

dr PAWEŁ STRUCIŃSKI
Państwowy Zakład Higieny –
Instytut Naukowo-Badawczy
00-791 Warszawa
ul. Chocimska 24

3-Amino-1,2,4-triazol

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,15 mg/m³
NDSch: –
NDSP: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18.10.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.12.2002

Słowa kluczowe: 3-amino-1,2,4-triazol, amitrol, narażenie zawodowe, inhibicja peroksydazy tarczycowej, działanie wolotwórcze, przerost tarczycy, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS).

Key words: 3-amino-1,2,4-triazole, amitrole, occupational exposure, inhibition of thyroid peroxidase, goitrogenic activity, hypertrophy of thyroid gland, maximum admissible concentration (occupational exposure level).

3-Amino-1,2,4-triazol (amitrol) jest nieselektywnym, systemicznym herbicydem i regulatorem wzrostu roślin o szerokim spektrum działania stosowanym w zwalczaniu chwastów jednoliściennych i dwuliściennych, zarówno jednorocznych, jak i bylin, na takich obszarach nieużywanym rolniczo, jak: nieużytki, okolice linii kolejowych, tereny przemysłowe i rowy melioracyjne. Ponadto jest stosowany po zbiorach i/lub przed siewem (bądź sadzeniem) wielu upraw, m.in.: kukurydzy, rzepaku, ziemniaków czy pszenicy, a także w sadach owocowych, winnicach i uprawach roślin ozdobnych. Związek ten nie jest obecnie ani produkowany, ani konfekcjonowany w Polsce.

Amitrol jest klasycznym przedstawicielem grupy zanieczyszczeń chemicznych zdolnych do zaburzania homeostazy układu hormonalnego. Podstawowy mechanizm działania amitrolu polega na selektywnym blokowaniu peroksydazy tarczycowej – kluczowego enzymu w cyklu reakcji biosyntezy trójiodotyroniny i tyroksyny u organizmów wyższych. Niedobór hormonów tarczycy wywołuje wzmożone wydzielanie przez podwzgórze tyreoliberyny (TRH), która z kolei działa na przedni płat przysadki i stymuluje ją do produkcji hormonu tyreotropowe-

* Zaproponowana wartość NDS 3-amino-1,2,4-triazolu została przekazana ministrowi gospodarki i pracy celem wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

go (TSH). Ten z kolei wywołuje zwiększenie tempa podziału komórek tarczycy i unaczynienia gruczołu oraz pobudza go do wzmożonej biosyntezy trójiodotyroniny i tyroksyny. Przy zablokowanym szlaku biosyntezy hormonów tarczycy dochodzi do jej nadmiernego wzrostu.

Doniesienia na temat toksyczności ostrej amitrolu w przypadku człowieka w dostępnym piśmiennictwie są nieliczne. Opisywany jest przypadek samobójczej próby 39-letniej kobiety, która spożyła preparat zawierający amitrol i diuron w dawce równoważnej 20 mg amitrolu/kg m.c., co nie wywołało u niej żadnych objawów zatrucia. Nieliczne dane wskazują na wywoływanie przez amitrol podrażnienia i zmian uczuleniowych na skórze. Badania kilku pracowników narażonych zawodowo na działanie amitrolu nie wykazały toksycznego oddziaływania związku na tarczycę. W retrospektywnych badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w Szwecji w latach 70. i obejmujących okres od 1957 r. nie wykazano związku między narażeniem na amitrol a zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia chorób nowotworowych, w tym raka tarczycy.

Amitrol jest związkiem wykazującym niewielką toksyczność ostrą w stosunku do różnych gatunków zwierząt. Wartości LD_{50} po podaniu *per os* sięgają 25 000 mg/kg m.c. u gryzoni, natomiast w przypadku narażenia drogą dermalną wynoszą do 15 000 mg/kg m.c. u gryzoni i powyżej 10 000 mg/kg m.c. u królików.

Do najwyraźniejszych skutków podprzewlekłego i przewlekłego narażenia zwierząt laboratoryjnych (zwłaszcza szczurów) na amitrol jest powstawanie przerostu tarczycy (wola), a mikroskopowo – zmniejszenie komórek pęcherzykowych tarczycy i znaczne zmniejszenie zawartości w nich koloidu. Na podstawie 11- i 13-tygodniowych badań na szczurach, podczas których obserwowano zmiany funkcji narządu krytycznego, tj. tarczycy, wyznaczono poziom dawkowania równy 0,5 mg amitrolu/kg paszy, który nie wywołuje u zwierząt żadnych zmian w funkcjonowaniu gruczołu. Wartość ta pozwala na oszacowanie wartości NOAEL amitrolu na poziomie około 0,04 mg/kg m.c.

Ogromna większość danych wskazuje, że amitrol badany w szerokim zakresie dawek nie wykazuje działania mutagennego. Działanie rakotwórcze amitrolu dotyczy przede wszystkim wywoływania zmian nowotworowych u zwierząt, przede wszystkim u gryzoni, w obrębie tarczycy, a także przysadki mózgowej. Zmiany te są wynikiem wzmożonej, wskutek działania amitrolu, proliferacji komórek pęcherzykowych tarczycy i w konsekwencji zwiększenia ryzyka wystąpienia spontanicznej mutacji i następnie jej utrwalenia. W 2001 r. IARC przeklasyfikowała amitrol z grupy 2B do grupy 3. Omawiana substancja działa fetotoksycznie jedynie w dużych dawkach. Otrzymane wyniki badań na zwierzętach nie upoważniają jednak do zaliczenia amitrolu do związków teratogennych czy mających wpływ na rozrodczość.

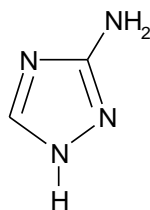
Amitrol łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga największe stężenie w tkankach i narządach w ciągu kilku godzin po podaniu. Większość substancji jest wydalana z moczem w ciągu pierwszych 24 ÷ 48 h w formie niezmienionej, a tylko niewielka część jest przekształcana do 2 ÷ 3 metabolitów, również wydalanych z moczem.

Proponowaną wartość NDS równą 0,15 mg/m³ obliczono na podstawie wartości NOAEL wyznaczonej w 11-tygodniowych badaniach na szczurach, którą przeliczono na równoważne dla człowieka stężenie tego związku w powietrzu, a następnie podzielono przez odpowiednie współczynniki niepewności.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (HSDB 2001; IUCLID 2000; IPCS 1994; NIOSH 1995; RTECS 2001; The e-pesticide...2000; WHO/FAO 1994):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna (IUPAC)

1H-[1,2,4]-triazol-3-iloamina

– numer CAS	61-82-5
– numer EEC Index	613-011-00-6
– numer RTECS	XZ3850000
– numer CIPAC	90
– numer EINECS	200-521-5
– synonimy i wybrane nazwy handlowe:	1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-amina (CAS), 3-amino-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol, 3-amino-1,2,4-triazol, 2-amino-1,3,4-triazol, 2-aminotriazol, 3-amino-s-triazol, 3AT, AT, ATA, Amerol, Aminotriazole, Amitril, Amitrole (ISO, EINECS), Amitrol, Azaplant, Azolan, Cytrol, Destructol, Emisol, Fenamine, Ramizol, Simazol, Triazolamina, Vorox, Weedazin, Weedazol, Weedex i Weedkiller 90.

Właściwości fizykochemiczne (FAO/WHO 1999; IARC 2001; IPCS 1994; NIOSH 1995; Patty`s... 2001; The e-pesticide...2000; WHO/FAO 1994):

– postać	białe (bezbarwne) kryształy
– zapach	substancja bezwonna
– masa cząsteczkowa	84,08
– temperatura topnienia	156 ÷ 159 °C
– temperatura wrzenia	200 °C
– prężność pary	$3,3 \cdot 10^{-5} \div 5,8 \cdot 10^{-5}$ Pa (w temp. 20 °C)
– gęstość (woda = 1)	$\rho = 1,138$
– stężenie pary nasyconej	brak danych
– współczynnik podziału oktanol/woda log	$K_{O/W} = -0,969$ (w temp. 23 °C, pH = 7)
– temperatura zapłonu	substancja niepalna
– stabilność:	substancja dość stabilna w roztworach obojętnych, kwaśnych i zasadowych (nie hydrolizuje); ulega rozpadowi pod wpływem promieniowania UV
– rozpuszczalność:	substancja dobrze rozpuszczalna w wodzie (pH = 7, 280 g/l w temp. 25 °C, 530 g/l w temp. 53 °C, 816 g/l w temp. 100 °C) i metanolu (133 ÷ 160 g/l w temp. 20 °C), etanolu (260 g/kg w temp. 75 °C); umiarkowanie rozpuszczalna w izopropanolu (27 g/l w temp. 20 °C), chlorku metylenu, acetonitrylu, chloroformie; słabo rozpuszczalna w acetonie (3 g/l w temp. 20 °C), octanie etylu (1 g/l w temp. 20 °C); praktycznie nierozpuszczalna w eterze dietylowym, 1,2-dichloroetanie, n-heptanie, n-heksanie, <i>p</i> -ksylenie i toluenie
– inne właściwości:	silny środek chelatujący, działa korodująco na żelazo, glin i miedź oraz stopy miedzi
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm = 3,43 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,29 ppm.

