenotoksycznego mechanizmu i wynikają z działania zaburzającego homeostazę hormonów tarczycy i polegającego na selektywnym hamowaniu peroksydazy tarczycowej (TPO) przez 1,3-etylenotiomocznik. Dlatego też jest mało prawdopodobne występowanie nowotworów tarczycy u ludzi narażanych na 1,3-etylenotiomocznik o stężeniach, które nie zakłócają homeostazy hormonów tarczycy. Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono również, że gryzonie są bardziej wrażliwe na powstawanie nowotworów tarczycy niż ludzie.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce nie ustalono dotąd wartości NDS dla 1,3-etylenotiomocznika. W światowych wykazach wartości normatywów higienicznych dla tego związku istnieją tylko w Finlandii i wynoszą: wartość TWA – 0,1 mg/m³ oraz wartość STEL – 0,6 mg/m³.

W NIOSH zaliczono 1,3-etylenotiomocznik do związków o potencjalnym działaniu rakotwórczym i zalecono stosowanie związku o możliwie najmniejszym stężeniu (LFC) bez wyznaczenia wartości normatywów higienicznych. Podobnie nie wyznaczono wartości normatywów higienicznych w Niemczech (grupa 3B) i Japonii (2B), uznając 1,3-etylenotiomocznik za związek podejrzany o działanie rakotwórcze (ACGIH 2004).

NIOSH zalecił również stosowanie 1,3-etylenotiomocznika w postaci zamkniętej w polimerowych granulatach.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

W dostępnym piśmiennictwie toksykologicznym nie ma udokumentowanych danych z przemysłu o przypadkach ostrych i przewlekłych zatruc 1,3-etylenotiomocznikiem u ludzi. Nie znaleziono również wyników badań działania toksycznego 1,3-etylenotiomocznika w warunkach przewlekłego narażenia inhalacyjnego zwierząt.

Na podstawie wyników badań, w których związek podawano zwierzętom z paszą, stwierdzono, że tarczycą jest narządem krytycznym działania 1,3-etylenotiomocznika u zwierząt doświadczalnych.

Za podstawę obliczenia wartości NDS 1,3-etylenotiomocznika przyjęto wyniki 10-letnich badań przeprowadzonych przez *Smitha* (1984), w których u pracowników narażonych na 1,3-etylenotiomocznik o średnich stężeniach w powietrzu wynoszących około 0,2 mg/m³ stwierdzono jedynie zmniejszenie stężenia tyroksyny (T₄) oraz niewystępowanie zmian w stężeniach tyreoglobuliny i TSH – hormonu stymulującego pracę tarczycy. Stężenie 0,2 mg/m³ 1,3-etylenotiomocznika uznano za wartość NOAEL (gdyż nie obserwowano zaburzeń na drodze przysadka-tarczycy).

Do wyznaczenia wartości NDS 1,3-etylenotiomocznika przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- *A* = 2, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi
- *B* = 1, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi
- *C* = 1, współczynnik związany z przejściem z badań toksyczności podprzewlekłych do długoterminowych
- *D* = 1, współczynnik związany z zastosowaniem wartości NOAEL
- *E* = 1, współczynnik modyfikacyjny.

Po podstawieniu wartości do wzoru otrzymujemy wartość NDS 1,3-etylenotiomocznika:

$$\text{NDS} = \frac{0,2 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = 0,1 \text{ mg/m}^3.$$

Nie znaleziono podstaw do ustalania wartości NDSch i DSB 1,3-etylenotiomocznika.

Wyniki badań na zwierzętach upoważniają do zaliczenia 1,3-etylenotiomocznika do związków mających działanie embriotoksyczne i teratogenne, proponuje się zatem oznakowanie związku literami „Ft”, które oznaczają substancję działającą toksycznie na płód.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na tarczycę.
Badania pomocnicze w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na tarczycę.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań badanie hormonów tarczycy (T3, T4 i TSH).
Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na tarczycę.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań badanie hormonów tarczycy (T3, T4 i TSH).

Układy (narządy) krytyczne

Tarczyca.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby tarczycy oraz ciąża.

