

MH Dr. Radó György Honvéd Egészségügyi Központ  
Tudományos Intézet Toxikológiai Kutató Osztály

## Organofoszfát növényvédőszer hatása az immunrendszerre

Dr. Galántai Rita Tünde Ph.D.,  
Dr. Gachályi András ny. mérnök-ezredes

*Kulcsszavak: organofoszfát növényvédőszer, immuntoxicitás, lymphocyták, autoimmunitás, légúti hiperreaktivitás*

A szerzők irodalmi áttekintést adnak az organofoszfát típusú növényvédőszer immunrendszerre gyakorolt lehetséges hatásairól. Mivel az organofoszfát típusú vegyületeket széles körben használják mezőgazdasági célokra, és a harcanyagok egyik csoportja, az idegmérgek is ebbe a vegyületcsoportba tartoznak, az organofoszfátok potenciális veszélyt jelentenek a hadsereg állományára. Fő hatásuk, a neurotoxicitás széles körben tanulmányozott és ismert terület, immuntoxicitásukról azonban kevesebb szó esik. A jelen összefoglaló szeretné felhívni a figyelmet arra, hogy az organofoszfátok hatással lehetnek az immunrendszer sejtjeire, szerveire és az immunválasz folyamataira is, továbbá szerepet játszhatnak immunológiai eredetű betegségek kialakulásában.

**Rövidítések:** OP - organofoszfát  
ConA - concanavalin A  
IL-2 - interleukin-2  
CTL - citotoxikus T-lymphocyt  
LAK - limfokin-aktivált ölüsejt  
IFN- $\gamma$  - interferon- $\gamma$   
ASM - simaizom elleni antitest

CPS - Chlorpyrifos  
PHA - phytohemagglutinin  
DDVP - Dichlorvos  
NK - (natural killer) természetes ölüsejt  
Th - (T-helper) segítő T-sejt  
ANA - antinukleáris antitest  
APC - parietális sejt elleni antitest

Az organofoszfát (OP) növényvédőszeret világszerte széles körben alkalmazzák. A harcanyagok közül az idegmérgek is kémiaiilag az OP-k közé sorolhatók. A Toxikológiai Kutató Osztály alapvető feladata az OP-k közé sorolható vegyületek vizsgálata. A jelen irodalmi összefoglaló az osztályon folyó egyik kutatási terület elméleti hátterének áttekintéseként készült el.

Az OP-k a szerin észterázok potenciális inhibitorai. Az OP-k neurotoxicitása is

enzimgátló hatásukon, az acetilkolinészteráz gátlásán alapszik. Emellett azonban más szerin-hidroláz csoportba tartozó enzimet is gátolhatnak, tehát várható, hogy más ponton/pontokon is beavatkozhatnak a szervezet működésébe. Az elmúlt két évtizedben több közlemény is megjelent az OP-k immunrendszerre kifejtett hatásáról. A tanulmányok áttekintéséből kiderül, hogy az OP-k az immunrendszer szinte minden szintjére és folyamatára befolyással vannak: morfológiai és funkcionális változást okoz-

hatnak az immunrendszerben szerepet játszó sejtekben, szervekben, módosíthatják a celluláris és humorális immunválaszt, a komplementrendszert és az immunrendszer különféle megbetegedéseit is előidézik.

Az OP-k immunrendszerre gyakorolt hatásának irodalmi áttekintését és rendszerezését több tényező is megnehezíti. Az egyik nehézség abból ered, hogy a különböző tanulmányokban eltérő a vizsgált OP-k tisztasága. A „technikai” vagy „kereskedelmi forgalomban lévő” OP-k vizsgálatánál egyrészt az OP hatóanyag pontos mennyisége nem tudható, másrészt felvetődik az a kérdés is, hogy a tapasztalt hatást valóban az OP váltotta-e ki, vagy esetleg az adalékanyagoknak tudható-e be. Maguk az adalékanyagok is hatással lehetnek az immunrendszerre, mint ahogy azt pl. O,O,S-trimetil-foszfotioét esetében kimutatták, amely vegyület megtalálható a forgalomban lévő malathionban, fenitrotrionban és acephateban is [1]. Az egyes tanulmányokban vizsgált OP-k mennyiségének összehasonlítása azért is nehéz, mert állatkísérleteknél általában az alkalmazott OP testsúly kg-ra vonatkozó tömegét adják meg (ritkább esetben a táplálék kg-ra vonatkozó tömegét), míg sejtenyészeteknél vagy más *in vitro* kísérletekben a moláris koncentrációt használják. Mivel a megfigyelt immunológiai változások gyakorlati jelentőségének becsléséhez szükséges az LD50 értékekkel való összehasonlítás is, és ezek az adatok szintén mg/testsúly kg egységben állnak rendelkezésre, a jelen összefoglalóban – az összehasonlítás érdekében – 58 ml/testsúly kg vértérfogat feltételezésével átszámítást végeztünk a mg/kg és moláris koncentráció között [2]. Az LD50 értékkel kapcsolatban további kérdés, hogy *in vitro* kísérleteknél, amikor pl. egy enzim