Klasyfikacja i oznakowanie (wg rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 199, poz. 1948): numer indeksowy: 613-011-00-6; klasyfikacja sub-

stancji: rakotw. kat. 3; R40; Xn; R48/22; N; R51-53. Repro. Kat. 3; R63; Xn; R48/22; N; R51-53 (dyrektywa 2004/73/WE z dnia 29 kwietnia 2004 r., 29. poprawka dyrektywy 67/548/EWG. Przepisy zawarte w tej dyrektywie będą implementowane do prawa poszczególnych państw członkowskich UE do dnia 31 października 2005 r.). Podane symbole oznaczają: R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego; R63 – możliwe ryzyko szkodliwego działania na dziecko w łonie matki; R48/22 – działa szkodliwie po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia; R51/53 – działa toksycznie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym; Xn – substancja szkodliwa; N – substancja niebezpieczna dla środowiska.

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe (ACGIH 2000; CEC 2001; EHC 1994; EXTOWNET 1996; Handbook... 1991; HSDB 2001; IARC 1986; IARC 2001; IPCS 1994; Patty's... 2001; The e-pesticide... 2000)

Amitrol jest nieselektywnym, systemicznym herbicydem i regulatorem wzrostu roślin o szerokim spektrum działania stosowanym w zwalczaniu chwastów jednoliściennych i dwuliściennych, zarówno jednorocznych, jak i bylin, na takich obszarach nieużywanym rolniczo, jak: nieużytki, okolice linii kolejowych, tereny przemysłowe i rowy melioracyjne. Ponadto jest stosowany po zbiorach i/lub przed siewem (bądź sadzeniem) wielu upraw, m.in.: kukurydzy, rzepaku, ziemniaków czy pszenicy, a także w sadach owocowych, winnicach i uprawach roślin ozdobnych. Dodatek tiocyjanku amonu znacznie zwiększa aktywność chwastobójczą preparatów zawierających amitrol. Mechanizm działania amitrolu pobieranego z gleby przez korzenie polega na wywołaniu chlorozy w wyniku zaburzenia w liściach wielu reakcji biochemicznych prowadzących do zahamowania syntezy chlorofilu i karotenoidów. Jest on również wykorzystywany jako odczynnik fotograficzny.

Synteza amitrolu polega na kondensacji kwasu mrówkowego z węglanem aminoguanidyny w atmosferze obojętnego rozpuszczalnika w temperaturze 100 ÷ 120 °C, a następnie jego rekrytalizacji z metanolu. Pierwsza synteza amitrolu miała miejsce w 1898 r., a warunki syntezy na skalę przemysłową opracowano w 1946 r. i opatentowano w 1954 r. Według IARC (2001) w 2000 r. amitrol był produkowany w Chinach, Francji, Japonii, Armenii, Belgii, Kanadzie, Indiach, Szwajcarii i USA. Natomiast dane HSDB (2001) wskazują, że w Stanach Zjednoczonych herbicyd ten nie jest produkowany i wykorzystywany. Jego roczną produkcję w Europie ocenia się na 1900 t. Ostatnio w państwach Unii Europejskiej zalecono, wszędzie tam, gdzie jest to możliwe, ograniczenie bądź wycofanie z użycia środków ochrony roślin zawierających w swoim składzie m.in. amitrol (CD 2001).

Narażenie zawodowe na amitrol dotyczy osób zatrudnionych przy jego produkcji, formulacji, konfekcjonowaniu oraz stosowaniu podczas zabiegów agrochemicznych.

Związek ten nie jest obecnie produkowany ani konfekcjonowany w Polsce.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie są nieliczne doniesienia na temat przypadków wystąpienia ostrego zatrucia amitrolem u ludzi.

Powszechnie cytowany jest przypadek celowego spożycia przez 39-letnią kobietę preparatu Ustinex PA[®] zawierającego amitrol i diuron w dawce równoważnej 20 mg amitrolu/kg m.c., co nie wywołało wystąpienia żadnych objawów zatrucia (*Geldmacher-von Malinckrodt, Schmidt 1970*).

W teście skórnym płatkowym przeprowadzonym z udziałem ochotników wykazano, że amitrol nie działał drażniąco po narażeniu przez 4 do 8 h. Po 24 h u trzech z sześciu uczestników badania wystąpiły objawy lekkiego podrażnienia skóry (EHC 1994).

Wyniki badań pięciu mężczyzn wykonujących przez 10 dni roboczych zabiegi agrochemiczne preparatem zawierającym około 500 mg amitrolu/100 l wody nie wykazały wystąpienia w różnym czasie po ustąpieniu narażenia statystycznie istotnych zmian w zakresie wielkości i funkcji tarczycy (poziom TSH, T₃ i T₄). Oszacowane narażenie drogą dermalną wynosiło około 340 mg/dzień (EHC 1994; IARC 2001).

English i in. (1986) opisali przypadek 41-letniego mężczyzny zatrudnionego przy zwalczaniu chwastów, uskarżającego się od 6 miesięcy na zapalenie skóry w obrębie twarzy, rąk, ud, pleców i stóp. W teście skórnym płatkowym z 1-procentowym roztworem amitrolu po dwóch i czterech dniach wykazano silną pozytywną reakcję pęcherzykową na ten herbicyd, dowodząc, że był on przyczyną reakcji alergicznej.

W 1992 r. *Balkisson* i in. opisali pierwszy przypadek poważnego pęcherzykowego uszkodzenia płuca u 74-letniego mężczyzny opryskującego trawnik preparatem zawierającym amitrol bez stosowania jakichkolwiek środków ochronnych. Po 8 h rozwinął się u niego suchy, męczący kaszel, a po 3 dniach jego stan pogorszył się na tyle, że został hospitalizowany. Prześwietlenie wykazało rozległe nacieki w niemal całym lewym płucu. Plamiste, mniej wyraźne nacieki były widoczne również w prawym płucu. Tomografia komputerowa potwierdziła powyższą diagnozę i dodatkowo wykazała obecność płynu w obydwu jamach opłucnowych. Objawy cofnęły się dopiero po zastosowaniu dużych dawek kortykosterydów.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Z niepublikowanych raportów firmy Bayer AG, cytowanych przez EHC (1994) oraz IARC (2001) wynika, że corocznie wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji i konfekcjonowaniu amitrolu zgłaszano od jednego do dwóch przypadków zapalenia skóry o łagodnym przebiegu. Ponadto badano funkcje tarczycy u pięciu pracowników zatrudnionych przez okres od 3 do 16 lat przy produkcji i konfekcjonowaniu amitrolu. Scyntygramy gruczołu oraz poziomy trójiodotyroniny (T₃) i tyroksyny (T₄) nie wykazały istnienia jakichkolwiek cech dysfunkcji tarczycy.

Badania epidemiologiczne

W Szwecji przeprowadzono retrospektywne (1957-1972) badania epidemiologiczne obejmujące kohortę 348 mężczyzn zatrudnionych na kolei i zajmujących się zwalczaniem chwastów w otoczeniu torów kolejowych. Czas trwania narażenia na działanie różnych grup herbicydów (m.in. amitrolu i fenoksykwasów) oszacowano na więcej niż 45 dni w roku (*Axelson, Sundell* 1974). W badaniach tych oceniano w badanej kohorcie liczbę zgonów ogółem i liczbę zgonów wywołanych przez nowotwory złośliwe, jak również zachorowalność na nowotwory w stosunku do tzw. wartości oczekiwanych. Stwierdzono, że narażenie na amitrol było związane z nieco zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością na choroby nowotworowe. Jednakże, jak przyznają sami autorzy, wartość uzyskanych wyników pomniejsza fakt, że część populacji osób narażonych na amitrol miała jednocześnie kontakt z innymi herbicydami – diuronem i monuronem.

Kilka lat później badania szwedzkie zostały uzupełnione o dane do 1978 r. (*Axelson* i in. 1980). Wykazano w nich, że liczba przypadków chorób nowotworowych i zgonów będących ich skutkiem wśród tej samej kohorty pracowników narażonych na amitrol nie różniła się istotnie od wartości oczekiwanej. Nowotwory odnotowane w tej grupie pracowników miały ponadto zróżnicowaną lokalizację i charakter, jednak nie stwierdzono żadnego zachorowania na raka tarczycy czy wątroby.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

W tabeli 1. przedstawiono dane dotyczące wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych amitrolu.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD₅₀/LC₅₀) amitrolu dla kilku gatunków zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Wartość LD ₅₀ / LC ₅₀ , mg/kg m.c.	Piśmiennictwo
Droga narażenia – dożołądkowo		
Szczur	> 4080 > 5000 24 600 25 000 (samce)	<i>Gaines</i> i in. 1973 EC 2001 Patty`s... 2001 <i>Kröller</i> 1966
Mysz	11 000 14 700 15 000	EHC 1994 <i>Kröller</i> 1966 Patty`s... 2001
Pies	> 4640	DFG 1992
Kot	> 5000	EHC 1994
Owca	4000	Patty`s... 2001
Królik	> 2150	WHO/FAO 1994
Droga narażenia – dermalnie		
Szczur	> 2500 15 000	EC 2001; <i>Gaines</i> i in. 1973; Patty`s... 2001
Królik	> 10 000	DFG 1981
Droga narażenia – inhalacyjnie		
Szczur	> 439 mg/m ³	ACGIH 2000
Droga narażenia – dootrzewnowo		
Szczur	> 4000	EHC 1994
Mysz	> 4000 > 5000 5470 (samce) > 10 000	WHO/FAO 1994 Patty`s... 2001 EHC 1994 <i>Kröller</i> 1966
Droga narażenia – dożylnie		
Szczur	> 2500 > 5000	WHO/FAO 1994 EC 2001
Mysz	> 1600 (samce) 5000	<i>Kröller</i> 1966 DFG 1981
Pies	> 1200 > 1800 (samce)	<i>Kröller</i> 1966 EHC 1994
Kot	> 1750	<i>Kröller</i> 1966

Amitrol jest związkiem wykazującym niewielką toksyczność ostrą, niezależnie od drogi podania. Wartości LD₅₀ w przypadku gryzoni sięgają 25 000 mg/kg m.c. po podaniu *per os* oraz do 15 000 mg/kg m.c. (szczur) i powyżej 10 000 mg/kg m.c. (królik) po podaniu dermalnym. Amitrol podany gryzoniom dożylnie i dootrzewnowo w dawce nawet do kilku tysięcy miligramów na kilogram masy ciała nie wywoływał u zwierząt żadnych objawów zatrucia. Narażenie 4-godzinne szczurów na amitrol o stężeniu 439 mg/m³ (aerozol) nie wywołało objawów zatrucia ani podrażnienia oczu i górnych dróg oddechowych (ACGIH 2000; EC 2001).