U w a g a

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

Ze względu na toksyczne działanie na płód 1,3-etylenotiomocznika wzbronione jest zatrudnianie kobiet w ciąży w narażeniu na ten związek.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2004) [Baza danych].

Autio K., von Wright A., Pyysalo H. (1982) The effect of oxidation of the sulfur atom on the mutagenicity of ethylenethiourea. *Mutat. Res.* 106, 27-31.

CESARS, Chemical Evaluation Search and Retrieval System (May 2003) Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Issue 2003-2.

Chernoff N. i in. (1979) Perinatal toxicity of maneb, ethylene thiourea, and ethylenebisisothiocyanate sulfide in rodents. *J. Toxicol. Environ Health.* 5, 821-834.

Daston G.P. i in. (1987) In vitro teratogenicity of ethylenethiourea in the rat. *Teratology* 35, 239-245.

Daston G.P. i in. (1989) Difference in teratogenic potency of ethylenethiourea in rat and mice: relative contribution of embryonic and maternal factors. *Teratology* 40,555-566.

EHC, Environmental Health Criteria (1988) Environmental Health Criteria 78 – Dithiocarbamate pesticides, ethylenethiourea and propylenethiourea: a general introduction. Geneva, IPCS/WHO [cyt. za IPCS 1988].

Genium's Handbook of safety, health, and environmental data for common hazardous substances (1999) Vol. 1. New York, Genium Publishing Corporation 1602.

Graham S.L. i in. (1975) Effect of prolonged ethylenethiourea ingestion on thyroid of the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 13, 493-499.

HSDB, Hazardous Substance Data Bank (May 2003) Issue 2003-2 [baza danych].

IARC (2001) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 79. Some thyrotropic agents. Ethylenethiourea. Lyon, WHO/IARC 659-701.

Innes J.R.M. i in. (1969) Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J. Natl. Cancer Inst.* 42, 1101-1114.

IPCS INCHEM (1988) [baza danych: www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmona/v88pr05.htm]

Iwase T. (1989) Teratogenicity study of ethylenethiourea with cultured rat embryos. *Teratology* 40, 661.

Iverson F., Khera K.S., Hierlihy S.L. (1980) In vivo and in vitro metabolism of ethylenethiourea in the rat and the cat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 52, 16-21.

Khera K.S. (1973) Ethylenethiourea: teratogenicity study in rats and rabbits. *Teratology* 7, 243-252.

Khera K.S. (1989) Ethylenethiourea induced hydrocephalus in vivo and in vitro with a note on the use of a constant gaseous atmosphere for rat embryo cultures. *Teratology* 39, 277-285.

Khera K.S., Tryphonas L. (1977) Ethylenethiourea induced hydrocephalus: pre- and postnatal pathogenesis in offspring from rats given a single oral dose during pregnancy. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 42, 85-97.

Kozieł E. i in. (2003) Identyfikacja i ocena zagrożeń czynnikami niebezpiecznymi i szkodliwymi na stanowiskach pracy w zakładach przemysłu gumowego oraz opracowanie zaleceń do profilaktyki. Sprawozdanie CIOP-PIB. Warszawa, CIOP-PIB I-3.01 [niepublikowane].

Kurttio P. i in. (1991) Urinary excretion of ethylenethiourea and kidney morphology in rats after continuous oral exposure to nabam or ethylenethiourea. *Arch. Toxicol.* 65, 381-385.

Kurttio P. i in. (1986) Ethylenethiourea and nabam induced alternations of function and morphology of thyroid gland in rats. *Arch. Toxicol. Suppl.* Vol. 9, 339-344.

Lewerenz H.J., Bleyl D.W.R. (1980) Postnatal effects of oral administration of ethylenethiourea to rats during late pregnancy. *Arch. Toxicol. Suppl.* 4, 292-295.

Ludwicki J.K. (1996) Siła przewidywania działania kancerogennego na podstawie oceny działania genotoksycznego i budowy chemiczne. *Medycyna Pracy XLVII* (5), (supl. 6), 84-91.