vizsgálata történt, vagy ha sejtenyészetet tanulmányoztak, mely állatpopulációra, és milyen mérgezési útra vonatkozó LD50 értéket vegyünk figyelembe? A jelen összefoglalóban egy adott állatfajra vonatkozó, különböző mérgezési utakra található értékekből intervallumokat képeztünk, amikor pedig nem volt egyértelmű, mely populációval való összehasonlítás lenne a megfelelő, több fajra vonatkozó LD50 értéket is feltüntettünk.

### **Az organofoszfátok hatása az immunrendszer sejtjeire**

*Blasztogenezisre való hatás.* Thrasher és munkatársai Chlorpyrifos (CPS) mérgezést szenvedett személyek véréből származó lymphocyták vizsgálatokor 13-ból 7 személynél tapasztalták, hogy a concanavalin A (ConA) és phytohemagglutinin (PHA) által indukált T-lymphocytá blasztogenezis abnormálisan alacsony volt [3]. A megfigyelés összhangban állt korábbi, patkányokon végzett vizsgálattal, amikor az LD50 értéknél jelentősen alacsonyabb mennyiségű CPS hatására a ConA és a PHA által indukált T-lymphocytá blasztogenezis szignifikánsan csökkent [4]. Ez utóbbi esetben a B-lymphocytákat is megvizsgálták, a CPS azonban nem volt hatással a lipopolysaccharide/dextran által indukált B lymphocytá blasztogenezisre. Hasonló eltérést tapasztaltak a T- és B-lymphocyták blasztogenezisének indukációjánál, amikor az LD50 értéknél lényegesen alacsonyabb dózisban egereknek Pirimiphos-methyl-t adtak [5]. Casale és munkatársainak kísérletei arra is rámutattak, hogy a citotoxikus T-lymphocyták interleukin-2 (IL-2) függő proliferációjának gátlása nem korrelál a vizsgált OP-k toxicitásával: míg az LD50 értékek alapján a paraoxon>mevinphos≈ monocrotophos>dichlorvos irányban csökken, a T-sejt proliferációjára vonatkozó gátló

OP neve	Alkalmazott mennyiség/ koncentráció	LD50 (mg/testsúly kg)	Kiváltott hatás	Irodalom
Chlorpyrifos (kommerciális)	Nagyon különböző koncentrációk (mérgezés után)  nőstény patkánynak 28 napon át 5 mg/kg	Patkány: 87-270 Egér: 60 Nyúl: 1000 Tengerimalac: 500-504 Juh: 800	13 személyből 7-nél PHA és ConA stimulációra abnormálisan alacsony válasz  ConA és PHA által indukált T-lymphocytá blasztogenezis <b>szignifikánsan csökkent</b> . lipopolysaccharide/dextran által indukált B lymphocytá blasztogenezis <b>nem változott</b>	[3]  [4]
Pirimiphos-methyl	10, 60, vagy 120 mg/kg/nap egérnek 28 napon át	Akut orális egér: 1030-2050	ConA által indukált T sejt proliferáció csökkent. Lép B sejt proliferáció nem változott	[5]
Technikai minőségű malathion	0,018-180 mg/kg naponta 28 napon át egérnek orálisan adva	Egér: 775-3321 (embérnél 0,02 mg/kg a megengedett napi bevétel)	PHA és ConA által előidézett T-lymphocitá <b>blasztogenezist nem indukálta</b> lipopolysaccharide által indukált B-lymphocitá proliferációt <b>nem befolyásolta</b>	[7]

I. táblázat: organofoszfátok hatása a T- és B- lymphocyták blasztogenezisére

hatása a dichlorvos>paraoxon>mevinphos >monocrotophos irányban volt egyre kisebb mértékű [6]. Az irodalmi adatok áttekintéséből feltételezhető, hogy a T-sejtek blasztogenezisének gátlása csak egy adott – bár nem túl magas – OP dózis fölött jelentkezik, mivel az igen kis dózisban egernek adott malathionnál ez a hatás nem volt megfigyelhető [7] (I. táblázat).

