

Mocznik – frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Urea – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

mgr inż. KATARZYNA KONIECZKO
e-mail: Katarzyna.Konieczko@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8
dr JOLANTA SKOWROŃ
e-mail: josko@ciop.pl
Centralny Instytut Ochrony Pracy –
Państwowy Instytut Badawczy
00-701 Warszawa
ul. Czerniakowska 16

NDS	10 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2016 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 05.07.2017 r.

Słowa kluczowe: fenoloftaleina, środowisko pracy, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: phenolphthalein, working environment, occupational exposure, OEL, MAC.

Streszczenie

Mocznik jest niepalnym, bezbarwnym lub białym ciałem stałym o budowie krystalicznej. Ma słaby zapach amoniaku i orzeźwiający, słony smak. Mocznik jest higroskopijny i bardzo dobrze rozpuszcza

się w wodzie. Przy długotrwałym przechowywaniu oraz w roztworach wodnych substancja rozkłada się częściowo z wydzieleniem amoniaku i ditlenku węgla.

¹ Wartość NDS mocznika – frakcji wdychalnej została w dniu 5.07.2017 r. przyjęta podczas 86. posiedzenia Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy. Wartość zalecana przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN do oceny narażenia na mocznik jako pyłu niesklasyfikowanego ze względu na toksyczność.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

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

Mocznik jest stosowany jako: składnik nawozów i dodatek do pasz dla zwierząt; surowiec do produkcji tworzyw sztucznych, impregnatów ognioodpornych, klejów; reduktor w selektywnej redukcji katalitycznej (SCR) stosowanej w celu zmniejszenia emisji tlenków azotu ze źródeł stacjonarnych i mobilnych; surowiec do produkcji leków, kosmetyków i produktów chemii gospodarczej; środek do usuwania oblodzenia z dróg, torów kolejowych i pasów startowych; w przemyśle spożywczym jako dodatek do wyrobów piekarniczych, napojów alkoholowych i produktów na bazie żelatyny oraz jako odczynnik w laboratoriach. W 2012 r. światową produkcję mocznika oszacowano na około 184 mln ton i jest przewidywany jego dalszy wzrost. W Europejskiej Agencji Chemicznej mocznik zarejestrowało pięć firm z Polski. Liczba osób narażonych na mocznik w dwóch, spośród tych zakładów, wynosi łącznie 201 osób.

Mocznik jest produktem endogennym, powstaje w wątrobie w cyklu mocznikowym z amoniaku tworzącego się w wyniku katabolizmu aminokwasów i białek, jest następnie wydalany przez nerki. Dorosły człowiek wydalą około 20 ÷ 35 g mocznika z moczem w ciągu dnia. Informacje dotyczące skutków mocznika u ludzi pochodzą z obserwacji pacjentów z niewydolnością nerek, u których występują zwiększone stężenia mocznika

we krwi. Jako skutki szkodliwe działania mocznika opisywano: bóle głowy, nudności, wymioty, omdlenia, dezorientację, zaburzenia stężenia elektrolitów we krwi. Mocznik ma słabe działanie drażniące na oczy i nie działa drażniąco na skórę. Mocznik o stężeniach powyżej 10-procentowych ma działanie keratolityczne – ułatwia złuszczenie i zwiększa przepuszczalność warstwy rogowej przez co zwiększa aktywność terapeutyczną wielu leków miejscowych.

W badaniach na zwierzętach mocznik wykazywał niewielką toksyczność ostrą i przewlekłą, nie wykazywał działania rakotwórczego ani szkodliwego na rozrodczość. W UE nie ma zharmonizowanej klasyfikacji mocznika.

Mocznik ma bardzo małą prężność par i narażenie będzie miało miejsce wyłącznie na pyły mocznika. W celu zabezpieczenia pracowników przed uciążliwym działaniem cząstek stałych (pyłów) mocznika zaproponowano przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) na poziomie 10 mg/m³, podobnie jak dla innych pyłów niesklasyfikowanych ze względu na toksyczność, ale stwarzających zagrożenie ze względu na utrudnienie widoczności. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Summary

Urea is a non-flammable, colorless or white crystalline solid. It has a faint aroma of ammonia and a cooling, saline taste. It is hygroscopic and highly soluble in water. During long-term storage and in aqueous solutions urea partly decomposes with the release of ammonia and carbon dioxide.

Urea is used as a component of fertilizer and animal feed; raw material for production of plastics, flame-proofing agents, adhesives, medicines, cosmetics and household products; reductant in selective catalytic reduction (SCR) systems used to reduce NO_x emissions from stationary and mobile sources; deicing compound on roads, railroad tracks and airport runways; in the food industry as an additive in bakery products, alcoholic beverages and gelatine-based products and as a reagent in laboratories.

In 2012, world production of urea was estimated to be around 184 million tonnes and is predicted to increase further. In the European Chemicals Agency, urea was registered by 5 companies from Poland. The number of workers exposed to urea in 2 of these plants is 201.

Urea is an endogenous product, formed in a liver in the urea cycle from ammonia formed by the catabolism of amino acids and proteins, later is excreted by kidneys. An adult man excretes about 20 ÷ 35 g of urea in a urine during a day. Most of the information on the effects of urea in humans comes from patients with renal insufficiency who have elevated urea levels. Adverse effects of urea include headache, nausea, vomiting, syncope, confusion, electrolyte abnormalities in the blood. Urea has a slight irritating effect on the eyes and does not irritate skin. At concentrations above 10% urea has a keratolytic effect – it facilitates peeling and increases the permeability of the stratum corneum, thereby increasing the therapeutic activity of many topical medications.

Based on animal studies urea has low acute and chronic toxicity and no carcinogenic or reproductive toxicity. Urea does not meet the classification criteria as a CLP hazardous substance.

Due to very low vapor pressure, exposure is possible to urea dust only. Therefore, to protect workers from nuisance of particulate matter (dust) of urea,

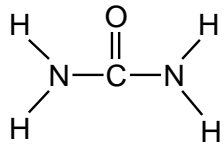
the MAC (TWA) value of 10 mg/m³ was recommended as for other dusts not classified for toxicity but posing a hazard for visibility reasons. There is no basis for determining the short-term exposure

limit value (STEL) and the biological exposure index value (BEI).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka mocznika (ChemIDplus... 2016; HSDB 2016; RTECS 2016):

- nazwa chemiczna mocznik
- wzór sumaryczny CH₄N₂O
- wzór strukturalny 
- numer CAS 57-13-6
- numer indeksowy nie ustalono
- numer WE 200-315-5
- synonimy: karbamid; diamid kwasu węglowego; karbonyldiamina.

Mocznik nie jest zamieszczony w załączniku VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.), co oznacza, że w UE nie ma zharmonizowanej klasyfikacji mocznika.

Zgodnie z dokumentacją rejestracyjną umieszczoną na stronie internetowej ECHA (2016) mocznik nie spełnia kryteriów klasyfikacji według CLP. Według bazy danych prowadzonej przez ECHA ponad 2,5 tys. producentów i importerów mocznika nie klasyfikuje go jako substancji stwarzającej zagrożenie, ale część zgłaszających zaklasyfikowała go jako substancję drażniącą – w ponad 170 przypadkach zgłoszono klasyfikację mocznika jako działającego drażniąco na oczy kategorii 2. (Eye Irrit. 2) z przypisanym zwrotem H319 (działa drażniąco na oczy), a ponad 100 zgłaszających zaklasyfikowało mocznik jako działający drażniąco na skórę kategorii 2. (Skin Irrit. 2) z przypisanym

zwrotem H315 (działa drażniąco na skórę), (ECHA C&L Inventory 2016).

Właściwości fizykochemiczne

Mocznik jest niepalnym, bezbarwnym lub białym ciałem stałym o budowie krystalicznej. Ma słaby zapach amoniaku i orzeźwiający, słony smak. Przy długotrwałym przechowywaniu substancja rozkłada się częściowo – wydziela się odpowiednio amoniak i ditlenek węgla. Podczas ogrzewania mocznik rozkłada się, wydzielając: amoniak, kwas izocyjanowy, biuret (karbamoilomocznik), kwas cyjanurowy (1,3,5-triazyna-2,4,6-triol) oraz tlenki azotu.

Mocznik jest higroskopijnym ciałem stałym i dobrze rozpuszcza się w: wodzie, metanolu, etanolu, glicerolu, dimetylosulfotlenku (DMSO), kwasie octowym oraz stężonym kwasie chlorowodorowym. W roztworach wodnych mocznik ulega powolnej hydrolizie, w wyniku której powstają amoniak i ditlenek węgla. Hydrolizę mocznika przyspieszają takie czynniki, jak: ogrzewanie, kwasy i zasady. Mocznik jest praktycznie nierozpuszczalny w benzenie i w chloroformie, słabo rozpuszcza się w eterze etylowym.

Mocznik reaguje z chloranami(I) sodu lub wapnia z wytworzeniem trichlorku azotu – substancji o silnych właściwościach wybuchowych. Ryzyko wybuchu istnieje również w przypadku reakcji mocznika z: azotanem(III) sodu, azotanem(V) amonu, pentachlorkiem fosforu, chlorem, chloranem(VII) nitrozylu, chloranem(VII) sodu, chlorkiem chromylu i heksanitroetanem. Mocznik reaguje gwałtownie z: nadtlenkiem wodoru, chloranami(III), chromianami(VI), azotanami(V) metali alkalicznych, chloranami(VII), tetrachlorkiem tytanu, fluorem, zasadami, czynnikami chlorującymi oraz z innymi utleniaczami.