- Mizuno H.* i in. (1989) The study of potency of rat whole embryo culture for teratogens. *Teratology* 40, 683.
- Nakaura S.* i in. (1989) In vitro teratogenicity testing using the rat embryo culture system: effects of ethylenethiourea on rat embryonic development in vitro and in vivo. *Teratology* 40, 684.
- NTP, National Toxicology Program (2002) The immunotoxicity of ethylene thiourea (CAS: 96-45-7). Contact hypersensitivity studies in female B6C3F1 Mice. NTP Study No: IMM90009 [baza danych: <http://ntp-db.niehs.nih.gov/>].
- NTP, National Toxicology Program (1992) Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene thiourea (CAS:96-45-7) in F344 rats and B6C3f1 mice (feed studies), (NTP Technical Report 388) [baza danych (2002): <http://ntp-db.niehs.nih.gov/>].
- Pestycydy ditiokarbaminianowe, etylenotiomocznik i propylenotiomocznik. Wprowadzenie ogólne (1994) Kryteria Zdrowotne Środowiska. T. 78. Łódź, IMP 125.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 199, poz. 1948.
- RTECS (May 2003) National Institute for Occupational Safety and Health. Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Issue 2003-2
- Sax's Dangerous properties of industrial materials (2000) [Red.] N.J. Sax, R.J. Lewis. 10th ed., vol.3. New York, Van Nostrand Reinhold 2077.
- Smith D.M.* (1984) Ethylene thiourea: thyroid function in two groups of exposed workers. *Br. J. Ind. Med.* 41 (3), 362-366.
- Teramoto S., Saito R., Shirasu Y.* (1980) Teratogenic effects of combined administration of ethylenethiourea and nitrite in mice. *Teratology* 21, 71-78.
- Tsuchiya T.* i in. (1991) Comparative studies of embryotoxic action of ethylenethiourea in rat whole embryo and embryonic cell culture. *Teratology* 43, 319-324.
- Ulland B.M.* (1972) Thyroid cancer in rats from ethylene thiourea intake. *J. Natl. Cancer Inst.* 49, 583-584.

LIDIA ZAPÓR

1,3-Ethylenethiourea

A b s t r a c t

1,3-Ethylenethiourea (ETU) is used primarily as an accelerator for vulcanising polychloroprene and polyacrylate rubbers. Occupational exposure to 1,3-ethylenethiourea occurs also in the chemical industry where it is used as an intermediate in dyes, synthetic resins and pharmaceuticals synthesis. It is also a metabolic degradation product and an impurity in ethylenebisdithiocarbamate fungicides, and field workers may be exposed to 1,3-ethylenethiourea while applying these fungicides.

The primary routes of potential human exposure to 1,3-ethylenethiourea are inhalation, ingestion and dermal contact. The principal toxic effects of 1,3-ethylenethiourea in humans involve the thyroid gland.

1,3-Ethylenethiourea is a harmful substance in laboratory animals in acute toxicity testing. In chronic toxicity it exerts harmful action on thyroid glands and the liver. 1,3-Ethylenethiourea did not show genotoxicity in many experimental studies.

In carcinogenicity testing this compound induced thyroid follicular cell carcinoma in rats of both sexes, and thyroid follicular cell neoplasms, hepatocellular neoplasms, and adenomas of the parts distalis of the pituitary gland in both sexes of mice. There are no data on carcinogenicity in humans.

1,3-Ethylenethiourea exerts embryotoxic, fetotoxic and teratogenic effects in animals.

The MAC (TWA) value has been calculated at 0.1 mg/m³ on the basis of the results of human exposed to 1,3-ethylenethiourea. In workers exposed to 1,3-ethylenethiourea in 0.2 mg/m³ concentrations for 10 years, significant serum levels of thyroxine (T₄), but no changes in the level of thyroid-stimulating hormone was observed. The concentration 0.2 mg/m³ is considered as NOAEL. No STEL value has been established.

With regard to fetotoxic effects of 1,3-ethylenethiourea in laboratory animals an “Ft” notation is considered appropriate.