**Nekrózis, apoptózis.** Különböző humán immunsejt-tenyészetekben az LD50 értékénél sokkal alacsonyabb mennyiségű CPS, paraoxon, monocrotophos, profenofos és acephate is apoptózist okozott [8]. *Nakadai* és munkatársai CPS humán immunsejtekre való hatását vizsgálva nekrózist és apoptózist tapasztaltak. Az aktív kaszpáz-3 intracelluláris szintje a CPS dózistól függő mértékben nőtt [9]. *Saleh* és munkatársai a paraoxon általi apoptózis mechanizmusát részletesen tanulmányozva megállapították, hogy az apoptózis a mitokondriális útvonalon megy végbe [10] (II. táblázat). Diazinon hatására egérben is apoptotikus sejteket figyeltek meg [11].

**Sejtmembránra való hatás.** Bár a sejtmembránra való hatást nem kifejezetten az im-

munrendszer sejtjeinek vonatkozásában vizsgálták, tekintve, hogy a vizsgálatok többségében modell-membránokat tanulmányoztak, a következtetések más sejtekre is általánosíthatók. *Blasiak* és munkatársai különböző összetételű liposzómákat használtak modellmembránként bromfeninfos és metil-feninfos hatásának vizsgálatára [12]. A vizsgált OP-k az LD50-nél alacsonyabb mennyiségben a fázisátalakulási hőmérséklet fölött jelentkező fluid fázis fluiditását csökkentették. A koleszterin tartalom növekedésével az OP-k hatása egyre kisebb mértékben érvényesült. Hasonló összefüggést találtak különböző koleszterintartalmú természetes membránoknál is. Az eredmények alapján arra következtettek, hogy az OP-k valószínűleg a membrán kettősrétegében a C1-C8-as régióban helyezkednek el. Hasonló módon hatott DPPC liposzómákra a malathion, methylparathion és parathion is [13]. Ezekben a mérésekben az OP-k LD50 értékének tartományába eső OP mennyiségeknél fázisszeparációt is megfigyeltek. A vizsgálatok korrelációt mutattak a membránra való hatás és az OP toxicitása között.

OP neve	Alkalmazott mennyiség/koncentráció	LD50 (mg/test-súly kg)	LD50 átszámolt (mM)	Kiváltott hatás	Irodalom
Chlorpyrifos	0-0,570 mM	Patkány: 87-270 Egér: 60 Nyúl: 1000 Tengerimalac: 500-504 Juh: 800	4,28-13,28 2,95 49,18 24,59-24,78 39,34	Humán immunsejtek-nél (U937) nekrozist és apoptózist okozott; növelte az aktív kaszpáz-3 intracelluláris szintjét dózisfüggő módon	[9]
Paraoxon (parathion bioaktív metabolitja)	0,000001-0,00001 mM (1nM-10nM)	Egér: 0,270-0,710 Patkány: 0,230-1,800 Nyúl: 0,100-0,300	0,017-0,044 0,014-0,113 0,006-0,018	EL4 T-lymphocytás leukémia sejtvonalban apoptózist okoz mitokondrium-függő úton	[10]
Diazinon	300 mg/kg étel! 45 napon át egernek orálisan adva	Egér: orálisan 80-135; technikai tisztaságú diazinon: kb. 250-325		Apoptotikus sejtek is megjelentek	[11]

## II. táblázat: organofoszfátok hatására bekövetkezett nekrozis és apoptózis

*Sejtek száma, tulajdonságai.* Krónikus orális diazinon expozíciónak kitett egerek (300 mg diazinon/1 kg étel 45 napon át) lépéből és véréből származó sejteket vizsgálva hypochrom, abnormális alakú, esetenként mikrosejtmaggal rendelkező vörösvérsejteket, abnormális alakú, hiperszegmentált sejtmaggal rendelkező lymphocytákat és neutrophileket, továbbá vacuolumos fehér vérsejteket találtak. A lymphocyták száma más fehérvérsejtek rovására megnőtt és néhány stab sejt is megjelent. A vérsejtek változása 2 héttel a diazinon adása után is megmaradt [11].

### Az organofoszfátok hatása az immunrendszer szerveire

Az előbb említett vizsgálatban *Handy* és munkatársai a diazinon lépére, thymusra és nyirokcsomókra gyakorolt hatását is tanulmányozták. A krónikus diazinon mérgezés nekrotikus degradációt okozott a lépben és thymusban (ez utóbbi jobban károsodott). A thymusban, a nyirokcsomók kéreg- és velőállományában, a lép fehér- és vörös pulpájában hyperplasia jelentkezett. Időnként minden szervben bevérzést figyeltek meg. A diazinon expozíció utáni felépülést vizsgálva megállapították, hogy a lép és thymus 2 hét után sem épült fel, a bevérzé-

sek is megmaradtak, a nyirokcsomók azonban 2 hét alatt helyreálltak.