Właściwości fizyczne mocznika (EPA 2011; CHRIS 2016; GESTIS 2016; HSDB 2016; ISCS 2016; Martindale 2002):

– masa cząsteczkowa	60,06
– temperatura topnienia	133 °C
– temperatura wrzenia	nie wyznaczono (rozkład termiczny w temp. > 130 °C)
– prężność par	1,6 mPa w temp. 25 °C ($1,2 \cdot 10^{-5}$ mm Hg)
– gęstość	1,323 g/cm ³ (w temp. 20 °C)
– lepkość dynamiczna	1,78 mPas (46-procentowy roztwór w temp. 20 °C)
– rozpuszczalność w wodzie	545 g/dm ³ (w temp. 25 °C)
– pH	7,2 (10-procentowy roztwór)
– współczynnik podziału oktanol-woda (log Kow)	-2,11.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Otrzymywanie

Mocznik był pierwszym związkiem organicznym, który został po raz pierwszy otrzymany syntetycznie przez Friedricha Wöhlera w 1828 roku. Był to pierwszy związek organiczny otrzymany z nieorganicznych substratów w wyniku ogrzewania cyjanianu amonu. Obecnie na skalę przemysłową mocznik jest otrzymywany w bezpośredniej reakcji ditlenku węgla z amoniakiem. Pod ciśnieniem $12 \div 20$ MPa ($120 \div 200$ bar) o temp. $160 \div 200$ °C powstaje karbamin amonu, który po zmniejszeniu ciśnienia do około 550 kPa (5,5 atm) ulega rozkładowi na mocznik i wodę, a następnie w procesie krystalizacji uzyskuje się oczyszczony mocznik (HSDB 2016).

Mocznik jest endogennym produktem katabolizmu aminokwasów i białek, powstaje w cyklu mocznikowym z amoniaku, który jest produktem deaminacji aminokwasów w hepatocytach. Dorosły człowiek wydalą około $20 \div 35$ g mocznika z moczem w ciągu dnia (EPA 2011).

Zastosowanie

Mocznik znalazł zastosowanie jako (EPA 2011):

- składnik nawozów i dodatek do pasz dla zwierząt
- surowiec do produkcji tworzyw sztucznych (żywic melaminowych, żywic mocznikowo-formaldehydowych), impregnatów ognioodpornych i klejów (np. klejów stosowanych do produkcji niektórych typów sklejek)
- reduktor w selektywnej redukcji katalitycznej (SCR) stosowanej w celu zmniejszenia emisji tlenków azotu ze źródeł stacjonarnych i mobilnych (produkty o nazwie handlowej AdBlue, stosowane w celu redukcji spalin w samochodach ciężarowych, są roztworami mocznika)
- surowiec do produkcji leków (np. jako składnik środków do złuszczenia skóry i do usuwania kurzajek, surowiec do syntezy kwasu barbiturowego), kosmetyków (m.in.: środków do pielęgnacji skóry, mydeł w płynie, past do zębów), produktów chemii gospodarczej (środków czyszczących i detergentów)
- środek odstraszający owady
- środek pochłaniający wilgoć
- stabilizator w materiałach wybuchowych
- odczynnik w laboratoriach (np. przygotowanie biuretu)
- modyfikator lepkości (np. skrobi)
- środek do usuwania oblodzenia z dróg, torów kolejowych i pasów startowych na lotniskach
- dodatek do: wyrobów piekarniczych, napojów alkoholowych i produktów na bazie żelatyny w przemyśle spożywczym.

W kosmetykach i farmaceutykach, w zależności od stężenia, mocznik ma właściwości: nawilżające, antyseptyczne lub złuszczone. W kremach nawilżających i regenerujących stosuje się do 2% mocznika, w preparatach nawilżająco-zmiękczeniowych (np. kremy do stóp) – $3 \div 10\%$, w tonikach antybakteryjnych – około 10%, a w peelingach i kremach złuszczeniowych – $30 \div 40\%$. Mocznik o stężeniach $10 \div 30$ -procentowych rozrywa wiązania wodorowe keratyny, zmiękcza skórę i zwiększa jej przepuszczalność, ułatwiając wnikanie w głąb skóry substancji aktywnych kosmetyków lub leków. Działanie

złuszczające i antyseptyczne mocznika wykorzystano w produktach do miejscowego leczenia ran w celu usunięcia martwej tkanki, leczenia łuszczyca, rybiej łuski, atopowego zapalenia skóry (AZS) oraz usuwania kurzajek (w produktach leczniczych stosuje się mocznik o stężeniach powyżej 40-procentowych), (Hubicz 2015; Kolenda 2013).

Narażenie zawodowe

Mocznik jest substancją wysokotonażową (HPV, *high production volume*). W 2012 r. światową produkcję mocznika oszacowano na około 184 mln ton i jest przewidywany jego dalszy wzrost. Według prognoz w 2019 r. globalna produkcja będzie większa o 71 mln ton (Ceresana 2012).

W Polsce największym producentem mocznika są Zakłady Azotowe Puławy. Po modyfikacji linii produkcyjnej w 2012 r. roczne zdolności produkcyjne ZA Puławy wynoszą 1,2 mln ton mocznika. Jest to drugi pod względem wielkości producent mocznika w UE z 10-procentowym udziałem w europejskich zdolnościach produkcyjnych (Portal Gospodarczy 2013). W Europejskiej Agencji Chemikaliów do dnia 30.01.2016 r. mocznik zarejestrowało 138 producentów/importerów, w tym pięć firm z Polski (ECHA 2016).

W NIOSH oszacowano, że w latach 80. XX wieku liczba osób narażonych zawodowo (z wyłączeniem rolnictwa) w USA wynosiła 783,5 tys. (EPA 2011).

W odpowiedzi na pismo Biura ds. NDS informujące o podjęciu prac nad ustaleniem wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia mocznika informacje o narażeniu pracowników przekazały trzy duże zakłady chemiczne w Polsce. Liczba osób narażonych na mocznik w dwóch, spośród tych zakładów, wynosi łącznie 201 osób. Nie były wykonywane pomiary stężeń mocznika na stanowiskach pracy, natomiast przeprowadzone pomiary stężenia pyłu (frakcja wdychalna i respirabilna) w przypadku 25 osób nie wykazały przekroczeń wartości NDS. Trzeci zakład przesłał informację, że mocznik jest produkowany i wprowadzany do obrotu w postaci kryształów o rozmiarach przekraczających 100 µm, dlatego w jego ocenie nie ma możliwości narażenia drogą oddechową na rozdrobnione cząstki tej substancji, a jednocześnie ze względu na bardzo małą lotność mocznika wykluczono możliwość narażenia na parę.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre i przedłużone

Informacje dotyczące skutków działania mocznika u ludzi pochodzą z obserwacji pacjentów z niewydolnością nerek, u których zwiększone stężenie mocznika we krwi występuje z przyczyn istniejącej choroby, a nie narażenia w środowisku pracy. Jedynie niewiele informacji dotyczy działania egzogenego mocznika na organizm człowieka. Jako skutki szkodliwe działania mocznika u ludzi są opisywane: bóle głowy, nudności wymioty, omdlenia, dezorientacja oraz zaburzenia stężenia elektrolitów we krwi (zmniejszenie stężenia sodu i potasu), (HSDB 2016; Martindale 2002).

Mocznik powstaje w organizmie jako produkt przemiany białek. Keating i in. (1969) zbadali 298 mężczyzn i 278 kobiet, u których nie stwierdzono chorób nerek. Średnie stężenie mocznika we krwi

wynosiło 28,9 mg/100 ml (16 ÷ 54 mg/100 ml) u mężczyzn oraz 21,7 mg/100 ml (12 ÷ 47 mg/100 ml) u kobiet. Zawartość mocznika we krwi zwiększa się wraz z wiekiem, może być również zwiększona w wyniku stosowania diety wysokobiałkowej. Wartości referencyjne mocznika w surowicy wynoszą 2,5 ÷ 6,4 mmol/dm³, co odpowiada 15 ÷ 39 mg/100 ml, a w przeliczeniu na azot mocznikowy od 7 ÷ 18 mg/100 ml (PoradnikZdrowie 2016; Tablice biologiczne 2004). U pacjentów z niewydolnością nerek, u których stężenie mocznika we krwi wynosiło 300 ÷ 600 mg/100 ml i utrzymywało się przez 60 ÷ 90 dni stwierdzono: złe samopoczucie, wymioty, osłabienie, senność i krwawienia. Mocznik we krwi o stężeniu < 300 mg/100 ml był dobrze tolerowany przez pacjentów (Johnson i in 1972).