Podanie bardzo dużych dawek amitrolu różnym gatunkom zwierząt laboratoryjnych wywoływało u nich: objawy depresji, skurcze kloniczne mięśni, wymioty, utratę koordynacji ruchowej oraz zaburzenia oddychania prowadzące do śpiączki. Obserwowano wzmoczenie perystaltyki jelit, podrażnienie układu pokarmowego, obrzęk płuc oraz krwotoki w obrębie różnych organów (Kröller 1966; DFG 1981; Handbook... 1991; EHC 1994; WHO/FAO 1994; Patty's... 2001; IARC 2001).

Podanie 3 mg amitrolu do worka spojówkowego królika spowodowało słabe podrażnienie oka utrzymujące się przez 24 ÷ 48 h (DFG 1981; WHO/FAO 1994).

Toksyczność przewlekła

W dwutygodniowych badaniach podawano szczurom amitrol o stężeniach 60 i 120 mg/kg paszy (około 5 i 10 mg/kg m.c.), co spowodowało powiększenie tarczycy oraz zmniejszenie zdolności tego gruczołu do wychwytu znakowanego jodu (¹³¹I). Spożycie przez szczury paszy zawierającej amitrol o mniejszym stężeniu (15 i 30 mg/kg, tj. około 1,2 i 2,4 mg/kg m.c.) nie wywoływało powyższych skutków (Jukes, Shaffer 1960).

W 13-tygodniowym eksperymencie (Fregly 1968) samce szczurów szczepu Blue Spruce Farms (po 10 zwierząt w grupie) otrzymywały amitrol wraz z paszą (0 – grupa kontrolna oraz: 2, 10 i 50 mg/kg, tj. około: 0,16; 0,8 i 4,0 mg substancji/kg m.c.). W celu oceny czynności tarczycy w 12. tygodniu szczurom podawano dootrzewnowo 7 μCi Na¹³¹I. Pomiaru radioaktywności w obrębie szyi zwierząt dokonano za pomocą licznika scyntylicyjnego po 22; 26; 29; 50 i 53 h po podaniu znakowanego jodu. Pod koniec trwania eksperymentu szczurom ponownie podawano znakowany jod i 24 h później zabijano je. W trakcie trwania doświadczenia nie zanotowano znaczących zmian w zakresie takich wskaźników, jak: tempo przyrostu masy ciała, spożycie wody i paszy, temperatura ciała czy ciśnienie skurczowe krwi. Nie stwierdzono też zmian masy narządów i organów wewnętrznych związanych z podawaniem amitrolu, z wyjątkiem wzrostu masy tarczycy u zwierząt otrzymujących 50 mg amitrolu/kg paszy. Obserwacje histologiczne tarczyc szczurów z grupy otrzymującej 10 i 50 mg amitrolu/kg paszy wykazały zmniejszenie rozmiaru i zwiększenie liczby pęcherzyków oraz zmniejszenie koloidu pęcherzykowego. Zaobserwowano ponadto większą liczbę naczyń krwionośnych na jednostkę powierzchni. Przyżyciowy pomiar radioaktywności w rejonie szyi szczurów przeprowadzony w 12. tygodniu wykazał jej najszybszy spadek w grupie otrzymującej w paszy amitrol o największym stężeniu. Różnica radioaktywności u szczurów otrzymujących 2 i 10 mg amitrolu/kg paszy, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej w 50. i 5. h po podaniu ¹³¹I była na granicy istotności statystycznej. Radioaktywność pośmiertnie usuniętych tarczyc wszystkich szczurów, którym podawano amitrol, była znamienne mniejsza niż u zwierząt w grupie kontrolnej. Podobnie zaobserwowano w osoczu krwi spadek poziomu jodu związanego z białkami we wszystkich badanych grupach zwierząt. W drugiej części doświadczenia, które przeprowadzono według wcześniej ustalonego schematu, podawano szczurom przez 11 tygodni amitrol o stężeniu 0,25 i 0,5 mg/kg paszy (co odpowiada około 0,02 i 0,04 mg amitrolu/kg m.c.). Nie odnotowano, w porównaniu do zwierząt z grupy

kontrolnej, żadnych istotnych statystycznie różnic w zakresie badanych parametrów. Uzyskane przez autora (Fregly 1968) wyniki pozwalają przyjąć, że stężenie amitrolu w paszy na poziomie 0,5 mg/kg nie wywołuje u badanych zwierząt żadnych zmian w funkcjonowaniu tarczycy, natomiast wyższy poziom narażenia (tj. 2 mg amitrolu/kg paszy) wywołuje już zmiany świadczące o upośledzeniu funkcji tego gruczołu. Wybrane wyniki obu części doświadczenia przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wpływ podprzewlekłego podawania amitrolu w diecie na niektóre parametry charakteryzujące funkcjonowanie tarczycy u szczurów (wg Fregly 1968)

Dawka, mg/kg paszy	Masa tarczycy, mg/100 g m.c.	Liczba naczyń krwionośnych/jedn. powierzchni skrawka tarczycy	Pobranie ¹³¹ I, % podanej dawki	Stężenie jodu związanego z białkami w osoczu, µg/100 ml
Doświadczenie I				
0	7,0 ± 0,5	3,09 ± 0,43	8,9 ± 0,6	5,1 ± 0,3
2	6,0 ± 0,4	3,13 ± 0,36	6,7 ± 0,6 ^a	3,7 ± 0,2 ^a
10	6,8 ± 0,3	5,57 ± 0,88 ^a	6,2 ± 0,7 ^a	3,8 ± 0,3 ^a
50	10,2 ± 0,7 ^a	6,88 ± 0,77 ^a	3,9 ± 0,7 ^a	3,3 ± 0,3 ^a
Doświadczenie II				
0	6,2 ± 0,5	nie badano	11,9 ± 1,2	3,2 ± 0,5
0,25	6,8 ± 0,7	nie badano	11,0 ± 0,9	3,9 ± 0,8
0,5	6,2 ± 0,4	nie badano	8,4 ± 1,1	4,5 ± 0,6

^a Różnica istotna statystycznie, $p \leq 0,01$.

Powyższe wyniki zostały potwierdzone w 29-dniowym badaniu, w którym szczurom podawano: 0; 0,5; 1; 2 i 4 mg amitrolu/kg paszy. Po 3, 9 i 29 dniach oceniano funkcje tarczycy (pobieranie ¹³¹I, poziomy T₃ i T₄ w osoczu, masa gruczołu). Wszystkie badane parametry w grupie otrzymującej paszę zawierającą 2 i 4 mg amitrolu/kg, a niektóre w grupie karmionej paszą zawierającą 1 mg amitrolu/kg różniły się w porównaniu z badaniami zwierząt z grupy kontrolnej (DFG 1983).

Na podstawie opisanych badań na szczurach oszacowano w ACGIH (2000) i DFG (1992) wartość NOAEL (efekt krytyczny – hamowanie funkcji tarczycy) na poziomie 0,025 mg/kg m.c./dzień (nie podano jednak przyjętych kryteriów przeliczenia). Poziom amitrolu w paszy równy 1 mg/kg uznano za wartość LOAEL (DFG 1983).

Dorosłe szczury szczepu Sherman (po 10 samców i samic w grupie) otrzymywały w paszy amitrol o stężeniu od 25 do 1000 mg/kg przez 107 ÷ 110 dni. W grupach otrzymujących paszę zawierającą 500 i 1000 mg amitrolu/kg paszy (co odpowiada około 40 i 80 mg amitrolu/kg m.c.) zaobserwowano spadek masy ciała rzędu 14 ÷ 26%, w porównaniu z wynikami z grupy kontrolnej. Skutek ten nie był widoczny w grupach otrzymujących 25 i 100 mg amitrolu/kg paszy (tj. około 2 i 8 mg/kg m.c.). Autorzy zanotowali znaczący spadek masy: nerek w grupach otrzymujących 100 mg amitrolu/kg paszy i więcej (z wyjątkiem samic z grupy otrzymującej 500 mg amitrolu/kg paszy), wątroby (samce z grupy otrzymującej 500 i 1000 mg amitrolu/kg paszy) i grasicy (zwierzęta z grup otrzymujących 500 i 1000 mg amitrolu/kg paszy). Przerost tarczycy dotyczył zwierząt z grup otrzymujących: 100; 500 i 1000 mg

amitrolu/kg paszy, przy czym skutek ten był widoczny również u 4 z 10 samic z grupy otrzymującej 25 mg amitrolu/kg paszy. Mikroskopowy obraz powiększonych tarczyc wykazał zmniejszenie pęcherzyków oraz zmniejszoną zawartość w nich koloidu. Obraz spod mikroskopu elektronowego nie wykazał istnienia znaczących różnic w strukturze komórek tarczycy zwierząt narażonych na amitrol i zwierząt z grup kontrolnych (Gaines i in. 1973).