Bár *Handy* és munkatársai vizsgálatából nehéz megállapítani, hogy az alkalmazott diazinon mennyisége hogyan aránylott az LD50 értékhez (a diazinon mennyiségét étel kg-ra vonatkoztatva adták meg), *Kim* és munkatársai vizsgálatából valószínűsíthető, hogy az OP-k már az LD50 értékhez képest igen kis mennyiségben is okozhatnak elváltozást a lépben, mivel 10, 60, vagy 120 mg/kg/nap Pirimiphos-methylt egernek 28 napon át orálisan adva, a lép tömege szignifikánsan csökkent. (LD50 egér, orális: 1030-2050 mg/testsúly kg) [5].

### Az organofoszfátok hatása az immunválaszra

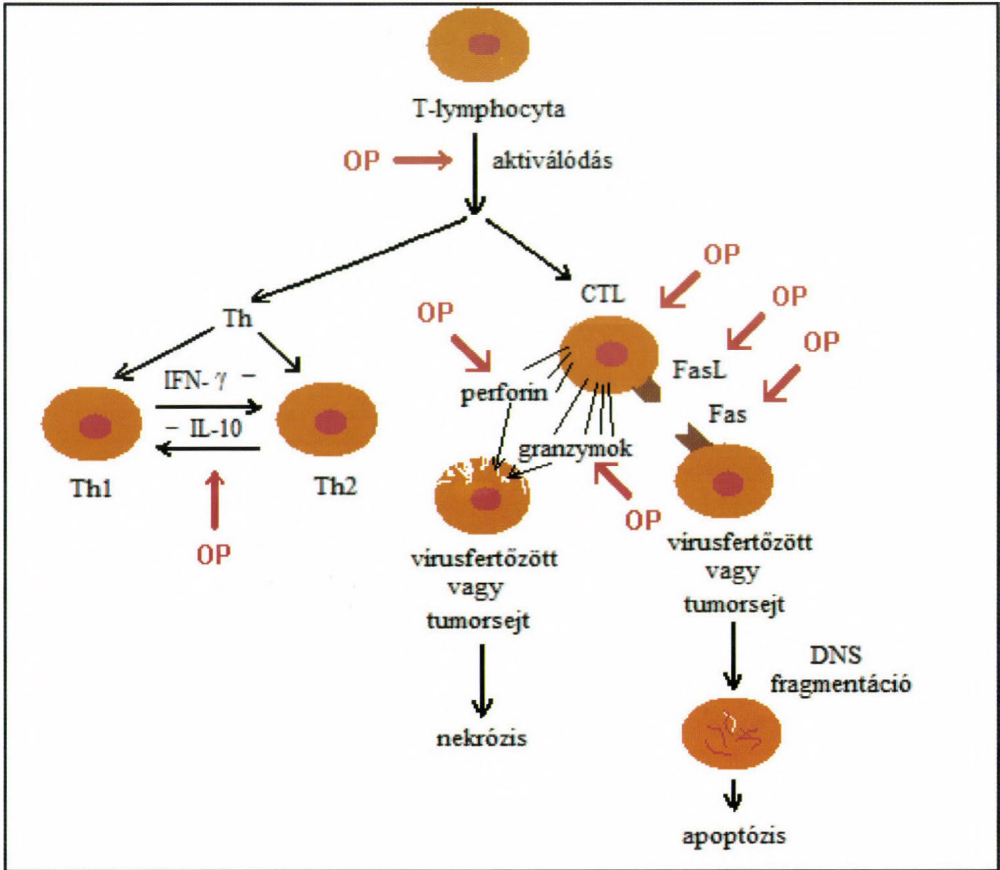
*Sejtközvetített immunválasz.* Li és munkatársai részletesen tanulmányozták mind a granulum excitózist, mind pedig a Fas/FasL halál-receptor útvonalat, és Dichlorvos (DDVP) esetében kísérletileg igazolták, hogy a vizsgált OP minden ponton befolyással van a sejtközvetített immunválaszra. [14, 15]. DDVP inhibitoriként hatott a granulum excitózis során a citotoxikus T-lymphocyták (CTL) illetve a természetes ölösejtek (natural killer, NK) granulumaiból