Na podstawie wyników badań, które wykonano u 26 pacjentów z mocznicą, stwierdzono odwrotną korelację między zdolnością płytek krwi do adhezji a stężeniem azotu mocznikowego

w surowicy (SUN), (Eknoyan i in. 1969). Istotnie statystycznie zmniejszenie adhezji płytek występowało u osób z $SUN \geq 100$ mg/100 ml ($p < 0,01$). Następnie przeprowadzono badanie na 10 zdrowych ochotnikach, u których wywoływano azotemię przez podawanie mocznika (co godzinę) drogą pokarmową w łącznej dawce $2 \div 3$ g/kg mc. Stężenia azotu mocznikowego w osoczu (SUN) zwiększano do $60 \div 120$ mg/100 ml (wartości referencyjne mocznika we krwi człowieka wynoszą $15 \div 39$ mg/100 ml). Azotemię utrzymywano u 6 osób przez 24 h, natomiast u 4 pozostałych osób przez $8 \div 10$ h. W pierwszej grupie u 5 osób (6 osób w grupie wykazano zmniejszoną zdolność płytek krwi do adhezji w stosunku do wartości zmierzonych przed podaniem mocznika (przed podaniem mocznika zdolność płytek krwi do adhezji wynosiła $18 \div 40\%$, po badaniu $0 \div 3\%$). W drugiej grupie ten sam skutek obserwowano u 3 osób (4 osoby w grupie), zdolność płytek krwi do adhezji przed podaniem mocznika wynosiła $22 \div 60\%$, po badaniu $0 \div 14\%$, (Eknoyan i in. 1969).

Steyn (1961) opisał przypadek zatrucia mocznikiem 80 pracowników farmy w RPA. Nawóz zawierający 98% mocznika został pomyłkowo spożyty zamiast soli (nie podano danych ilościowych dotyczących dawek mocznika). Objawy zatrucia wystąpiły po $3 \div 5$ h. Początkowo u poszkodowanych pojawiały się nudności i uporczywe wymioty, następnie nadpobudliwość i drgawki, którym towarzyszyło zwiększone wydalanie moczu. Stan niektórych pacjentów określono początkowo jako bardzo ciężki, lecz wszyscy wrócili do zdrowia po kilku dniach.

U 32 mężczyzn i 24 kobiet w wieku od $16 \div 78$ lat (razem 56 osób) chorych na astmę, u których w okresie badania nie występowały objawy chorobowe, zbadano wpływ narażenia inhalacyjnego, trwającego 10 min, na aerozol 4-molowego roztworu mocznika (roztwór 4-molowy zawiera 240 g mocznika w dm^3 roztworu) na parametry funkcji płuc. Pomiar parametry funkcji płuc przeprowadzono bezpośrednio przed narażeniem i po 2 min od narażenia. Po narażeniu w badanej grupie zanotowano niewielkie zmniejszenie pojemności życiowej płuc VC ($o 13 \pm 17\%$; $p < 0,001$) i nasilonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV_1 ($o 12 \pm 20\%$; $p < 0,001$), jednak korelacja między wynikami badań przeprowadzonymi przed i po narażeniu u poszczególnych osób nie była istotna statystycznie. U 37 osób (56 osób w grupie, 68%) wystąpiło pogorszenie funkcji płuc, natomiast u 9 osób (56 osób

w grupie, 16%) stwierdzono poprawę funkcji płuc w porównaniu do pomiaru przed narażeniem. Nie odnotowano istotnych zmian w pozostałych badanych parametrach spirometrycznych (czynnościowa pojemność zalegająca FRC, objętość zalegająca RV, całkowita pojemność płuc TLC, objętość oddechowa TV, częstość oddychania), (Cade, Pain 1972).

Większość badań przeprowadzonych na ochotnikach wskazuje na brak działania drażniącego mocznika na nieuszkodzoną skórę. Roztwory wodne mocznika o stężeniach: 7,5-; 30-; (narażenie 48 h) oraz 60-procentowych (narażenie 3-dniowe) nie działały drażniąco na nieuszkodzoną skórę człowieka, natomiast w przypadku skóry uszkodzonej obserwowano podrażnienia, które oceniono jako lekkie przy narażeniu na 7,5-procentowy roztwór oraz umiarkowane – przy narażeniu na 30-procentowy roztwór (ECHA 2016; Gollhausen, Kligman 1985).

Nie odnotowano przypadków podrażnienia skóry u ochotników, którzy stosowali na skórę przedramienia kremy o stężeniu 3-procentowym (22 osoby w grupie) i 10-procentowym mocznika (23 osoby w grupie), 2 razy dziennie przez 3 tygodnie (Serup 1992).

Działanie przewlekłe

Badania funkcji płuc 30 pracowników narażonych na mocznik w fabryce produkującej nawozy wykazały statystycznie istotne zmniejszenie szczytowego przepływu wydechowego PEFR/min w stosunku do 68 osób z grupy kontrolnej ($306,9 \pm 18,8$ l/min vs. $383,3 \pm 7,6$ l/min, $p < 0,001$), ale jednocześnie nie odnotowano istotnych statystycznie zmian nasilonej pojemności życiowej płuc (FVC), ani nasilonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1), które są podstawowymi parametrami spirometrycznymi w diagnostyce chorób płuc zarówno typu obturacyjnego, jak i restrykcyjnego (Bhat, Ramaswamy 1993).

El Far i in. (2006) przeprowadzili badania dotyczące wpływu mocznika na funkcje nerek i wątroby oraz stężenia trzech biomarkerów nowotworowych: antygeny karcinoembrionalnego (CEA), alfa-fetoproteiny (AFP) oraz swoistego antygeny prostaty (PSA) w osoczu. Przebadano dwie grupy narażonych pracowników: 8 mężczyzn było narażonych zawodowo na mocznik (średni okres zatrudnienia w tej grupie wynosił 8 lat) oraz 13 mężczyzn narażonych jednocześnie na mocznik

oraz na fenol i formaldehyd (średni okres zatrudnienia 13,5 roku). Pracownicy byli narażeni na badane substancje przez 8 h dziennie, ale brak jest informacji o ich stężeniach w środowisku pracy. Grupę kontrolną stanowiło 15 osób nienarażonych zawodowo na ww. substancje. Zarówno w grupie pracowników narażonych na sam mocznik, jak i w grupie narażonej na mieszaninę mocznika z fenolem i formaldehydem, stwierdzono statystycznie istotny wzrost następujących parametrów:

- aktywności aminotransferazy asparginianowej (AST) – w grupie narażonej na sam mocznik $32,00 \pm 4,42$ U/ml ($p < 0,05$); w grupie narażonej na mieszaninę ww. substancji $33,07 \pm 5,66$ U/ml ($p < 0,01$) vs. $27,86 \pm 2,2$ U/ml w grupie kontrolnej
- aminotransferazy alaninowej (ALT) – odpowiednio: $33,88 \pm 6,66$ U/ml ($p < 0,01$) i $33,92 \pm 8,22$ U/ml ($p < 0,01$) w grupach badanych vs. $28,53 \pm 1,5$ U/ml w grupie kontrolnej
- stężenia antygenu karcinoembrionalnego (CEA) – odpowiednio: $2,13 \pm 1,2$ ng/ml ($p < 0,001$) i $2,15 \pm 1,06$ ng/ml ($p < 0,001$) w grupach badanych vs. $0,78 \pm 2,2$ ng/ml w grupie kontrolnej.

W grupie pracowników narażonych tylko na mocznik obserwowano ponadto istotne zmniejszenie stężenia kreatyniny w osoczu krwi ($0,75$ mg%; $p < 0,05$ vs. $0,86 \pm 0,12$ mg% w grupie kontrolnej), natomiast w grupie narażonej na mieszaninę substancji stwierdzono zmniejszenie stężenia albumin ($3,62 \pm 0,26$ g/dl; $p < 0,01$ vs. $3,96 \pm 0,21$ g/dl w grupie kontrolnej). Należy podkreślić, że mimo statystycznie istotnych zmian ww. parametrów w stosunku do grupy kontrolnej, wyniki pomiarów nie przekraczały granic uznanych za fizjologiczne (El Far i in. 2006).

Podczas sporządzania dokumentacji rejestracyjnej mocznika przeanalizowano dane medyczne od 1975 r. uzyskane z 10 zakładów przemysłowych, produkujących mocznik. Bezpośredni kontakt z mocznikiem miało kilkuset pracowników zatrudnionych przy takich pracach, jak: załadunek lub rozładunek mocznika, pakowanie w worki, sprzątanie pozostałości substancji, lecz nie są dostępne dane o stężeniach mocznika w środowisku pracy. W analizowanych danych medycznych nie znaleziono przypadków podrażnienia lub innych niepożądanych skutków działania na oczy spowodowanych narażeniem na mocznik. Informacja ta stanowiła podstawę do niezaklasyfikowania mocznika jako substancji działającej drażniąco na oczy (ECHA 2016).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Mocznik wykazuje niewielką toksyczność ostrą u zwierząt po podaniu drogą dożołądkową i zgodnie

z kryteriami CLP nie wymaga klasyfikacji do tej klasy zagrożenia. W tabeli 1. zestawiono wartości mediany dawek śmiertelnych mocznika u szczurów i myszy w zależności od drogi podania.

Tabela 1.
Wartości median dawek śmiertelnych dla mocznika u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartości LD ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	8471 mg/kg mc. 14 300 mg/kg mc. (samice) 15 000 mg/kg mc. (samce)	ChemIDPlus 2016; Sato i in. 1977; Sato i in. 1977
Mysz		11 000 mg/kg mc. (samice) 11 500 mg/kg mc. (samice) 13 000 mg/kg mc. (samce)	ChemIDPlus 2016; Sato i in. 1977; Sato i in. 1977

cd. tab. 1.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartości LD ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dotchawicza	567 mg/kg mc.	ChemIDPlus 2016
Szczur	dożylna	5300 mg/kg mc. (samice) 5400 mg/kg mc. (samce)	<i>Sato i in. 1977;</i> <i>Sato i in. 1977</i>
Mysz	dożylna	5200 mg/kg mc. (samice) 4600 mg/kg mc. (samce)	<i>Sato i in. 1977;</i> <i>Sato i in. 1977</i>
Szczur	dootrzewnowa	> 5000 mg/kg mc.	ChemIDPlus 2016
Szczur	podskórna	8200 mg/kg mc. (samice) 9400 mg/kg mc. (samce)	<i>Sato i in. 1977;</i> <i>Sato i in. 1977</i>
Mysz	podskórna	10 700 mg/kg mc. (samice) 9200 mg/kg mc. (samce)	<i>Sato i in. 1977;</i> <i>Sato i in. 1977</i>

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących dawek śmiertelnych mocznika po podaniu drogą oddechową lub na skórę.