W badaniach Steinhoff i in. (1983) wykorzystano samce i samice szczurów i myszy (po 75 zwierząt każdej płci) oraz chomiki syryjskie (po 76 zwierząt każdej płci). Podawano im w paszy: 0; 1; 10 i 100 mg amitrolu/kg m.c. (poziomy substancji w paszy odpowiadają dawkowaniu u szczurów i chomików około: 0,1; 1,0 i 10,0 mg/kg m.c., a w przypadku myszy około: 0,2; 2,0 i 20,0 mg/kg m.c.). Dawkowanie rozpoczęto w 6. tygodniu życia, a eksperyment prowadzono aż do naturalnego padnięcia zwierząt. W żadnej z grup, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej, nie zaobserwowano zmian zachowania i spożycia ilości paszy. Niewielkie, lecz znamienne statystycznie skrócenie życia zaobserwowano jedynie u chomików otrzymujących paszę zawierającą 100 mg amitrolu/kg. U chomików i myszy nie zaobserwowano żadnych zmian histologicznych w obrębie tarczycy i wątroby. U myszy otrzymujących największą dawkę amitrolu zaobserwowano zwiększoną liczbę przypadków przekrwienia przysadki mózgowej. U szczurów otrzymujących w diecie 100 mg amitrolu/kg m.c. zaobserwowano liczne torbielowate rozszerzenia pęcherzyków tarczycy oraz przekrwienie i krwawienie z przysadki. W trakcie eksperymentu zaobserwowano u szczurów również istotny wzrost masy tarczycy, który był większy u samic (do 8 razy w 18. miesiącu) niż u samców (do 3,5 raza w 24. miesiącu), przy czym funkcja tarczycy wyrażona zdolnością do wychwytu jodu i produkcją hormonów pozostawały niezmienione. Powyższe skutki narażenia na amitrol były znacznie mniej wyraźne u myszy i praktycznie niewidoczne u chomików.

Wyniki powyższych badań wskazują na wolotwórczy (goitrogeny) mechanizm działania amitrolu, który, zaburzając funkcje tarczycy przez upośledzenie zdolności biosyntezy trójjodotyroniny (T_3) i tyroksyny (T_4), prowadzi do jej wyrównawczego wzrostu (tzw. rozrost adaptacyjny) bez zwiększenia zdolności wydzielniczej.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

W ogromnej większości publikowanych badań amitrol stosowany w szerokim zakresie stężeń nie wywoływał uszkodzeń materiału genetycznego w następujących testach m.in.: bakteryjnych (z aktywacją metaboliczną i bez niej), gospodarza pośredniego czy wykorzystujących hodowle komórkowe.

W pracy Andersen i in. (1972), w której oceniano 110 herbicydów pod kątem ich właściwości mutagennych, amitrol nie wywoływał mutacji punktowych w kilku zastosowanych testach bakteryjnych (8 histydynozależnych szczepów *Salmonella typhimurium*, 2 mutanty rII bakteriofaga T_4 – AP72 i N17 oraz *Escherichia coli* B).

Amitrol nie wykazywał aktywności mutagennej w badaniach Shirasu i in. (1976), w których wykorzystywano 2 szczepy *Bacillus subtilis* H17Rec⁺ i M45Rec⁻, 2 szczepy *E. coli* WP2, a także 4 szczepy *S. typhimurium* TA 1536, TA 1536, TA 1537 oraz TA 1538.

Na podstawie wyników badań Bamford i in. (1976) – w teście z aktywacją frakcją mikrosomalną wątroby i bez aktywacji, z wykorzystaniem szczepów *E. coli* oraz *S. typhimurium* – nie wykazano mutagennego działania amitrolu.

Nie wykazano wzrostu częstości występowania mutacji punktowych u szczepów *S. typhimurium* TA 1530, TA 1538, TA 1535 i *Saccharomyces cerevisiae* D3 w teście gospo-

darza pośredniego (samce myszy, którym podawano amitrol w dawce do 250 mg/kg m.c. domięśniowo i 1585 mg/kg m.c. dożołądkowo), (Simmon i in. 1979).

Amitrol, podobnie jak 29 innych herbicydów, nie powodował u drożdży *S. cerevisiae* D4 wzrostu częstości konwersji genów w loci *ade2* i *trp5* (Siebert, Lemperle 1974).

W badaniach na muszce owocowej (*Drosophila melanogaster*) amitrol nie wykazywał działania mutagennego – nie stwierdzono wzrostu częstości występowania recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią u samców oraz braku rozdzielania chromosomów ustawionych w parach u samic (Laamanen i in. 1976).

Amitrol nie wykazał też aktywności mutagennej w teście z wykorzystaniem hodowli tkankowej ludzkich limfocytów (Meretoja i in. 1976).

W badaniu na hodowlach komórkowych ludzkich komórek tarczycy i hepatocytów, narażonych na amitrol o stężeniach do 18 mM (o kilka rzędów większe od wielkości potencjalnego narażenia zawodowego) nie stwierdzono, metodą alkalicznej elucji, żadnych zmian i uszkodzeń DNA (Mattioli i in. 1994).

Ujemne wyniki uzyskano w teście dominujących mutacji letalnych u samców myszy (amitrol podawany doustnie – 1000 mg/kg m.c.) oraz w teście cytogenetycznym (szpik kostny) u samców myszy (amitrol w paszy 10 mg/kg, tj. około 2 mg/kg m.c.), (DFG 1983).

Dożołądkowe podanie amitrolu w dawce 1000 mg/kg nie miało wpływu na syntezę DNA w jądrach samców myszy (Seiler 1977), a dootrzewnowe podanie samcom myszy do 500 mg amitrolu/kg m.c. nie powodowało zwiększenia częstości występowania nieprawidłowości w budowie główki plemników (Topham 1980).

Najbardziej szczegółowy wykaz badań genotoksyczności amitrolu i ich wyników przedstawiono w monografii IARC (2001) oraz IPCS/WHO (EHC 1994).

Tak więc, ogromna większość dostępnych danych wskazuje, że amitrol badany w szerokim zakresie dawek nie wykazuje działania mutagennego.

Działanie rakotwórcze na ludzi

Na podstawie wyników retrospektywnych badań epidemiologicznych wykonanych w Szwecji na kohorcie pracowników kolei zatrudnionych przy oprysku otoczenia torów kolejowych herbicydami (Axelson, Sundell 1974; Axelson i in. 1980) nie można uznać narażenia na amitrol za czynnik związany z większym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej (DFG 1981; 1992). Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem, opierając się przede wszystkim na wynikach powyższych badań, uznała, że nie ma wystarczających dowodów na rakotwórcze działanie amitrolu u ludzi (IARC 1986; 1987; 2001).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Podawanie szczurom amitrolu w paszy (100 mg/kg, tj. około 8 mg/kg m.c.) przez okres dwóch lat spowodowało u zwierząt przerost tarczycy i powstanie w jej obrębie gruczolakowatych zmian nowotworowych u 17 z 26 zwierząt (Jukes, Shaffer 1960).

U większości szczurów szczepu Wistar, narażonych przez okres powyżej 30 tygodni na amitrol rozpuszczony w wodzie (2500 mg/l, tj. około 200 mg/kg m.c./dzień) obserwowano inwazyjne formy nowotworu komórek pęcherzykowych tarczycy (Tsuda i in. 1976).

Podkreśla się jednak, że publikowane przed 1977 r. wyniki badań rakotwórczości amitrolu na zwierzętach laboratoryjnych są mało wiarygodne, ze względu na m.in.: niedokładne opisy doświadczenia, zbyt małą liczbę zwierząt poddanych doświadczeniom (w tym z grupy kontrolnej) czy zły dobór poziomów narażenia (DFG 1992).

W 1983 r. *Steinhoff* i in. opublikowali wyniki badań rakotwórczości amitrolu przeprowadzone na trzech gatunkach zwierząt. Samce i samice myszy szczepu NMRI (po 75 zwierząt), szczurów (po 75 zwierząt) oraz chomików syryjskich (po 75 zwierząt) przez całe życie otrzymywały w paszy amitrol (0; 1; 10; 100 mg/kg). Nie stwierdzono wzrostu częstości występowania jakiegokolwiek nowotworu w obrębie jakiegokolwiek narządu i tkanki ani u myszy, ani u chomików. W przypadku szczurów otrzymujących 100 mg amitrolu/kg paszy zaobserwowano znaczący wzrost liczby przypadków łagodnych i złośliwych nowotworów tarczycy oraz łagodnych nowotworów przysadki, zarówno u samic, jak i u samców.