OP neve	Alkalmazott mennyiség/koncentráció	LD50 (mg/tests. kg)	LD50 átszámolt (mM)	Kiváltott hatás	Irodalom
Dichlorvos (DDVP)	0-0,5 mM	Egér: 61-175 Kutya: 100-1090 Patkány: 25-80 Sertés: 157 Nyúl: 11-12,5	4,76-13,65 7,80-85,04 1,95-6,24 12,25 0,86-0,98	<b>Granulum exocitózis gátlása:</b> - granzymok gátlása, - rágszáló és humán NK sejtekben granzym, granulyisin és perforin expressziója csökken - gátolja a granzym, granulyisin és perforin mRNS-ének transzkripcióját, <b>Fas/FasL apoptózis gátlása (perforin knock out egéren):</b> - NK, CTL és LAK aktivitás csökken - Fas antigén expressziója YAG-1 célsejteken csökken - FasL expressziója a LAK sejteken csökken	[14], [15]
Methylparathion	Nőstény B6C3F1 egereknek orálisan max. 6 mg/kg/nap 7, 14, 21 vagy 28 napon keresztül	Egér: 14,5-19,5		- 1 vagy 3 mg/kg methyl parathion szignifikánsan növelte a lép NK sejtjeinek aktivitását. - <b>Citotoxikus T-lymphocytá válasz</b> allogen tumor sejtekre <b>nem változott</b> szignifikánsan (14-28 napos expozíciónál CHE gátlás agyban és plazmában is)	[16]
Technikai minőségű malathion	0,018-180 mg/kg naponta 28 napon át egérnek orálisan adva	Egér: 775-3321 (embernél 0,02 mg/kg a megengedett napi bevétel)		- Birka vvt-re antitest válasz 150 %-kal <b>emelkedett</b> - <b>Stimulálta</b> az elsődleges <b>IgM humorális immunválaszt</b> , a stimuláció a legkisebb dózisoknál volt a legnagyobb nagyobb dózisok gátolhatják az immunválaszt (acetilkolinészteráz aktivitás nem változott)	[7]
Methylparathion	Nőstény - B6C3F1 egereknek orálisan max. 6 mg/kg/nap 7, 14, 21 vagy 28 napon keresztül	Egér: 14,5-19,5		- Birka vvt-re adott antitest válasz in vitro szignifikánsan <b>szuppresszáldott</b> - In vivo humorális válasz a birka vvt-ekre <b>nem változott</b>	[16]
Pirimiphos-methyl	10, 60, vagy 120 mg/kg/nap egérnek 28 napon át	Akut orális egér: 1030-2050		IgM termelődés szignifikánsan <b>csökkent</b>	[5]

III. táblázat: Az organofoszfátok hatása a sejtközvetített és a humorális immunválaszra

	LD50			
	egér		patkány	
	mg/kg	Átszámolt (mM)	mg/kg	Átszámolt (mM)
Carbaryl	100-650	8,57-55,69	250-850	21,42-72,83
Carbofuran	2-14,4	0,16-1,12	3,8-34,5	0,30-2,69
Dichlorvos	61-175	4,76-13,65	25-80	1,95-6,24
Paraaxon	0,27-0,71	0,017-0,044	0,23-1,80	0,014-0,113

IV. táblázat: LD<sub>50</sub> értékek összehasonlítása a Crittenden és munkatársai [16] által végzett vizsgálatban használt növényvédőszerknél



1. ábra: Az OP-k lehetséges hatásai a T-lymphocytákra

felszabaduló szerin proteázok, a granzymok enzimaktivitására. Gátolta a granulomok anyagát képező perforin (a célsejten pórust képező fehérje), továbbá a granzymok és a granulysin expresszióját is, amely valószínűleg a perforin, granzym A és granulysin mRNS-ének transzkripciójánál megfigyelt kismértékű gátlással áll összefüggésben.

Perforin „knock out” egérben, ahol a granulom excitózis útvonal nem tud végbemenni, tehát csak a Fas/FasL mechanizmussal kell számolni, az NK, CTL és limfokin-aktivált ölősejtek (LAK) aktivitása DDVP hatására alacsonyabb lett. A folyamatban szerepet játszó sejtek vizsgálata rámutatott arra, hogy mind a célsejte-

ken lévő Fas antigének, mind pedig a LAK sejtek FasL ligandumjainak expressziója csökkent.

Crittenden és munkatársai azonban az előzőekkel éppen ellentétes hatást figyeltek meg, amikor egereknek orálisan methyl parathiont adtak. Napi 1 illetve 3 mg/kg methyl parathion szignifikánsan növelte a lép NK sejteinek aktivitását, a tumor sejtekre adott CTL válasz viszont nem változott szignifikánsan [16]. A közlemények közötti ellentmondás talán úgy oldható fel, ha figyelembe vesszük, hogy ez utóbbi vizsgálatban az LD50 értékhez viszonyítva nagyobb mennyiségű OP hatását vizsgálták. Az itt alkalmazott mennyiségben 14-28 na-

pos expozíciónál már kolinészteráz gátlást figyeltek meg az agyban és a plazmában is.