Sato i in. (1977) badali toksyczność ostrą mocznika na szczurach Wistar oraz na myszach (nie podano szczepu), po 5 zwierząt obu płci w grupie, w celu wyznaczenia mediany dawek śmiertelnych po podaniu: dożołądkowym, podskórnym i dożylnym. U zwierząt narażonych zaobserwowano: senność, chwiejny chód oraz brak właściwych odruchów.

Jednorazowe podanie szczurom Sprague-Dawley zgłębnikiem do żołądka mocznika znakowanego izotopem [¹⁴C] w dawkach: 2; 62,5; 250 lub 1000 mg/kg mc. (po 3 zwierzęta w grupie) nie powodowało widocznych szkodliwych skutków działania substancji i nie wpływało na zachowanie zwierząt (*Nomura i in. 2006*).

Samcom myszy (Swiss Albino) w wieku 3 ÷ 4 miesięcy podawano zgłębnikiem 0,1 ml mleka/dzień zawierającego: 0 (kontrola); 0,1825; 0,365 lub 0,73 mg mocznika. Zgodnie z informacją podaną przez autorów masa zwierząt wynosiła 15 ÷ 35 g, średnio 25 g, podane ilości mocznika w mleku odpowiadają dawkom: 0; 7,3; 14,6 lub 29,2 mg/kg mc./dzień. Każda z grup zwierząt liczyła 12 zwierząt. W 7. i 28. dniu eksperymentu zabito po 3 myszy z każdej grupy i wykonano badania histopatologiczne wątroby oraz nerek. Autorzy stwierdzili, że już w przypadku 7-dniowego narażenia są widoczne skutki działania hepato- i nefrotoksycznego mocznika. We wszystkich narażanych grupach zwierząt stwierdzono: zmiany w wątrobie (zmiany zwyrodnieniowe i martwicę hepatocytów, ogniska martwicy, przekrwienie,

przyćmienie mięszowe), zmiany obrzękowe, początki formowania grudek limfatycznych w mięszu oraz nacieki komórek jednojądrzastych w obszarze okołowrotnym. Charakter obserwowanych zmian u zwierząt po 7 i 28 dniach eksperymentu był zbliżony, lecz po 28 dniach były one bardziej nasilone, grudki limfatyczne występowały w mięszu wątroby i w tkance okołonaczyniowej. U myszy z grupy kontrolnej nie odnotowano żadnych zmian w wątrobie. U zwierząt zmiany w nerkach nasilały się wraz ze wzrostem dawki mocznika. Po 7 dniach eksperymentu w grupie zwierząt, którym podawano największą dawkę mocznika obserwowano: zmiany w okołonerkowej tkance tłuszczowej, niewielkie zmiany martwice w mięszu nerek, niewielkie do umiarkowanego przekrwienie, nacieki leukocytów w tkance śródmięszowej oraz skupiska limfocytów w tkance okołonaczyniowej. W grupach otrzymujących mniejsze dawki mocznika zmiany były mniej nasilone, przy najmniejszej dawce odnotowano jedynie przekrwienie w większych naczyniach krwionośnych nerek. Po 28 dniach zmiany się nasilały we wszystkich grupach narażanych myszy – opisano: martwicę tłuszczową tkanki okołonerkowej, rozlane zapalenie kłębuszków nerkowych, martwicę koagulacyjną kanalików, silne przekrwienie, nacieki komórek jednojądrzastych w tkance śródmięszowej oraz skupiska leukocytów w tkance śródmięszowej i w mięszu nerek, lecz autorzy nie przypisują konkretnych zmian poszczególnym dawkom. U myszy z grupy kontrolnej nie obserwowano zmian patologicznych w nerkach (*Kommadath i in. 2001*).

Działanie drażniące

Badanie działania drażniącego mocznika na oczy przeprowadzono na 3 królikach Vienna White (1 samiec i 2 samice), którym podano jednorazowo do worka spojówkowego około 43 mg mocznika. Oczu nie przemywano wodą. Ocenę objawów działania drażniącego (zmętnienie rogówki, podrażnienie tęczęwki, podrażnienie spojówek – zaczerwienienie, obrzęk, wydzielinę z oka) przeprowadzono według metodyki OECD po: 1, 24, 48 i 72 h oraz po 8 dniach od podania mocznika. Po 1 h od podania działanie drażniące mocznika było ograniczone do spojówek. Zaczerwienienie spojówek odnotowano u wszystkich zwierząt po: 1, 24, 48 i 72 h i oceniono je na 2 lub 3 (w 3-stopniowej skali). Obrzęk spojówek oraz wydzielina z oczu (ocenione na 1 lub 2 w 3-stopniowej skali) były widoczne u wszystkich zwierząt po 1 h oraz po 24 h. Po 48 i 72 h u 2 królików objawy te ustąpiły, natomiast u jednego królika po 48 h objawy się nasiliły – obserwowano krwawą wydzielinę z oka. Niewielkie zmętnienie rogówki (ocenione na 1 w 3-stopniowej skali) odnotowano u 2 królików po 24 h oraz u wszystkich 3 królików po 48 h oraz 72 h. Wszystkie opisane zmiany były odwracalne i ustąpiły całkowicie po 8 dniach narażenia. Na tej podstawie oceniono, że mocznik wykazuje słabe działanie drażniące na oczy, ale nie wymaga klasyfikacji jako substancja drażniąca (ECHA 2016).

Królikom New Zealand White (3 samce) podano na skórę grzbietu po 500 mg mocznika zwilżonego 0,2 ml wody i pozostawiono na 4 h pod opatrunkiem semiokluzyjnym, a następnie usunięto pozostałości substancji. Króliki badano po: 1;

24, 48 i 72 h od usunięcia substancji ze skóry. Nie odnotowano żadnych objawów działania drażniącego ani ogólnoustrojowego mocznika (ECHA 2016).

U myszy MF1h, którym наносono 10-procentowy wodny roztwór mocznika na skórę pod opatrunkiem okluzyjnym, nie obserwowano skutków działania drażniącego związku ani zmian histologicznych w skórze po 24 h od podania (Lashmar i in. 1989).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Krishna i in. (1990) nie odnotowali istotnych różnic w masie ciała królików ani żadnych innych widocznych objawów narażenia u królików, którym podawano mocznik w paszy o stężeniu: 0 (grupa kontrolna); 0,5-; 1,0- lub 1,5-procentowym, co odpowiadało dawkom: 0; 245; 490 lub 735 mg/kg mc./dzień. W każdej grupie było 7 zwierząt, po 2 króliki z każdej grupy zabijano w: 35., 70. i 110. dniu eksperymentu, a ostatniego królika – po 180 dniach. Wykonano szczegółowe badania histopatologiczne: narządów trzewnych, żołądka, jelit, mięśni i nadnerczy. W grupie kontrolnej nie obserwowano zmian w badanych narządach. W grupach narażanych na mocznik uszkodzenia narządów się nasilały wraz ze wzrostem dawki i czasu narażenia (były najbardziej wyraźne w wątrobie i w nerkach). Wyniki badań zestawiono w tabeli 2. Autorzy podkreślili, że przy dłuższym narażeniu zmiany na poziomie komórkowym były widoczne już w przypadku zwierząt, które otrzymywały najmniejszą dawkę mocznika.

Tabela 2.

Skutki narażenia królików na mocznik w zależności od dawki i czasu narażenia (Krishna i in 1990)

Dawka, mg/kg mc./dzień	Skutki narażenia
Po 35 dniach narażenia	
0 (grupa kontrolna)	nie obserwowano zmian
245	nie obserwowano zmian makroskopowych; niewielkie zmiany zwyrodnieniowe i skupiska komórek jednojądrzastych w obszarze nerek
490	niewielkie szarobiałe ogniska w mięszu oraz przekrwienie wątroby i nerek; niewielkie lub umiarkowane zmiany zwyrodnieniowe i rozrostowe w badanych narządach; ogniskowe skupiska komórek jednojądrzastych w badanych narządach
735	niewielkie szarobiałe ogniska w mięszu oraz przekrwienie wątroby i nerek; niewielkie lub umiarkowane zmiany zwyrodnieniowe i rozrostowe w badanych narządach; ogniskowe skupiska komórek jednojądrzastych w badanych narządach

cd. tab. 2.