Z drugiej strony, dożylnie podany amitrol znacząco opóźnił rozwój nowotworów związanych z jednoczesnym narażeniem szczurów na 4-dimetyloaminobenzen (*Hoshino* 1960).

W 1986 r. w Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem oceniono, że nie ma wystarczających dowodów rakotwórczego działania amitrolu na ludzi, a dowody uzyskane w badaniach na zwierzętach są ograniczone (IARC 1986). W konsekwencji rok później zakwalifikowano amitrol do grupy 2B, tj. związków o możliwym działaniu rakotwórczym u ludzi (IARC 1987). Ostatnio ponownie dokonano w IARC przeglądu danych na temat toksyczności i rakotwórczości amitrolu. Oceniono go tak jak w 1986 r., lecz zakwalifikowano ostatecznie do grupy 3. uznając, że nie można ocenić jego aktywności kancerogennej w stosunku do ludzi (IARC 2001). Dokonując tej zmiany, eksperci IARC podkreślili, że amitrol wywołuje nowotwory tarczycy u myszy i szczurów na drodze niegenotoksycznego mechanizmu działania opartego na hamowaniu aktywności peroksydazy tarczycowej, co powodowało zmniejszenie poziomu hormonów tarczycy, a w konsekwencji wzmoczenie produkcji przez przysadkę hormonu tyreotropowego (TSH) stymulującego rozrost tarczycy. Prowadzi to do wzmoczonej proliferacji komórek pęcherzykowych tarczycy i w konsekwencji zwiększenia ryzyka wystąpienia spontanicznej mutacji i jej utrwalenia (*Mattioli* i in. 1994). W najnowszym uzasadnieniu IARC (2001) podkreślono, że gryzonie, zwłaszcza szczury, są o wiele bardziej niż ludzie wrażliwe na zaburzenie homeostazy hormonów tarczycy, które prowadzi do rozwoju zmian nowotworowych tego gruczołu.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W jednopokoleniowych wstępnych badaniach *Gaines* i in. (1973) szczurom szczepu Sherman (po 10 samców i samic w grupie) podawano amitrol w paszy o stężeniu: 0; 500 i 1000 mg/kg (co wg autorów odpowiadało dawkom: 0, 28 ÷ 43 i 60 ÷ 87 mg/kg m.c./dzień) przez 55 dni przed połączeniem w pary. W obu grupach zaobserwowano zmniejszoną liczebność miotów, a także zmniejszoną masę i mniejszą przeżywalność potomstwa po odstawieniu od matek (w 21. dniu życia). Młode były słabsze i ich rozwój był wolniejszy w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. W ciągu pierwszego tygodnia po odstawieniu młodych od matek padło 33 z 45 oraz 55 z 56 zwierząt, których rodzice byli narażeni odpowiednio na: 500 i 1000 mg amitrolu/kg paszy. W tym czasie w grupie kontrolnej nie padło żadne zwierzę. Śledziona i grasica 24 ÷ 26-dniowych zwierząt F₁ z grupy otrzymującej amitrol o stężeniu 500 mg/kg były znacząco (2 ÷ 3 razy) mniejsze niż u zwierząt w grupie kontrolnej. Limfocyty w tych narządach były zmniejszone, a w wielu komórkach obserwowano zmniejszone jądra komórkowe (piknotyczne). Obydwa poziomy narażenia wywoływały więc działanie fetotoksyczne, a nie teratogenne.

W drugiej części doświadczenia szczury (po 10 samców i samic w każdej grupie) otrzymywały w diecie amitrol o stężeniach: 0; 25 i 100 mg/kg (co wg autorów odpowiadało dawkom: 0; 1,1 ÷ 2,5 i 4,2 ÷ 9,5 mg/kg m.c./dzień) przez 61 i 173 dni przed krzyżowaniem w celu uzyskania pokoleń F_{1A} i F_{1B}. Następnie po 12 samic i samców z pokolenia F_{1B} z każdej grupy narażanej krzyżowano po 100 dniach w celu uzyskania potomstwa (F_{2A}). Potomstwo F_{1A} i F_{1B} w obu grupach narażenia miało nieznacznie zmniejszoną masę ciała. U wszystkich

samców i samic z grupy otrzymującej amitrol o stężeniu 100 mg/kg i połowy zwierząt z grupy otrzymującej amitrol o stężeniu 25 mg/kg obserwowano przerost tarczycy. Niewielkie różnice w liczebności miotów w obu pokoleniach obu grup narażenia nie były istotne statystycznie. Zarówno w badaniu makroskopowym, jak i mikroskopowym grasicca i śledziona narażonych zwierząt nie różniły się w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

Cieżarnym samicom szczura podawano sondą do żołądka amitrol w dawkach: 0; 20 i 100 mg/kg m.c./dzień przez 9 kolejnych dni (od 7. do 15. dnia ciąży). Potomstwo odstawiono od matek w 21. dniu po urodzeniu. U młodych nie zaobserwowano wystąpienia jakichkolwiek wad rozwojowych (Gaines i in. 1973).

W badaniach Tjälve (1974) ciężarnym myszom podawano amitrol w wodzie do picia (0; 500; 1000; 2500 i 5000 mg/l, co odpowiada dawkom około: 85; 170; 425 i 850 mg amitrolu/kg m.c.) między 6. a 18. dniem ciąży. U potomstwa stwierdzono znacząco mniejszą masę urodzeniową. Podawanie matkom wody zawierającej ≥ 1000 mg amitrolu/l powodowało opóźniony rozwój młodych. W grupie zwierząt otrzymujących amitrol o największym stężeniu (5000 mg/l) zaobserwowano zwiększoną liczbę resorpcji przy jednoczesnym działaniu toksycznym na matki. Nie stwierdzono natomiast działania teratogennego związku.

Tak więc, fetotoksyczne działanie omawianej substancji ujawnia się jedynie po narażeniu na jej duże dawki. Wyniki badań na zwierzętach nie upoważniają do zaliczenia amitrolu ani do substancji teratogennych, ani mających wpływ na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

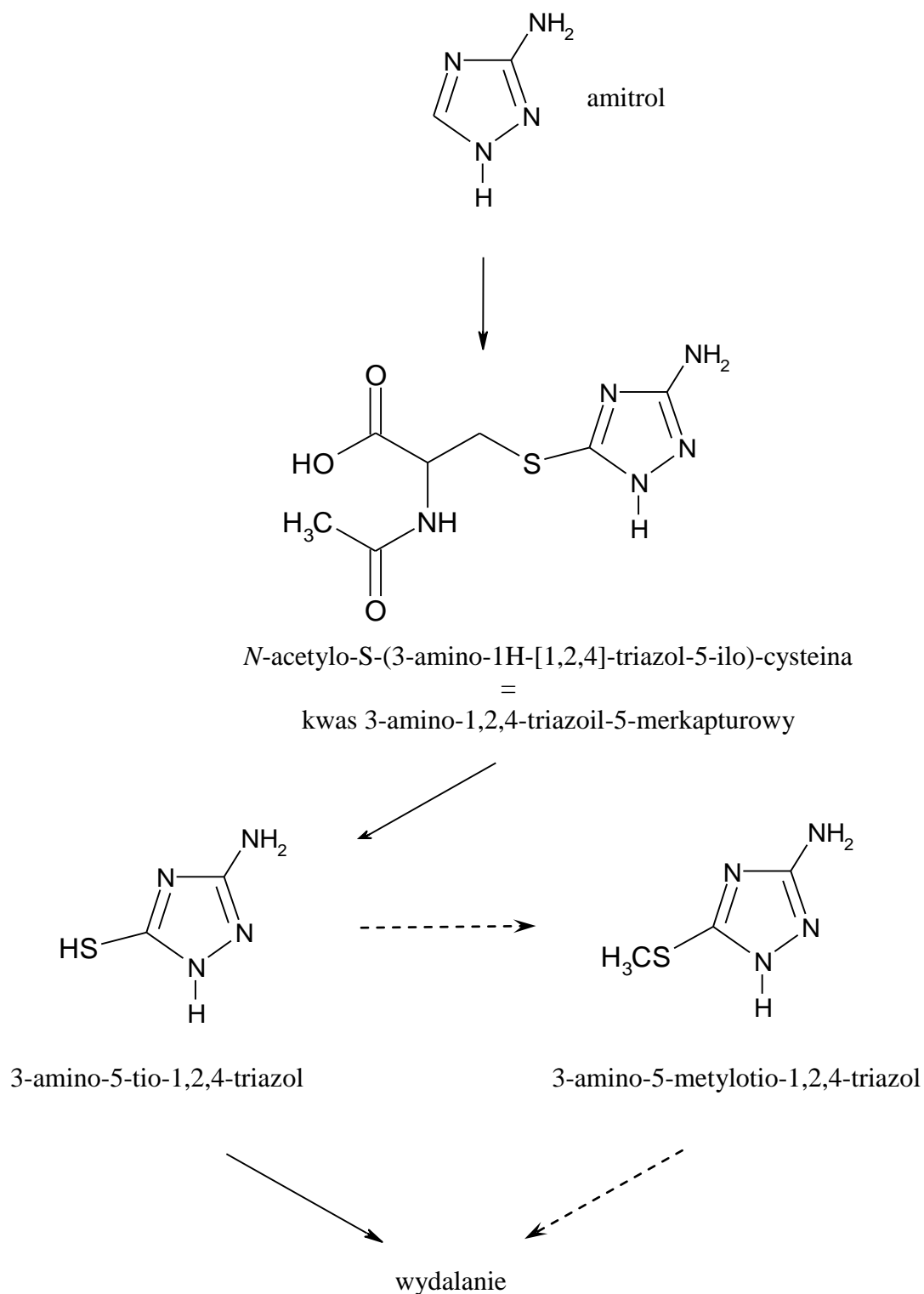
Amitrol łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego (Fang i in. 1964; 1966; Tjälve 1975). W badaniach na szczurach z użyciem znakowanego amitrolu ([5- 14 C]-3-amino-1,2,4-triazol) wykazano, że dostaje się on do tkanek i narządów docelowych w ciągu jednej godziny (Tjälve 1975), osiągając najwyższy poziom w ciągu 2 ÷ 6 h po podaniu (Fang i in. 1964; 1966). Biologiczny okres półtrwania amitrolu w sercu, płucach, śledzionie, jądrach i mózgu oszacowano na od 2,5 (Fang i in. 1964) do 4,2 h (Fang i in. 1966). Gwałtowny spadek radioaktywności we wszystkich tkankach i narządach notuje się po 12 h od podania (Fang i in. 1966). Po trzech dniach po podaniu amitrolu wątroba była jedynym organem, w którym związek ten występował w znaczących ilościach (Fang i in. 1964).