**Humorális immunválasz.** A humorális immunválasznál is valószínűsíthető a dózisfüggés, de ellentétes előjellel (III. táblázat). Johnson és munkatársai egereknek orálisan malathiont adva azt tapasztalták, hogy olyan alacsony dózisoknál, ahol még az acetilkolinészteráz aktivitás nem változott, a malathion stimulálta az elsődleges IgM humorális immunválaszt, a birka vörösvérsejtre adott antitest válasz 150 %-kal emelkedett. A stimuláció a legkisebb dózisoknál volt a legnagyobb, ezért feltételezték, hogy a dózis további emelése akár a humorális immunválasz gátlását is kiválthatja [7]. Ez a feltételezés összhangban áll Crittenden és Kim kísérleti eredményivel, ahol az OP-kat az LD50 értékekhez képest viszonylag magas dózisban adva *in vitro* szupressziót figyeltek meg [16]. (Megjegyzendő azonban, hogy a birka vörösvérsejtekre adott *in vivo* humorális válasz nem változott).

**Komplementrendszer.** Figyelembe véve, hogy a komplementrendszer számos fehérje részvételével kialakított enzim-kaskád rendszer, nem meglepő, hogy az OP-k befolyással vannak működésére. Az viszont érdekes eredmény, hogy Casale és munkatársai egészséges személyek szérumjának vizsgálatánál csak olyan carbaryl\*, carbofuran\*, dichlorvos és paraoxon dózisoknál tapasztalták a komplementrendszer gátlását, ahol 90 %-os kolinészteráz gátlás volt jelen [17]. A tapasztalt hatás dózisfüggő volt, és az egyes növényvédőszereket összehasonlítva eltérő mértékben jelentkezett: a carbaryl háromszor hatékonyabban gátolta a birka vörösvértestek lízisét, mint a carbofuran és dichlorvos, a paraoxon pedig nem fejtett ki gátló hatást. Ha ösz-

sze hasonlítjuk az egér, illetve patkány esetében rendelkezésre álló LD50 értékeket (4. táblázat), megállapíthatjuk, hogy a komplementrendszerre való hatás nem korrelál a növényvédőszerek toxicitásával, sőt a komplementrendszerre a legtoxikusabb paraoxon hatástalan volt.

**Fagociták, fagocitózis.** Egy tanulmányban 85 OP expozíciónak kitett munkást vizsgálták meg (egyik csoportjuk thrichlorfon, chlorfenvinphos, malathion, dichlorvos, fenitrotrion, formothion gyártással foglalkozott) [18]. A vizsgált személyek mindegyikénél csökkent kolinészteráz aktivitást találtak a szérumban, és a vörösvérsejtekben is. A neutrophil granulocyták mozgását, amely a fagocita sejtek és mikrobák közel kerülése során lényeges kérdés, 0,75 %-os agarózban tanulmányozták. Az OP expozíciót szenvedett személyeknél a neutrophil sejtek által – kemoattraktív anyag hatására – megtett út hossza csökkent. A mozgásban bekövetkezett változás azonban nem volt mérhető hatással a fagocitózisra: a neutrophil granulocyták normálisan fagocitálták az opszonizált latex partikulumokat. Johnson és munkatársai makrofágok fagocitózisának vizsgálatánál sem találtak semmilyen hatást, amikor malathiont adtak kis dózisban (0,018-180 mg/kg/nap) orálisan egérnek 28 napon keresztül [7]. (Ennél az OP dózisonál az acetilkolinészteráz aktivitása sem változott.) Patkánynál sem volt hatással a viszonylag kis mennyiségű CPS a makrofág fagocitózisra (28 napon át 5 mg/kg; LD50 patkány: 87-270 mg/kg) [4].

### **Az immunrendszer organofoszfátok által okozott betegségei**

Több tanulmányban is megfigyelték (illetve a tapasztalt elváltozások alapján feltételezték), hogy az OP-k hatással lehetnek a segítő

\* karbamát típusú növényvédőszerek

T-sejtek (T-helper, Th) citokintermelés alapján eltérő két alcsoportjának (Th1 és Th2) arányára. Mivel a Th1 és Th2 alcsoportok ellentétes gátló/serkentő hatással vannak az immunválasz főbb folyamataira, a Th1/Th2 arány megváltozása különböző betegségek megjelenésével járhat.

Az autoantitesteket termelő B-sejtek a Th sejtek „tévedése” miatt aktiválódhatnak. Számos autoimmun betegségben a Th1-sejtek jelentenek autoreaktív veszélyt. Mivel normális körülmények között a Th2 sejtek gátolják a Th1 sejteket, a Th2 sejtek hiányában (illetve a Th1/Th2 egyensúly Th1 felé való elbillenésekor) az autoimmunitás veszélye fokozódik. Th2 sejtek predominanciájakor viszont, amikor a Th1 sejtek által termelt interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) nem tudja a Th2 sejtek citokintermelését megfelelően szabályozni, a légúti hiperreaktivitás veszélye nő meg, és asztma-szerű tünetek jelentkezhetnek. Ekkor ugyanis a Th2 által termelt citokinek hatására megnő a légutakban az eozinophil- és hízósejtek száma, és a B-sejtek IgE antitest termelésének indukciója következik be. (Természetesen elegendően nagy mértékű expozíció esetén az OP-k által okozott légzési rendellenesség háttérben számos ok (pl. a légzőizmokra gyakorolt neurotoxikus hatás) is szóba jöhet).