Dawka, mg/kg mc./dzień	Skutki narażenia
Po 70 dniach narażenia	
0 (grupa kontrolna)	nie obserwowano zmian
245	niewielkie szarobiałe ogniska w mięszu oraz przekrwienie wątroby i nerek; niewielkie zmiany rozrostowe i zwyrodnieniowe w: płucach, wątrobie, nerkach i jelitach
490	umiarkowane lub ciężkie zmiany: zwyrodnieniowe, rozrostowe, martwicze i regeneracyjne w badanych narządach; agregacja komórek jednojądrzastych z utworzeniem struktur guzkowych
735	ciężkie zmiany: zwyrodnieniowe, rozrostowe, martwicze i regeneracyjne w badanych narządach; agregacja komórek jednojądrzastych z utworzeniem struktur guzkowych
Po 110 dniach narażenia	
0 (grupa kontrolna)	nie obserwowano zmian
245	zmiany zbliżone do opisanych poniżej, lecz mniej nasilone
490	szarobiałe powierzchnie ze zmianami ogniskowymi w nerkach i wątrobie; silne przekrwienie narządów i zmniejszenie śledziony; umiarkowane lub ciężkie zmiany: zwyrodnieniowe, rozrostowe, martwicze i regeneracyjne w badanych narządach; zmiany zwyrodnieniowe elementów limfatycznych
735	szarobiałe powierzchnie ze zmianami ogniskowymi w nerkach i wątrobie; silne przekrwienie narządów i zmniejszenie śledziony; ciężkie zmiany: zwyrodnieniowe, rozrostowe, martwicze i regeneracyjne w badanych narządach; zmiany zwyrodnieniowe elementów limfatycznych
Po 180 dniach narażenia	
0 (grupa kontrolna)	nie obserwowano zmian
245	liczne szarobiałe powierzchnie ze zmianami ogniskowymi w nerkach i wątrobie; zmiany: rozrostowe, martwicze i regeneracyjne
490	wyraźne zmiany: rozrostowe, martwicze i regeneracyjne w wątrobie i nerkach; zmiany zwyrodnieniowe elementów limfatycznych (umiarkowane do ciężkich)
735	wyraźne zmiany: rozrostowe, martwicze i regeneracyjne w wątrobie i nerkach; zmiany zwyrodnieniowe elementów limfatycznych (umiarkowane do ciężkich)

W ramach badań rakotwórczości prowadzonych przez National Cancer Institute (NCI) samcom i samicom szczurów Fischer 344 oraz myszom C57BL/6 (po 50 zwierząt każdej płci w grupie) podawano mocznik z paszą 7 dni w tygodniu przez 12 miesięcy. Ponieważ badania histopatologiczne zostały przeprowadzone wyłącznie pod kątem zmian nowotworowych, szczegółowe informacje

o dawkach i warunkach eksperymentu zostały opisane w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego. W grupach zwierząt narażonych na mocznik nie obserwowano zmniejszenia masy ciała, ani zależnego od dawki wzrostu liczby przypadków padnięć zwierząt (*Fleischman* i in. 1980).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Testy na bakteriach

Mocznik nie wykazywał działania mutagennego w teście mutacji powrotnych na bakteriach *Salmonella* Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją frakcji S9 (Ishidate i in. 1981; Mortelmans i in 1986; Shimizu i in. 1985). Ujemne wyniki uzyskano również w testach naprawy DNA na *Escherichia coli*, zarówno bez aktywacji, jak i z aktywacją metaboliczną (Hellmer, Bolcsfoldi 1992).

Testy w warunkach in vitro

W 3 badaniach na komórkach płuc chomika chińskiego bez aktywacji metabolicznej (16 mg mocznika/ml – co odpowiada 266 mM) obserwowano zwiększenie częstości aberracji chromosomowych, a w 2 badaniach przeprowadzonych w analogicznym układzie badawczym, lecz z aktywacją metaboliczną, uzyskano sprzeczne wyniki (Ishidate, Odashima 1977; Ishidate, Yoshikawa 1980; Ishidate i in 1981).

Oppenheim i Fishbein (1965) odnotowali zwiększenie częstości aberracji chromosomowych w leukocytach człowieka o stężeniu mocznika 3 mg/ml (50 mM), natomiast o stężeniu 0,06 mg/ml (1 mM) – wynik był ujemny.

Pęknięcia pojedynczej nici DNA obserwowano w badaniach na komórkach nerki myszy m1MCD3 oraz na komórkach L5178Y TK⁺ chłoniaka myszy (alkaliczny test kometowy). Nie obserwowano dwuniciowych pęknięć DNA w obojętnych testach kometowych na komórkach nerki myszy m1MCD3 (Garberg i in. 1988; Kultz, Chakravarty 2001; Zhang i in. 2004).

Wynik dodatni uzyskano w teście mutacji postępowych na komórkach L5178Y TK⁺ chłoniaka myszy (Wangenheim, Bolcsfoldi 1988).

Wyniki ujemne uzyskano w teście elucji alkalicznej na hepatocytach szczura (Sina i in. 1983) oraz w teście mikrojądrowym na komórkach L5178Y TK⁺ chłoniaka myszy (Nesslany, Marzin 1999), natomiast w teście na komórkach zarodków myszy C3H nie obserwowano komórek wielojądrzastych (de Barbander i in. 1976).

Testy w warunkach in vivo

Nie obserwowano zwiększenia częstości aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego myszy Swiss (samców), którym podawano z paszą do 0,73 mg mocznika/dzień (około 29,2 mg/kg mc./dzień) przez 28 dni (Kommadath i in. 2001). Natomiast w dawce 500 mg/dzień podawanej przez 5 ÷ 7 dni uzyskano wyniki dodatnie u myszy obu płci (Chaurasia 1991; Chaurasia, Sinha 1987).

U 5 myszy samców CBA BALB/c F1, którym podawano roztwór mocznika dootrzewnowo w dawce 250 ÷ 2000 mg mocznika/kg mc./dzień przez 5 tygodni nie obserwowano anomalii w budowie główki plemników (Topham 1980).

Mocznik nie spełnia kryteriów klasyfikacji ustalonych w rozporządzeniu CLP dla substancji działających mutagenie na komórki rozrodcze.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie ma informacji na temat badań oceniających działanie rakotwórcze mocznika na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W ramach badań prowadzonych przez National Cancer Institute (NCI) samcom i samicom szczurów Fischer 344 oraz myszy C57BL/6 podawano mocznik z paszą 7 dni w tygodniu przez 12 miesięcy (Fleischman i in. 1980). Dawki mocznika w poszczególnych grupach zwierząt wynosiły:

- szczury samce: 0 (grupa kontrolna); 379; 757 lub 3786 mg/kg mc./dzień
- szczury samice: 0 (grupa kontrolna); 419; 838 lub 4191 mg/kg mc./dzień
- myszy samce: 0 (grupa kontrolna); 644; 1288 lub 6442 mg/kg mc./dzień
- myszy samice: 0 (grupa kontrolna); 655; 1311 lub 6553 mg/kg mc./dzień.

Każda z grup liczyła 50 zwierząt, z wyjątkiem grup kontrolnych myszy, które składały się ze 100 myszy samców lub samic. W grupach narażanych zwierząt nie obserwowano zmniejszenia masy ciała zwierząt, ani zależnego od dawki wzrostu

liczby przypadków padnięć zwierząt. Po 365 dniach doświadczenia zabijano po 5 zwierząt z każdej grupy, pozostałe zwierzęta zabijano po 4 miesiącach obserwacji. Przeprowadzono badania makroskopowe i histopatologiczne następujących narządów (pod kątem zmian nowotworowych): mózgu, płuc, tchawicy, serca, grasicy, przysadki, tarczycy, przytarczycy, nadnerczy, przelyku, żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego, jelita grubego, pęcherzyka żółciowego wątroby (u myszy), trzustki, nerek, pęcherza, gruczołów płciowych, narządów płciowych, śledziony, węzłów chłonnych, kości, szpiku kostnego, skóry, gruczołów ślinowych i sutkowych. U szczurów samców odnotowano statystycznie istotny wzrost liczby przypadków śródmiąższowego gruczolaka jąder w grupie zwierząt otrzymującej największą dawkę mocznika (35/50 vs. 21/50 w kontroli, $p = 0,004$). W przypadku tego nowotworu liniowy trend był także statystycznie istotny (21/50; 27/48; 25/48 oraz 35/50 odpowiednio w kontroli oraz w kolejnych grupach badanych samców szczura; $p = 0,008$). Autorzy podkreślają, że ten typ nowotworu występuje samoistnie u szczurów i może występować nawet u 100% zwierząt kontrolnych (Fleischman i in. 1980).

U samic myszy obserwowano wzrost liczby przypadków chłoniaka złośliwego. Liczba przypadków chłoniaka złośliwego wynosiła: 10/92 w grupie kontrolnej; 7/43 w grupie otrzymującej mocznik w dawce 655 mg/kg mc./dzień; 10/38 w dawce 1311 mg/kg mc./dzień oraz 9/50 w dawce 6553 mg/kg mc./dzień. Statystycznie istotny wzrost liczby przypadków chłoniaka złośliwego ($p = 0,008$) obserwowano jedynie w grupie samic otrzymujących mocznik w dawce 1311 mg/kg mc./dzień (Fleischman i in. 1980).

U myszy samców (20 myszy szczepu A oraz 10 C57BL) nie stwierdzono nowotworów w miejscu podawania mocznika podskórnym. Na początku badania zwierzętom wstrzyknięto po 10 mg mocznika, a następnie ilość podawanego mocznika zwiększano do 50 mg. Łącznie w ciągu 11 miesięcy eksperymentu podano 800 mg mocznika/zwierzę (Shear, Leiter 1941).

W EPA mocznik zaliczono do substancji, co do których dostępne informacje nie pozwalają na przeprowadzenie oceny potencjału działania rako-

twórczego na człowieka, z przypisanym deskrytorem II (*Inadequate Information to Assess the Carcinogenic Potential*), (EPA 2011, ACGIH 2015).