Na podstawie pomiarów radioaktywności wykazano, że głównym miejscem gromadzenia się znakowanego amitrolu, podanego myszom zarówno dożołądkowo, jak i dożylnie, były te tkanki i narządy, które cechują się intensywnym podziałem komórek. Metodą autoradiografii stwierdzono największe stężenie amitrolu w: szpiku kostnym, grasicy, śledzionie, węzłach chłonnych oraz błonie śluzowej jelit, a także w mniejszym stopniu w wątrobie i tarczycy. Droga podania nie miała wpływu na uzyskane wyniki. Stosując metody mikroautoradiograficzne, wykazano, że na poziomie komórkowym amitrol występował głównie w cytoplazmie (Tjälve 1975).

Metabolizm i wydalanie

Amitrol jest w znacznej większości szybko wydalany w postaci niezmienionej wraz z moczem, a w mniejszym stopniu z kałem. Niewielka część amitrolu ulega przemianie w wątrobie (Fang i in. 1964). Fang i in. (1966) wykazali, stosując mieszaninę amitrolu znakowanego trytem (3 H) oraz izotopem węgla 14 C, że podstawową reakcją metaboliczną jest podstawienie wodoru w pozycji C5 pierścienia triazolowego. Zasugerowali oni również możli-

wość podstawienia jednego z atomów wodoru w grupie aminowej. Na rysunku 1. przedstawiono prawdopodobny szlak przemian metabolicznych amitrolu u szczurów.



Rys. 1. Schemat przemian metabolicznych amitrolu u szczura (FAO/WHO 1999)

W ciągu pierwszej doby po podaniu szczurom znakowanego amitrolu stwierdzono w moczu aż $70 \div 95,5\%$ radioaktywności, której źródłem była substancja macierzysta i 2 metabolity (Fang i in. 1964). Po dożołądkowym podaniu szczurom znakowanego amitrolu w dawce 50 mg/kg m.c. większość radioaktywności oznaczonej w moczu w pierwszych 24 h pochodziła z niezmetabolizowanego amitrolu, a 6% całkowitej radioaktywności wydalonej z moczem pochodziło od dwóch metabolitów: 3-amino-5-merkaptio-1,2,4-triazolu i kwasu 3-amino-1,2,4-triazolo-5-merkapturowego (Grunow i in. 1975).

Wydalanie z moczem niezmetabolizowanego amitrolu odnotowano także u 39-letniej kobiety, która spożyła w celach samobójczych preparat chwastobójczy zawierający m.in. amitrol, w dawce równoważnej 20 mg/kg m.c. W kilka godzin później oznaczono w próbce moczu kobiety amitrol o stężeniu 1000 mg/l, lecz nie wykryto obecności metabolitów amitrolu (Geldmacher-von Mallinckrodt, Schmidt 1970).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Amitrol jest klasycznym przykładem związku chemicznego, który wywołuje niekorzystne skutki zdrowotne na skutek zdolności do zaburzania homeostazy układu hormonalnego (tzw. *Endocrine disruptor*, ED), (WWF 1997; Hurley i in. 1998; Struciński i in. 2000). Został on w 2000 r. umieszczony przez Unię Europejską na liście substancji podlegających dalszej ocenie właściwości ksenohormonalnych i zaliczony do grupy 1., tj. związków o udokumentowanym działaniu zaburzającym homeostazę układu hormonalnego (BKH 2000; CEC 2001).

Podstawowy mechanizm działania toksycznego amitrolu wynika z jego aktywności jako selektywnego i silnego inhibitora peroksydazy tarczycowej (TPO) [EC 1.11.1.8]. TPO jest podstawowym enzymem w cyklu reakcji biosyntezy hormonów tarczycy – trójjodotyroniny (T_3) i tyroksyny (T_4). Enzym ten bierze udział w katalizie utleniania jonów jodkowych (I) w luminalnej części powierzchni pęcherzyków tarczycowych, jodowaniu reszt tyrozylowych tyreoglobuliny (reakcja zwana organifikacją jodu zachodząca szybko w świetle pęcherzyków tarczycowych), a następnie ich sprzęganiu w celu wytworzenia T_3 i T_4 . W wyniku zablokowania aktywności TPO przez amitrol dochodzi do gwałtownego obniżenia poziomu hormonów tarczycy w organizmie, co uruchamia sterujący ich biosyntezą układ ujemnego sprzężenia zwrotnego podwzgórza i przysadki, którego celem jest przywrócenie stanu „ wyjściowego”. Małe stężenia T_3 i T_4 są bodźcem do wydzielania przez podwzgórze neurohormonu – tyreoliberyny (TRH), który, działając na przedni płąt przysadki mózgowej, pobudza ją do produkcji hormonu tyreotropowego (TSH), a ten z kolei wywołuje zwiększenie tempa podziału komórek i powiększenie tarczycy, zwiększa także jej unaczynienie oraz pobudza gruczoł do wzmożonej produkcji i uwalniania do krwi hormonów. Jednakże, w razie zablokowania szlaku ich biosyntezy dochodzi jedynie do rozrostu (wola) będącego wyrazem mechanizmu kompensacyjnego (Strum, Karnovsky 1971; Krauss, Eling 1987; Mattioli 1994; Granner 1995; Reproductive... 1997; Hard 1998; Hill i in. 1998; Hurley i in. 1998).

Opisany mechanizm działania jest analogiczny do takich „klasycznych” związków o działaniu wolotwórczym (goitrogennym), jak pochodne tiouracylu czy goitryna – związek izolowany m.in. z kapusty.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i specjalistycznych bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania łącznego amitrolu z innymi związkami chemicznymi.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W większości publikacji dotyczących badania toksyczności amitrolu, zwłaszcza tych liczących ponad 30 lat, nie można przeprowadzić oceny zależności natężenia badanego efektu toksycznego od wielkości narażenia, ponieważ w badaniach tych jest nieodpowiedni dobór dawek (m.in. badanie dużych zakresów dawek w nielicznych grupach narażenia) oraz mała liczebność zwierząt w poszczególnych grupach. Na tym tle wyróżnia się praca *Steinhoffa* i in. (1983), w której przedstawiono wyniki badań amitrolu przeprowadzone na trzech gatunkach zwierząt – myszach, szczurach i chomikach, którym podawano: 0; 1; 10 i 100 mg badanego związku/kg paszy. Szczegóły doświadczenia podano w rozdziałach „Toksyczność przewlekle” i „Działanie rakotwórcze na zwierzęta”.

W trakcie eksperymentu jedynie u szczurów zaobserwowano istotny wzrost masy tarczycy, przy czym funkcja tarczycy wyrażona zdolnością do wychwyty jodu i produkcji hormonów pozostawała niezmienną. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 3. W tabeli 4. przedstawiono rozkład zmian nowotworowych w obrębie wątroby, przysadki i tarczycy u badanych zwierząt (*Steinhoff* i in. 1983).

Tabela 3.

Zmiany masy tarczycy szczurów w trakcie długoterminowych badań toksyczności amitrolu (wg *Steinhoff* i in. 1983)

Płeć zwierząt	Dawka, mg/kg paszy	Czas od rozpoczęcia podawania amitrolu, miesiące					
		3	6	9	12	18	24
		Masa tarczycy, mg					
Samce (po 5/grupę)	0	17	16,3	17,9	18,4	19,7	25,3
	1	11,7 ^a	15,7	19,5	16,9	18,5	24,0
	10	13,3	16,5	17,2	15,1	17,9	22,3
	100	38,3 ^a	49,7 ^a	54,8 ^a	59,1 ^a	49,8 ^a	88,0 ^a
Samice (po 5/grupę)	0	10,2	13,3	15,1	13,9	16,2	15,9
	1	10,3	15,2	15,6	12,8	15,6	18,8 ^a
	10	10,4	14,8	15,5	15,6	14,7	22,4
	100	39,5 ^a	41,0 ^a	51,3 [*]	99,7 ^a	136,2 ^a	80,9 ^a

^a Różnica istotna statystycznie, $p \leq 0,05$.

Tabela 4.