*Az autoantitest termelés megváltozása.* Thrasher és munkatársai – a jelen cikkben a lymphocytá blasztogenezis vizsgálatával kapcsolatban már említett tanulmányukban – clorpyrifos mérgezést elszenvedett személyek véréből (10 férfi, 19 nő) különböző antitestek mennyiségének kimutatását is elvégezték [3]. A vizsgált személyeknél az antinukleáris antitesttel (ANA), a simaizom elleni antitesttel (ASM) és a parietális sejt elleni antitesttel (APC) rendelkezők arányát szignifikánsan magasabbnak találták negatív kontrollhoz viszonyítva. 26-ból 10

esetben antithyroid-antitestet is találtak, ebből négynek antimikroszomális antitestje is volt.

*Kim és munkatársai* egereken végzett vizsgálatukban viszont az előzővel ellentétes megfigyelést tettek: az LD50-hez viszonyítva kis dózisban adott Pirimiphos-methyl hatására az anti-dsDNS, anti-hiszton, és ANA dózis-függő módon csökkent a szérumban [5].

*Légúti hiperreaktivitás.* Proskocil és munkatársai tengerimalac mindkét bolygóidegét átvágták, majd a hörgő-összehúzóaszt elektromos ingerrel, illetve intravénásan adott acetilkolinval váltották ki. 0,001-1,0 mg/kg szubkután beadott parathion hatására 1, 4 és 24 órával sem jelentkeztek kolinerg mérgezési tünetek, viszont légúti hiperreaktivitást figyeltek meg. Ha ovalbumint is adtak antigénként, a parathion által kiváltott légúti hiperreaktivitás fokozódott [19].

*Kim és munkatársai* egereken végzett kísérleteknél már az LD50 értékhez képest kis mennyiségben adott Pirimiphos-methyl hatására is a Th2 mennyiségének relatív növekedését figyelték meg [5]. (10, 60, vagy 120 mg/kg/nap Pirimiphos-methyl 28 napon át; LD50 egér, orális: 1030-2050 mg/testsúly kg). Bár konkrét kísérleti bizonyítékokkal nem szolgáltak, eredményük alapján feltételezték, hogy a Pirimiphos-methyl allergiás választ indukálhat.

Azoknál a humán vonatkozású közleményeknél, ahol csak kérdőíves felméréseket végeztek, nem lehet az OP-k pontos mennyiségét ismerni, sőt az sem kizárható, hogy a megfigyelt légzőszervi rendellenesség háttérben más környezeti hatás(ok) állnak. Mindezek ellenére fontosnak tartottuk, hogy a jelen összefoglalóban – az állatkísérletek mellett – említést tegyünk ezekről a tanulmányokról is, hiszen maguk a szer-

Név	Molekula-tömeg (g/mol)	Összegképlet	Név	Molekula-tömeg (g/mol)	Összegképlet
Pirimiphos-methyl	305,33	$C_{11}H_{20}N_3O_3PS$	Malathion	330,36	$C_{10}H_{19}O_6PS_2$
Dichlorvos	220,97	$C_4H_7Cl_2O_4P$	Acephate	183,17	$C_4H_{10}NO_3PS$
Chlorpyrifos	350,57	$C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$	Diazinon	304,35	$C_{12}H_{21}N_2O_3PS$
Paraoxon	275,19	$C_{10}H_{14}NO_6P$	Methyl-parathion	263,21	$C_8H_{10}NO_5PS$
Mevinphos	224,15	$C_7H_{13}O_6P$	Monocrotophos	223,16	$C_7H_{14}NO_5P$
Dichlorvos	220,98	$C_4H_7Cl_2O_4P$	Formothion	257,27	$C_6H_{12}NO_4PS_2$
Carbaryl	201,22	$C_{12}H_{11}NO_2$	Carbofuran	221,25	$C_{12}H_{15}NO_3$

**V. táblázat:** Az összefoglalóban szereplő organofoszfát növényvédőszer kémiai összetétele

zők sorolták az OP-eket az igen valószínű kockázati tényezők közé.