Działanie na rozrodczość

Działanie na rozrodczość ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących działania mocznika na rozrodczość ludzi.

Działanie na rozrodczość zwierząt

Ciężarnym samicom szczurów Wistar (4 samice w 12. dniu ciąży, w wieku 15 tygodni) podawano drogą pokarmową (jednorazowo) 2000 mg mocznika/kg mc. w postaci roztworu wodnego, natomiast samicom myszy ICR (po 3 samice w 10. dniu ciąży, w wieku 8 tygodni) podawano 1000 lub 2000 mg/kg mc. mocznika. Zwierzętom kontrolnym (6 szczurów i 17 myszy) podawano samą wodę. U matek nie obserwowano skutków działania toksycznego mocznika. Zwierzęta zabito w 20. dniu (szczury) oraz w 18. dniu ciąży (myszy). Między grupami zwierząt narażanymi na mocznik a grupami kontrolnymi nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w: liczbie implantacji, liczbie żywych płodów, odsetku płodów zresorbowanych, masie ciała płodów ani w liczbie płodów z wadami rozwojowymi (Teramoto i in. 1981).

Sześciu samicom szczura Wistar podawano zgłębnikiem roztwór wodny mocznika 2 razy dziennie od 6. dnia ciąży przez 14 dni. Dawka dzienna mocznika wynosiła 5000 mg/kg mc./dzień. Celem eksperymentu było zbadanie potencjalnego wpływu mocznika na rozwój nerek u potomstwa. Noworodki (39 z grupy badanej i 34 z grupy kontrolnej) zabito po 48 h, oznaczono masę nerek, a dodatkowo prawe nerki wysuszono i oznaczano suchą masę. Nie obserwowano objawów toksycznego działania mocznika u matek ani istotnych zmian masy nerek potomstwa w porównaniu do potomstwa samic z grupy kontrolnej (6 samic, którym podawano samą wodę), (Seipelt i in. 1969).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Bronaugh i in. (1982) badali wchłanianie mocznika znakowanego izotopem [^{14}C] przez skórę szczurów samic Osborne-Mandel. W badaniu w warunkach *in vitro* wyznaczono stałą przepuszczalności ($1,6 \cdot 10^{-5}$ cm/h), a absorpcji w ciągu 5 dni uległo 7,2% zaaplikowanej dawki mocznika wynoszącej 0,0048 mg. W badaniu przeprowadzonym w warunkach *in vivo* szczurom Osborne-Mandel (samicom) nanoszono na skórę 0,008 mg [^{14}C]mocznika w wazelinie w warunkach semio-kluzyjnych. Po 5 dniach wchłonęło się 8,1% podanej dawki. Autorzy podkreślają, że wyniki uzyskane w warunkach *in vitro* i *in vivo* są zbliżone (Bronaugh i in. 1982). Stałe przepuszczalności wyznaczone dla skóry i skóry właściwej królików w warunkach *in vitro* wynosiły odpowiednio $2,37 \cdot 10^{-6}$ oraz $1,2 \cdot 10^{-3}$ cm/min (Treherne 1956). Absorpcja mocznika przez nieuszkodzoną skórę człowieka w eksperymencie w warunkach *in vitro* wynosiła $9,5 \pm 2,3\%$, a w przypadku uszkodzonej (startej) skóry była około 7-krotnie większa ($67,9 \pm 5,6\%$), (Bronaugh, Steward 1985).

Dawes (2006) przeprowadził badanie na ochotnikach (5 mężczyzn i 5 kobiet w wieku $24 \div 68$ lat, średnio 36 lat), którym podano do żucia gumę zawierającą 27,3 mg mocznika oraz 0,5 mg czerwieni fenolowej (*phenol red*) jako substancji wskaźnikowej, która nie ulega wchłanianiu przez błony śluzowe. Eksperyment trwał 10 min w ciągu których zbierano ślinę ochotników. Zawartość czerwieni fenolowej w zebranej ślinie i w pozostałościach gumy do żucia stanowiła $96,92 \pm 6,45\%$ ilości początkowej zawartej w gumie do żucia, natomiast zawartość mocznika jedynie $85,66\% \pm 5,64\%$. Zdaniem autorów różnica ta potwierdza wchłanianie mocznika przez błony śluzowe w jamie ustnej, zwłaszcza gdy stężenie mocznika w ślinie jest większe niż w osoczu.

Nomura i in. (2006) badali wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm i wydalanie po podaniu dożołądkowym i dożylnym [^{14}C]mocznika szczurom Sprague-Dawley. Mocznik podawano zgłębnikiem do żołądka w roztworze soli fizjologicznej w dawkach: 2; 62,5; 250 i 1000 mg/kg mc. lub dożylnie w roztworze wodnym w dawce 2 mg/kg mc. Każdą grupę tworzyły 3 szczury (samce), które miały przez cały czas dostęp do paszy i wody

(grupy te autorzy określili jako *non-fasted*). Dodatkowym 2 grupom zwierząt, określonym jako *fasted* (głodzone), podano dożołądkowo lub dożylnie 2 mg/kg mc. mocznika, lecz 15 h przed podaniem substancji i 8 h po podaniu zwierzęta z tych grup nie miały dostępu do paszy.

Po podaniu dożołądkowym maksymalne stężenie [^{14}C]mocznika w osoczu, obliczone na podstawie pomiaru radioaktywności jako stężenie równoważne wyrażone w $\mu\text{g eq./ml}$, wzrastało wraz ze wzrostem dawki i w kolejnych grupach *non-fasted*, wynosiło: $1,1 \pm 0,16$; $32,1 \pm 9,7$; 100 ± 42 oraz 470 ± 53 $\mu\text{g eq./ml}$, a w przypadku tej samej dawki (2 mg/kg mc.) u zwierząt z grupy *fasted* odnotowano prawie 2-krotnie większe stężenie [^{14}C]mocznika niż w grupie *non-fasted* ($1,96 \pm 0,17$ vs. $1,1 \pm 0,16$ $\mu\text{g eq./ml}$). U zwierząt *fasted* maksymalne stężenie odnotowano 0,5 h po podaniu, u zwierząt *non-fasted* – 1 h po podaniu, a w przypadku największej dawki – 2 h po podaniu. Zarówno po podaniu dożołądkowym, jak i dożylnym, stężenie mocznika w osoczu zmniejszało się dwufazowo. Wartości $t_{1/2}$ dla I fazy były zbliżone we wszystkich grupach narażanych zwierząt i wynosiły około 2 h. Dostęp do paszy powodował wyraźny wzrost $t_{1/2}$ II fazy – w grupie zwierząt *non-fasted* $t_{1/2}$ fazy II był około 2-krotnie większy niż w grupie *fasted* przy tej samej dawce mocznika (6,2 vs. 3,5 h po podaniu dożylnym oraz 7,5 vs. 3,4 h po podaniu dożołądkowym), (Nomura i in. 2006).

Stężenia radioaktywnego [^{14}C] mocznika w poszczególnych narządach zmierzono u zwierząt z dwóch grup (*fasted* i *non-fasted*) po: 0,5; 1; 4; 8; 24 i 72 h od podania 2 mg mocznika/kg mc. drogą pokarmową. W większości narządów największe stężenia zmierzono po 30 min. Zarówno po 30 min, jak i po 4 i 8 h stężenia zmierzone w nerkach i w pęcherzu moczowym były większe od stężeń w osoczu (Nomura i in. 2006).

Metabolizm i wydalanie

Egzogenny mocznik podany dożołądkowo lub dożylnie szczurom wydalany się głównie w postaci niezmienionej z moczem. W organizmie mocznik ulega częściowemu rozkładowi do amoniaku i ditlenku węgla. Na wzrost ilości rozkładanego mocznika wpływ ma spożycie pokarmu. Jednocześnie w wątrobie (w cyklu mocznikowym) zachodzi

synteza mocznika z amoniaku i ditlenku węgla. Jest to podstawowy szlak metaboliczny, w trakcie którego toksyczny amoniak, powstający w wyniku katabolizmu białek i aminokwasów, ulega przekształceniu w nietoksyczny mocznik, który następnie jest wydalany z moczem. W grupie szczurów *fasted* po 96 h po podaniu dożylnym [¹⁴C]mocznika około 91,1% dawki [¹⁴C] uległo wydaleniu z moczem, 4,7% z wydychanym powietrzem i 0,3% z kałem, natomiast po podaniu dożołądkowym 95,1% uległo wydaleniu z moczem, 3,5% z wydychanym powietrzem i 1,2% z kałem (Nomura i in. 2006). W drugiej grupie szczurów *non-fasted* po podaniu dożylnym z moczem uległo

wydaleniu 73,1% dawki [¹⁴C], 20,9% z wydychanym powietrzem i 1,6% z kałem, a po podaniu dożołądkowym, odpowiednio: 54; 42,9 i 1%. We wszystkich przypadkach większość [¹⁴C] uległa wydaleniu w ciągu pierwszych 24 h.