Rozkład zmian nowotworowych w obrębie wątroby, przysadki i tarczycy u chomików, myszy i szczurów w doświadczeniu trwającym do naturalnego padnięcia zwierząt (wg *Steinhoff* i in. 1983)

Gatunek zwierząt	Dawka, mg/kg paszy	Płeć ^a	Liczba zwierząt z nowotworami (ogółem)	Liczba zwierząt z nowotworami złośliwymi	Pierwotne nowotwory w obrębie					
					hepatocytów		przysadki		tarczycy	
					łagodne	złośliwe	łagodne	złośliwe	łagodne	złośliwe
Chomiki (po 76/ płeć/ grupę)	0	M	20	7	–	–	1	–	2	–
		F	13	1	1	–	–	–	1	–
	1	M	11	2	–	–	–	–	2	–
		F	10	2	1	–	–	–	2	–
	10	M	13	5	–	–	–	–	–	–
		F	12	3	–	–	–	1	–	–
	100	M	11	2	–	–	–	–	1	–
		F	11	3	–	–	–	–	–	–
Myszy (po 75/ płeć/ grupę)	0	M	52	27	4	1	1	–	–	–
		F	60	46	–	–	10	–	–	–
	1	M	56	38	2	–	–	–	–	–
		F	48	26	–	–	4	–	–	–
	10	M	47	26	3	1	2	–	–	–
		F	59	46	–	–	6	–	–	–
	100	M	46	32	2	1	–	–	–	–
		F	55	38	–	–	10	–	–	–
Szczury (po 75/ płeć/ grupę)	0	M	36	19	–	–	4	–	5	3
		F	59	20	–	–	14	1	7	–
	1	M	41	20	–	–	9	1	9	–
		F	67	34	–	–	20	2	12	1
	10	M	44	23	–	1	10	–	4	3
		F	60	29	–	–	15	4	8	4
	100	M	53	23	–	–	10	3	45	18
		F	71	45	–	–	36	5	44	28

^a M – samce, F – samice.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce nie ustalono dotąd wartości NDS dla amitrolu. Zestawienie istniejących normatywów higienicznych dla omawianego związku przedstawiono w tabeli 5. Wartości NDS we

wszystkich państwach wynoszą 0,2 mg/m³. Wyprowadzono je na podstawie wyników badań na zwierzętach laboratoryjnych. Uzasadnienie wartości zarówno TLV (ACGIH 2000), jak i MAK (DFG 1992) opiera się na wynikach 11-tygodniowych badań na szczurach, na których podstawie oszacowano wartość NOAEL wynoszącą 0,025 mg/kg m.c./dzień (efekt krytyczny – hamowanie funkcji tarczycy).

Tabela 5.

Wartości normatywów higienicznych amitrolu w poszczególnych państwach (RTECS 2000; IARC 2001)

Państwo/organizacja/ instytucja	Rok ustanowienia	Wartość NDS, mg/m ³	Uwagi
Australia	1993	0,2	
Austria	1993	0,2	
Belgia	1993	0,2	
Dania	1993	0,2	Ca ^a
Finlandia	1993	–	Ca ^a
Holandia	1999	0,2	
Irlandia	1997	0,2	
Niemcy	2000	0,2	IF ^b , 3B ^c
Szwajcaria	1993	0,2	
USA:			
– ACGIH (TLV)	2000	0,2	A3 ^d
– NIOSH (REL)	1999	0,2	Ca ^a
– OSHA (PEL)	1989	0,2	

^a – związek rakotwórczy.

^b – frakcja respirabilna aerozolu.

^c – wyniki badań in vitro na zwierzętach niewystarczające do zaklasyfikowania substancji pod względem rakotwórczości.

^d – związek o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na zwierzęta.

Zaproponowana przez ACGIH wartość TLV równa 0,2 mg/m³ (podobnie jak i normatyw niemiecki, DFG 1992) zabezpiecza narażonych pracowników z odpowiednio dużym marginesem bezpieczeństwa, nawet przy założeniu 100-procentowego wchłaniania, przed toksycznym i wolotwórczym (goitrogennym) działaniem amitrolu na tarczycę. Uzasadnienia wartości NIOSH i OSHA dotyczą przede wszystkim ochrony osób narażonych zawodowo przed rakotwórczym działaniem związku (ACGIH 2000).

Według monografii IPCS (1994), a także dokumentów Unii Europejskiej (CEC 2001) jest mało prawdopodobne, aby w warunkach narażenia zawodowego u pracowników mogło dojść do jakichkolwiek zmian w obrębie tarczycy.

W żadnym z państw nie ustalono wartości DSB amitrolu.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Do obliczenia wartości NDS amitrolu wykorzystano wyniki 11-tygodniowych badań na szczurach (Fregly 1968), w których wyznaczono wartość NOAEL równą 0,5 mg substancji/kg paszy (efekt krytyczny – hamowanie funkcji tarczycy). Przyjmując, że średnia masa szczura wynosi około 250 g, a codzienne spożycie paszy przez zwierzę wynosi 20 g, to poziom amitrolu w paszy odpowiada dawce 0,04 mg/kg m.c./dzień.

Na podstawie dziennej dawki amitrolu dla szczura, odpowiadającej wartości NOAEL, obliczono równoważne dla człowieka stężenie tego związku w powietrzu, na podstawie wzoru:

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

gdzie:

- D_h = równoważne stężenie amitrolu w powietrzu dla człowieka
- D_w = dawka podana szczurom *per os*
- W_h = masa ciała człowieka (70 kg)
- V_h = objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3),

a zatem, podstawiając wartości do wzoru, otrzymujemy:

$$D_h = (0,04 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}) / 10 \text{ m}^3 = 0,28 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyznaczenia wartości NDS amitrolu zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
 - $B = 0,5$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi (gryzonie, a zwłaszcza szczury, są organizmami znacznie bardziej wrażliwymi od człowieka na goitrogenne działanie amitrolu, ponadto, przy ustalaniu wartości ADI dla amitrolu, Zespół Ekspertów FAO/WHO (JMPR 1998) zastosował zmniejszony o połowę współczynnik niepewności)
 - $C = 2$, współczynnik związany z przejściem z badań podprzewlekłych do długoterminowych,
- zatem wartość amitrolu wynosi:

$$\text{NDS} = 0,28 / (2 \cdot 0,5 \cdot 2) = 0,14 \text{ mg/m}^3.$$

Biorąc tę wartość pod uwagę, proponuje się ustalenie wartości NDS amitrolu wynoszącej $0,15 \text{ mg/m}^3$.

W świetle istniejących danych nie ma podstaw do oznaczenia substancji indeksem o wchłanianiu przez skórę. Nie ma też podstaw do ustalania wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB) amitrolu.

Ze względu na niewystępowanie działania drażniącego po narażeniu na amitrol, proponowanie wartości NDSCh związku nie znajduje uzasadnienia.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

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

Zakres badania wstępnego

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, układ oddechowy i tarczycę. Morfologia krwi pełna, badanie ogólne moczu, badanie czynności wątroby oraz badanie TSH w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, układ oddechowy i tarczycę. Morfologia krwi pełna, badanie ogólne moczu, badanie czynności wątroby oraz badanie TSH w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co rok lub co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Badanie ogólnolekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, układ oddechowy i tarczycę. Morfologia krwi pełna, badanie ogólne moczu, badania czynności wątroby oraz badanie TSH w zależności od wskazań.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Tarczyca, skóra i układ oddechowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby tarczycy, nawrotowe choroby zapalne skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz astma oskrzelowa.

U w a g a

Ze względu na drażniące działanie 3-amino-1,2,4-triazolu na układ oddechowy w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku palenia papierosów. 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.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2000), (baza danych).

Andersen K.J., Leighty E.G., Takahashi M.T. (1972) Evaluation of herbicides for possible mutagenic properties. *J. Agric. Food Chem.* 20, 649-656.

Axelsson O., Sundell L. (1974) Herbicide exposure, mortality and tumor incidence. An epidemiological investigation on Swedish railroad workers. *Work Environ. Health* 11, 21-28.