U 4 ochotników, którym podano jednorazowo dożylnie 24 mg (0,4 mmol) [¹³C]mocznika, klirens mocznika wynosił 61,7 ÷ 72,6 ml/min, natomiast czas półtrwania $t_{1/2}$ 8,4 ÷ 10,4 h. W przypadku pacjenta z niewydolnością nerek, któremu podano dożylnie 48 mg (0,8 mmol) [¹³C]mocznika, klirens wyniósł 7,4 ml/min, $t_{1/2}$ = 58,6 h (Kloppenburger i in. 1997).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących mechanizmu działania toksycznego mocznika.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Mocznik o stężeniach powyżej 10-procentowych ma działanie keratolityczne – ułatwia złuszczenie i zwiększa przepuszczalność warstwy rogowej przez co zwiększa aktywność terapeutyczną wielu leków miejscowych, np. pozwala na zastosowanie słabszych preparatów sterydowych przez krótszy czas, lecz może zwiększać ryzyko podrażnienia skóry (Chodorowska, Szponar 2010).

Agner (1992) przeprowadził testy płatkowe u 17 ochotników, którym podawano 20-procentowy roztwór mocznika w wodzie i w wazelinie oraz wodę i wazelinę. Narażenie w warunkach okluzyjnych trwało 24 h. Badanie skóry przeprowadzono przed aplikacją, po 24 h (60 min po usunięciu substancji) i po 48 h od aplikacji. Podanie na skórę 20-procentowego roztworu mocznika w wazelinie spowodowało istotny wzrost przypadków

zaczerwienienia skóry. Zaczerwienienie (ocenione na 1 lub 2 w skali 0 ÷ 3) odnotowano u 10/17 ochotników ($p < 0,001$), podczas gdy 20-procentowy roztwór wodny mocznika spowodował zaczerwienienie o analogicznym nasileniu u 3/17 osób, a same nośniki w 2 przypadkach. W badaniu przeprowadzonym po 24 h w miejscu podania mocznika w wazelinie stwierdzano stan zapalny skóry (statystycznie istotny wzrost przepływu krwi przez skórę i obrzęk) oraz istotny wzrost transepidermalnej utraty wody (TEWL) w porównaniu z wartościami zmierzonymi przed badaniem oraz w miejscach podania nośników. Zmiany te były odwracalne po 48 h po podaniu mocznika.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia na mocznik u ludzi.

Zależność skutków od dawki i czasu narażenia

na mocznik uzyskaną w eksperymencie, w którym królikom podawano paszę zawierającą: 0,5; 1 lub 1,4% mocznika (odpowiednio: 245; 490 lub 735 mg/kg mc./dzień) przez: 35, 70, 110 lub 180 dni, przedstawiono w tabeli 2.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Wartości normatywów higienicznych mocznika zostały ustalone jedynie w kilku państwach (tab. 3.). W USA Amerykańskie Stowarzyszenie Higienistów Przemysłowych (AIHA, *American Industrial Hygiene Association*) ustaliło wartość normatywu higienicznego wynoszącą 10 mg/m³ jako średnią ważoną dla 8 h czasu pracy (WEEL-TWA), (ACGIH 2015). Taki sam normatyw obowiązuje

obecnie prawnie na Łotwie i na Litwie (Darba... 2007; Dėl Lietuvos... 2011). W Chinach ustalono wartość dopuszczalną mocznika wynoszącą 5 mg/m³ i wartość dopuszczalną chwilową (15-min) wynoszącą 10 mg/m³ (GESTIS 2016). W Rosji ustalono jedynie wartość chwilową (STEL) wynoszącą 10 mg/m³ (RTECS 2016). Nie są znane podstawy merytoryczne ustalenia ww. normatywów.

Tabela 3.

Normatywy higieniczne dla mocznika w środowisku pracy w poszczególnych państwach (ACGIH 2015; Darba... 2007; Dėl Lietuvos... 2011; GESTIS 2016; RTECS 2016)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Wartość NDSP, mg/m ³	Uwagi
Chiny	5	10	–	–
Litwa	10	–	–	–
Łotwa	10	–	–	–
Rosja	–	10	–	–
USA: – AIHA	10	–	–	–

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Do obliczenia wartości NDS dla mocznika przyjęto wartość LOAEL na poziomie 245 mg/kg m.c./dzień uzyskaną w eksperymencie na królikach, którym podawano związek z paszą przez 110 lub 180 dni (Krishna i in. 1990). Skutkiem krytycznym działania mocznika były zmiany obserwowane w wątrobie i w nerkach (liczne szarobiałe powierzchnie ze zmianami ogniskowymi, zmiany rozrostowe, martwicze i regeneracyjne). Do obliczenia dawki (D_w) na ekwiwalentne dzienne stężenie w powietrzu (D_c) zastosowano wzór:

$$D_c = D_w \cdot \frac{W_h}{V_h},$$

gdzie:

D_w – dawka,

W_h – masa ciała człowieka (70 kg),

V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m³).

Po podstawieniu przyjętych wartości do wzoru obliczono:

$$D_c = 245 \cdot \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \cdot \frac{70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 1715 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}.$$

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{D_c}{U_F}.$$

Do wyznaczenia wartości NDS przyjęto następujące współczynniki niepewności:

U_F – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników:

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

$B = 3$ – różnice międzygatunkowe i droga podania (eksperyment na królikach, *per os*),

- $C = 1$ – przejście z narażenia krótko-terminowego do przewlekłego
- $D = 2$ – współczynnik związany z zastosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL,
- $E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Podstawiając przyjęte wartości współczynników niepewności do wzoru, obliczono wartość NDS:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \frac{D_w}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{1715 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = \\ &= \frac{1715 \text{ mg/m}^3}{12} = 142,9 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Przy ustalaniu wartości NDS należy jednak uwzględnić fakt, że mocznik ma bardzo małą prężność par i narażenie jest możliwe wyłącznie na pyły mocznika. Dlatego w celu zabezpieczenia pracowników przed uciążliwym działaniem frakcji wdychalnej mocznika proponujemy przyjęcie wartości NDS na poziomie 10 mg/m^3 , podobnie jak dla innych pyłów niesklasyfikowanych ze względu na toksyczność, ale stwarzających zagrożenie ze względu na utrudnienie widoczności.

Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) mocznika.

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH, American Conference of Industrial Hygienists (2015). Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati, USA.
- Agner T. (1992). An experimental study of irritant effects of urea in different vehicles. Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh) 177, 44–46.
- de Brabander M., Van de Veire R., Aerts F., Geuens S., Hoebeke J. (1976). A new culture model facilitating rapid quantitative testing of mitotic spindle inhibition in mammalian cells. J. Natl. Cancer Inst. 56(2), 357–363.
- Bhat M.R., Ramaswamy C. (1993). Effect of ammonia, urea and diammonium phosphate (DAP) on lung functions in fertilizer plant workers. Indian J. Physiol. Pharmacol. 37(3), 221–224.
- Bronaugh R.L., Stewart R.F., Congdon E.R., Giles A.L. Jr (1982). Methods for in vitro percutaneous absorption studies I. Comparison with in vivo results. Toxicol. Appl. Pharmacol. 62(3), 474–480.
- Bronaugh R.L., Stewart R.F. (1985). Methods for in vitro percutaneous absorption studies V. Permeation through damaged skin. J. Pharm. Sci. 74, 1062–1066.
- Cade J.F., Pain M.C. (1972). Lung function in provoked asthma: responses to inhaled urea, methacholine and isoprenaline. Clin. Sci. 43(6), 759–769.
- Ceresana, Market Intelligence. Consulting (2012). Market Study: Urea [dostęp: maj 2016; <http://www.ceresana.com/en/market-studies/agriculture/urea/>].
- Chaurasia O.P. (1991). Randomness of chromosome breaks in bone marrow cells of fertilizer-fed mice. *Mus musculus*. Cytobios. 67(268), 7–12.
- Chaurasia O.P., Sinha S.P. (1987). Effects of urea on mitotic chromosomes of mice and onion. Cytologia 52(4), 877–882.
- ChemIDplus Lite (2016). U.S. National Library of Medicine [dostęp: maj 2016; <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/57-13-6>].
- Chodorowska G., Szponar A. (2010). Leczenie miejscowe atopowego zapalenia skóry w okresie zaostrzeń. Alergia 1, 34–37.
- CHRIS, Chemical Hazard Response Information System (2016). Urea.
- CIR Expert Panel, Cosmetic Ingredient Review (2005). Final Report of the Safety Assessment of Urea. Int. J. Toxicol. 24 (Suppl. 3), 1–56.
- Darba aizsardzības prasības saskarē ar ķīmiskajām vielām darba vietās (2007) [dostęp: maj 2016; <http://likumi.lv/doc.php?id=157382>].
- Dawes C. (2006). Absorption of urea through the oral mucosa and estimation of the percentage of secreted whole saliva inadvertently swallowed during saliva collection. Arch. Oral Biol. 51(2), 111–116.
- Dėl Lietuvos Higienos Normos HN 23:2011 (2011) [dostęp: maj 2016; http://www3.lrs.lt/pls/inter3/dokpaieska.showdoc_1?p_id=405920&p_query=&p_tr2=].
- ECHA (2016). European Chemicals Agency. Helsinki [dostęp: maj 2016; <http://www.echa.europa.eu/pl/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/16152>].
- ECHA C&L Inventory (2016). European Chemicals Agency. Helsinki [dostęp: maj 2016; <http://www.echa>].

europa.eu/pl/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/10451].

Eknayan G., Wacksman S.J., Glueck H.I., Will J.J. (1969). Platelet function in renal failure. *N. Engl. J. Med.* 280(13), 677–681. DOI: 10.1056/NEJM196903272801301.

El Far M., El Naggar M., Elkhawaga O.A.Y., Yahya R., Allam A., Khalifa A. (2006). Carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, and prostate-specific antigen in the sera of industrial workers exposed to phenol, formaldehyde, urea, and mixed vapors. *Inhal. Toxicol.* 18(13), 1041–1046. DOI: 10.1080/08958370600904603.

EPA, Environmental Protection Agency (2011). Toxicological Review of Urea (CAS No. 57-13-6). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC, EPA/635/R-10/005F [dostęp: maj 2016; <https://www.epa.gov/iris>].

Fleischman R.W., Baker J.R., Hagopian M., Wade H.G., Hayden D.W., Smith E.R., Weisburger J.H., Weisburger E.K. (1980). Carcinogenesis bioassay of acetamide, hexanamide, adipamide, urea and p-tolylurea in mice and rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 3, 149–170.

Garberg P., Akerblom E., Bolcsfoldi G. (1988). Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat. Res.* 203(3), 155–176.

GESTIS Substance Database (2016) [dostęp: maj 2016; [http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)].

GESTIS International limit values (2016) [dostęp: maj 2016; <http://limitvalue.ifa.dguv.de>].

Gollhausen R., Kligman A.M. (1985). Effects of pressure on contact dermatitis. *Am. J. Ind. Med.* 8(4-5), 323–328.

Hellmer L., Bolcsfoldi G. (1992). An evaluation of the *E. coli* k-12 UVRB/RECA DNA repair host-mediated assay. I. In vitro sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutat. Res.* 272(2), 145–160.

HSDB, Hazardous substances data bank (2016). Urea. National Library of Medicine, Bethesda, USA [dostęp: maj 2016; <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~IbVWcf:3>].

Hubicz K. (2015). Mocznik w kosmetykach. Jakie właściwości ma mocznik? [dostęp: maj 2016; http://www.poradnikzdrowie.pl/uroda/kosmetyki/mocznik-w-kosmetykach-jakie-wlasciwosci-ma-mocznik_40716.html].

ICSC, International Chemical Safety Cards (2016) [dostęp: maj 2016; <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0595.html>].

Ishidate M. Jr., Odashima, S. (1977). Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro – a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.* 48(3-4), 337–353.

Ishidate M., Sofuni T., Yoshikawa K. (1981). Chromosomal aberration tests in vitro as a primary screening tool for environmental mutagens and/or carcinogens. *Gann Monogr. Cancer Res.* 27, 95–108 [cyt. za CIR Expert Panel 2005].

Ishidate M. Jr., Yoshikawa K. (1980). Chromosome aberration tests with Chinese hamster cells in vitro with and without metabolic activation - a comparative study on mutagens and carcinogens. *Arch. Toxicol. Suppl.* 4, 41–44.

Johnson W.J., Hagge H.H., Wagoner R.D., Dinapoli R.P., Rosevear J.W. (1972). Effects of urea loading in patients with advanced renal failure. *Mayo Clinic. Proc.* 47, 21–29 [cyt. za WHO 1993].

Keating F.R. Jr., Jones J.D., Elveback L.R., Randall R.V. (1969). The relation of age and sex to distribution of values in healthy adults of serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, total proteins, albumin, and blood urea. *J. Lab. Clin. Med.* 73(5), 825–834.

Kloppenborg W.D., Wolthers B.G., Stellaard F., Elzinga H., Tepper T., De Jong P.E., Huisman R.M. (1997). Determination of urea kinetics by isotope dilution with [¹³C] urea and gas chromatography-isotope ratio mass spectrometry (GC-IRMS) analysis. *Clin. Sci.* 93(1), 73–80.

Kolenda M. (2013). Mocznik w kosmetykach. [dostęp: maj 2016; <http://biotechnologia.pl/kosmetologia/artykuly/mocznik-w-kosmetykach,12801>].

Kommadath A., Sharma A., Jakhar K.K. (2001). Hepatotoxic, nephrotoxic and genotoxic effects in mice fed urea adulterated milk. *Indian J. Dairy Sci.* 54(6), 316–321 [cyt. za EPA 2011].

Krishna L., Makkar H.P.S., Singh B. (1990). Urea utilization by rabbits fed low protein diets. II. Pathological studies. *J. Appl. Rabbit Res.* 13, 83–86.

Kultz D., Chakravarty D. (2001). Hyperosmolality in the form of elevated NaCl but not urea causes DNA damage in murine kidney cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98(4), 1999–2004.

Lashmar U.T., Hadgraft J., Thomas N. (1989). Topical application of penetration enhancers to the skin of nude mice: a histopathological study. *J. Pharm. Pharmacol.* 41(2), 118–221.

Martindale (2002). The complete drug reference. 33rd ed. by S.C.Sweetman, BPharm, MRPharmS, Pharmaceutical Press, London, Chicago, 2002.

Mortelmans K., Haworth S., Lawlor T. i in. (1986). Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.* 8 (Suppl. 7), 1–119.

Nesslany F., Marzin D. (1999). A micromethod for the in vitro micronucleus assay. *Mutagenesis* 14(4), 403–410.

- Nomura N., Matsumoto S., Nishimura Y., Terauchi Y., Fujii T. (2006). Disposition of exogenous urea and effects of diet in rats. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 56(3), 258–266.
- Oppenheim J.J., Fishbein W.N. (1965). Induction of chromosome breaks in cultured normal human leukocytes by potassium arsenite, hydroxyurea and related compounds. *Cancer Res.* 25(7), 980–985.
- Poradnikzdrowie.pl (2016) [dostęp: maj 2016; http://www.poradnikzdrowie.pl/sprawdz-sie/badania/mocznik-jako-azot-mocznika-bun-normy_35468.html].
- Portal Gospodarczy (2013). W ZA Puławy padł rekord produkcji mocznika [dostęp: maj 2016; http://chemia.wnp.pl/w-za-pulawy-padl-rekord-produkcji-mocznika,187133_1_0_0.html].
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. *Dz. Urz. WE L 353* z 31.12.2008 r. z późn. zm., 1–1355).
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2016). Urea. National Institutes for Occupational Safety and Health, Cincinnati, USA.
- Sato N., Aikawa K., Sugimoto T., Kotera K., Tauchi K., Tanaka H., Ikada K., Igarashi, N. (1977). Toxicological Studies of Urea. Acute, Subacute and Chronic tests in Rats and Mice. *Oyo Yakuri (Pharmacometrics)* 13(5), 749–772 (cyt. za ECHA 2016).
- Seipelt H., Zoellner K., Hilgenfeld E., Grossmann H. (1969). Untersuchungen an nieren neugeborener ratten nach chronischer harnstoffapplikation beim muttertier [Studies on kidneys of newborn rats after chronic urea administration to the mother]. *Z. Urol. Nephrol.* 62(8), 623–627.
- Serup J. (1992). A double-blind comparison of two creams containing urea as the active ingredient. Assessment of efficacy and side-effects by non-invasive techniques and a clinical scoring scheme. *Acta Derm. Venerol. Suppl.* (Stockh) 177, 34–43.
- Shear M.J., Leiter J. (1941). Studies in carcinogenesis. XIV. Production of subcutaneous tumors in mice by miscellaneous polycyclic compounds. *J. Natl. Cancer Inst.* 2, 241–258 (cyt. za EPA 2011).
- Shimizu H., Suzuki Y., Takemura N., Goto S., Matsushita H. (1985). The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn. J. Ind. Health* 27(6), 400–419 (cyt. za: CIR Expert Panel 2005).
- Sina J.F., Bean C.L., Dysart G.R. i in. (1983). Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res.* 113(5), 357–391.
- Steyn D.G. (1961). An outbreak of urea poisoning among Bantu farm laborers in the Potgietersrust District, Transvaal. *S. African. Med. J.* 35(35), 721–722.
- Tablice biologiczne (2004). [Red.] W. Mizerski. Wyd. IV. Adamantan, Warszawa.
- Teramoto S., Kaneda M., Aoyama H., Shirasu Y. (1981). Correlation between the molecular structure of N-alkylureas and N-alkylthioureas and their teratogenic properties. *Teratology* 23(3), 335–342.
- Topham J.C. (1980). Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat. Res.* 74(5), 379–387.
- Treherne J.E. (1956). The permeability of skin to some electrolytes. *J. Physiol.* 122, 171–180.
- Wangenheim J., Bolcsfoldi G. (1988). Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis* 3(3), 193–205.
- WHO (1993). Urea: Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 32 [dostęp: maj 2016; <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je16.htm>].
- Zhang Z., Dmitrieva N.I., Park J.H. i in. (2004) High urea and NaCl carbonylate proteins in renal cells in culture and in vivo, and high urea causes 8-oxoguanine lesions in their DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(25), 9491–9496.

**ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH,
NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE,
PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA
W NARAŻENIU NA MOCZNIK - FRAKCJĘ WDYCHALNĄ**

*dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na spojówkę i skórę.

Badania pomocnicze: aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT) i kreatynina.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na spojówkę i skórę.

Badania pomocnicze: AST, ALT, kreatynina, w zależności od wskazań spirometria spoczynkowa.

Częstotliwość badań okresowych: co 24 miesiące.

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 spojówkę i skórę.

Badania pomocnicze: AST, ALT, kreatynina, w zależności od wskazań spirometria spoczynkowa.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami krytycznymi w narażeniu na mocznik są: spojówki, wątroba i nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na mocznik jest ciężkie uszkodzenie wątroby lub nerek.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

Ze względu na działanie drażniące na oczy w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób i dolegliwości ze strony narządu wzroku.