- Axelsson O.* i in. (1980) Herbicide exposure and tumor mortality. *Scand. J. Work Environ. Health* 6, 73-79.
- Balkisson R., Murray D., Hoffstein V.* (1992) Alveolar damage due to inhalation of amitrole-containing herbicide. *Chest* 101, 1174-1176.
- Bamford D.* i in. (1976) Mutagenicity and toxicity of amitrole. III. Microbial tests. *Mut. Res.* 40, 197-202.
- BKH (2000) BKH Consulting Engineers. European Commission DG ENV. Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption – preparation of a candidate list of substances as a basis for priority settings. Final Report. M0355008/1786Q/10/11/00, Delft, The Netherlands.
- CD (2001) Commission Directive 2001/21/EC of 5 March 2001 amending Annex I to Council Directive 91/414/EC concerning the placing of plant protection products on the market to include amitrole, diquat, pyridate and thiabendazole as active substances. *Off. J. Eur. Comm.* L69, 17-21.
- CEC (2001) Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disruptors – a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. Brussels, 14.06.2001, COM (2001) 262 final.
- DFG (1981) Deutsche Forschungsgemeinschaft. Datensammlung zur Toxicologie der Herbizide. 3rd issue. Weinheim, Verlag Chemie, D-6940.
- DFG (1983) Deutsche Forschungsgemeinschaft. Von Toxigologische-arbeitsmedizinische Begründungen – Amitrole. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 (cyt. za ACGIH 2000).
- DFG (1992) Deutsche Forschungsgemeinschaft. Occupational Toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Vol. 4. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940.
- EC (2001) European Commission. Review report for the active substance amitrole finalized in the Standing Committee on Plant Health at its meeting on 12 December 2000 in view of the inclusion of Annex I of Directive 91/414/EEC. Amitrole 6839/VI/97-final, 22 march 2001.
- EHC (1994) Environmental Health Criteria 158. Amitrole. Geneva, IPCS/WHO.
- English J.S.C., Rycroft R.J.G., Calnan C.D.* (1986) Allergic contact dermatitis from aminotriazole. *Contact Dermatitis* 14, 255-256.
- EXTOXNET (1996) Pesticide information profiles amitrole (<http://ace.orst.edu/info/extoxnet/pips/amitrole.htm>), (baza danych).
- Fang S.C., George M., Yu T.C.* (1964) Metabolism of 3-amino-1,2,4-triazole-5-C¹⁴ by rats. *J. Agric. Food Chem.* 12, 219-223.
- Fang S.C., Khanna S., Rao A.V.* (1966) Further study on the metabolism of labelled 3-amino-1,2,4-triazole (ATA) and its plant metabolites in rats. *J. Agric. Food Chem.* 14, 262-265.
- FAO/WHO (1999) Pesticides in food – 1998. Evaluations. Part I – Residues. Vol. 1. Rome, FAO Plant Production and Protection Paper 152/1, 1-26.
- Fregly M.J.* (1968) Effect of aminotriazole on thyroid function in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 13, 271-286.
- Gaines T.B., Kimbrough R.D., Linder R.E.* (1973) The toxicity of amitrole in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 26, 118-129.
- Geldmacher-von Mallinckrodt M., Schmidt H.P.* (1970) Zur toxicität und stoffwechsel von aminotriazol beim menschen. *Arch. Toxicol.* 27, 13-18.
- Granner D.K.* (1995) Hormony tarczycy. W: *Biochemia Harpera* (Red.) R.K. Murray i in. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 612-618.
- Grunow W., Altmann H. J., Böhme C.* (1975) Über den stoffwechsel von 3-amino-1,2,4-triazol in ratten. *Arch. Toxicol.* 34, 315-324.

Hard G.C. (1998) Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.* 106, 427-436.

Handbook of pesticide toxicology (1991) Vol. 3. Classes of pesticides. San Diego, Academic Press Inc. 1380-1389.

Hill R.N. i in. (1998) Risk assessment of thyroid cell tumors. *Environ. Health Perspect.* 106, 447-457.

Hoshino M. (1960) Effect of 3-amino-1,2,4-triazole on the experimental production of liver cancer. *Nature* 9, 186-187.

HSDB (2001), (baza danych).

Hurley P.M., Hill R.N., Whiting R.J. (1998) Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environ. Health Perspect.* 106, 437-445.

IARC (1986) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 41. Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures. Lyon, WHO/IARC 293-317.

IARC (1987) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Supl. 7. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs. Vol. 1 to 42. Lyon, WHO/IARC 92-93.

IARC (2001) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 79. Some thyrotropic agents. Lyon, WHO/IARC 381-410.

IPCS (1994) International Programme on Chemical Safety. Health and Safety Guide No. 85. Amitrole. Geneva, UNEP, ILO, WHO.

IUCLID (2000), (baza danych).

JMPR (1998) Joint FAO/WHO Meeting on pesticide residues. Evaluations 1997. Part II. Toxicological and environmental. Geneva, WHO/PCS/98.6, WHO 21-30.

Jukes T.H., Shaffer C.B. (1960) Antithyroid effects of aminotriazole. *Science* 132, 296-297.

Krauss R.S., Eling T.E. (1987) Macromolecular binding of the thyroid carcinogen 3-amino-1,2,4-triazole (amitrole) catalyzed by prostaglandin H synthase, lactoperoxidase and thyroid peroxidase. *Carcinogenesis* 8, 659-664.

Kröllner E. (1966) Anwendung und eigenschaften des 3-amino-1,2,4-triazols im Hinblick auf seine Rückstände in lebensmitteln. *Residue Rev.* 12, 162-192.

Laamanen I. i in. (1976) Mutagenicity and toxicity of amitrole. I. *Drosophila* tests. *Mut. Res.* 40, 185-190.

Mattioli F. i in. (1994) Studies on the mechanism of the carcinogenic activity of amitrole. *Fund. Appl. Toxicol.* 23, 101-106.

Meretoja T. i in. (1976) Mutagenicity and toxicity of amitrole. II. Human lymphocyte culture tests. *Mut. Res.* 40, 191-196.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1995) Occupational Safety and Health Guidelines for Chemical Hazards. Supplement III – OHG, US Department of Health and Human Services Publication No. 95-110 (w internecie: <http://www.cdc.gov/niosh/92-110.html>, dokumentacja dla amitrolu: <http://www.cdc.gov/niosh/pdfs/0027.pdf>).

Patty's Toxicology (2001) (Red.) E. Bingham, B. Cohrssen, C.H. Powell. 5th ed., vol. 4. New York, John Wiley & Sons Inc. 1159-1163.

Reproductive and endocrine toxicology (1997) W: Comprehensive toxicology. Vol. 10, Pergamon, Elsevier Science Ltd., Oxford, UK, 686-689.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 3 lipca 2002 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 129, poz. 1110.

RTECS (2001), (baza danych dostępna także w internecie: <http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/xz3abf10.html>).

Seiler J.P. (1977) Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mut. Res.* 46, 305-310 (cyt. za ACGIH 2000).
Shirasu Y. i in. (1976) Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. *Mut. Res.* 40, 19-30.

Siebert D., Lemperle E. (1974) Genetic effects of herbicides: induction of mitotic gene conversion in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mut. Res.* 22, 111-120.

Simmon V.F. i in. (1979) Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *J. Natl. Cancer Inst.* 62, 911-918.

Steinhoff D. i in. (1983) Evaluation of amitrole (aminotriazole) for potential carcinogenicity in orally dosed rats, mice, and golden hamsters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 69, 161-169.

Struciński P. i in. (2000) Wybrane aspekty działania ksenoestrogenów z grupy persystentnych związków chloroorganicznych. *Roczn. PZH* 51, 211-228.

Strum J.M., Karnovsky M.J. (1971) Aminotriazole goiter. Fine structure and localization of thyroid peroxidase activity. *Lab. Invest.* 24, 1-12.

Tjälve H. (1974) Fetal uptake and embryogenic effects of aminotriazole in mice. *Arch. Toxicol.* 33, 41-48.

Tjälve H. (1975) The distribution of labelled aminotriazole in mice. *Toxicology* 3, 49-67.

The e-pesticide manual 2000-2001 (2000). (Red.) C.D.S. Tomlin. 12th ed., version 2.0. British Crop Protection Council.

Topham J.C. (1980) Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat. Res.* 74, 379-387 (cyt. za ACGIH 2000).

Tsuda H. i in. (1976) Tumorigenic effect of 3-amino-1H-1,2,4-triazole on rat thyroid. *J. Natl. Cancer Inst.* 57, 861-863.

WHO/FAO (1994) Data sheet on pesticides. No. 79. Amitrole. WHO/PCS/DS/94.79 (w internecie, np.: http://www.inchem.org/documents/pds/pds/pest79_e.htm).

WWF, World Wildlife Fund (1997) Chemicals in the environment reported to have reproductive and endocrine disrupting effects. WebGuide to endocrine disrupting chemicals. Canada (w internecie: <http://www.wwfcanada.org/hormone-disruptors/science/edclist.html>).

PAWEŁ STRUCIŃSKI

3-Amino-1,2,4-triazole

A b s t r a c t

3-Amino-1,2,4-triazole (amitrole) is a nonselective systemic triazole herbicide and plant growth regulator. Currently, the compound is not manufactured in Poland.

Amitrol has effects on several biological systems but of most significance is its goitrogenic activity. It selectively inhibits thyroid peroxidase, which prevents the binding of inorganic iodine to tyrosine and reduces synthesis of thyroid hormones. It subsequently causes increased release of TSH, which continually stimulates growth of the thyroid gland.

Amitrole has a very low toxicity to humans and laboratory animals. Studies have reported oral LD₅₀ as high as 25000 mg/kg b.w., and the dermal LD₅₀ as 15 mg/kg b.w.

In 11- and 13-week feeding experiments on rats, the lowest dose which had not affected the activity of thyroid gland was equal to 0.5 mg/kg of diet, and the assessed NOAEL value was 0.04 mg/kg b.w./day.

Most assays have shown that amitrole does not elicit mutagenic action. In mouse and rat experiments, amitrole administered orally induced thyroid follicular-cell adenomas and carcinomas by a non-genotoxic mechanism involving altering the thyroid hormones homeostasis. The hepatocellular tumours seen in mice and a marginal increase in the incidence of benign pituitary adenomas in mice, were also produced by non-genotoxic mechanisms. In 2001, the International Agency for Research on Cancer reclassified amitrole from group 2B to group 3.

The fetotoxic activity of amitrole was shown only in high, maternally toxic doses. It does not impair reproductive performance nor does it cause teratogenic malformations.

The recommended maximum exposure limit (MAC) for amitrole of 0.15 mg/m^3 is based on NOAEL ($0.04 \text{ mg/kg b.w./day}$) derived from subchronic feeding studies in rats and relevant uncertainty factors. No STEL and BEI have been proposed.