Egy kaliforniai vizsgálatban 36, illetve 239 egy-, illetve két éves gyermeknél határozták meg a Th1/Th2 arányt, IFN- $\gamma$  és interleukin-4 mérése alapján [20]. Minden olyan gyermeknél, akinek valamelyik szülője mezőgazdasági munkát végzett, OP expozíciót feltételeztek. Asztmásnak azt a gyereket tekintették, akinél vagy asztmát diagnosztizáltak, vagy születésétől fogva 24 hónapos koráig háromszor, legalább 1 hónapos eltéréssel az orvos légúti hiperreaktivitást diagnosztizált. Vizsgálatukban megállapították, hogy azoknál a gyerekeknél, akiknél asztmát és asztma-szerű légzést diagnosztizáltak, az átlagos Th2 szint szignifikánsan magasabb volt. Szignifikánsan magasabb Th2 szintet találtak a mezőgazdasági munkásokkal együtt élő gyerekeknél is. Azokban az esetekben, ha az anyuka végzett mezőgazdasági munkát, a Th2 eltérés még jelentősebb volt a kontrollhoz képest. Megfigyeléseik alapján feltételezték, hogy az OP expozíció hajlamossá tesz az asztmára.

Hoppin és munkatársai 20 486 iowa-i és Észak-kaliforniai növényvédőszer használó farmer körében arra a kérdésre keresték a

választ, hogy 40 különböző növényvédőszer közül melyek azok, amelyek megnövelhetik bizonyos légzési rendellenességek előfordulását [21]. A kérdőívben a vizsgálatot megelőző 12 hónapra vonatkozó időszakban tapasztalt légzési rendellenességekre kérdeztek rá. (Az OP-k közül a CPS, a coumaphos, a diazinon, a dichlorvos, a fonofos, a malathion, a parathion, a phorate, a terbufos és a trichlorfon szerepeltek.) Az esélyhányados 5 növényvédőszerrel mutatott magasabb értéket, ebből három OP volt: a parathion, malathion és CPS mindegyike egyenként dóziszfüggő módon kapcsolódott a ziháló légzéshez. (A parathionnak volt a legmagasabb esélyhányadosa.)

Egy másik kiterjedt tanulmányban 30 véletlenszerűen választott kínai faluban minden 15 évnél idősebb lakost kikérdeztek dohányzás, környezeti hatások (por, vegyszerek, rovarirtószer, fertőtlenítő szerek, más kémiai anyagok) és légzési rendellenességek (asztmaszerű tünet, diagnosztizált asztma, gyógyszeresen kezelt asztma) tekintetében [22]. A vizsgálatba bevont 22 528 fő kb. 4%-a volt rendszeresen kitéve rovarirtószernek (főként OP-k és pyrethrin). Az adatok azt mutatták, hogy a rovarirtószer expozíció a

mellkasi nyomás kivételével minden légzési rendellenesség tünetének megjelenésére nézve nagy kockázatot jelent.

A jelen összefoglalóban a fagocitózis kapcsán már említett, OP expozíciónak kitett munkások vizsgálatánál is találtak az OP-kal kapcsolatba hozható légúti hatást: OP expozíció hatására a felső légúti fertőzés a normál populációnál nagyobb arányban fordult elő, és a gyakoriság növekedése az expozíció idejétől függött [18]. (Mind a 85 munkásnál csökkent kolinészteráz aktivitást mértek szérumban és vörösvérsejtben, a felső légúton kívüli fertőzések gyakorisága pedig megegyezett a normál populációval.)

### Összefoglalás

Az OP-k számos ponton befolyásolhatják az immunrendszert: hatással lehetnek annak sejtjeire, szerveire és a különböző típusú immunválaszokra. Az OP expozíció hajlamossá tehet autoimmunitásra és légúti megbetegedésekre is. (Az OP-k T-lymphocytákra való lehetséges hatásait az 1. ábra foglalja össze.) Az immunrendszerre gyakorolt hatás függ az OP expozíció mértékétől. Igen alacsony dózisban akár serkenthetik az OP-k az immunrendszert, de az immunszuppresszálo hatás sokkal általánosabb. Az immunrendszerre gyakorolt hatás már olyan alacsony OP dózisoknál is megjelenhet, ahol az acetilkolinészteráz gátlás még nem mutatkozik. A jelen áttekintés felhívja a figyelmet arra, hogy az OP expozíciót követően a neurotoxicitás mellett akár hosszabb távra is kiható immuntoxicitással is számolni kell.

### IRODALOM

- [1] Rodgers, K. E., Imamura, T., Devens, B. H.: Investigations into the mechanism of immunosuppression caused by acute treatment with O,O,S-trimethyl phosphorothioate. I. Characterization of the immune cell population affected. *Immunopharmacology*, 1985, 10: 171-180.
- [2] Handbook of Toxicology, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, 1995, p. 804.
- [3] Thrasher, J. D., Heuser, G., Broughton, A.: Immunological abnormalities in humans chronically exposed to chlorpyrifos. *Arch. Environ. Health*, 2002, 57: 181-187.
- [4] Blakley, B. R., Yole, M. J., Brousseau, P., Boermans, H., Fournier, M.: Effect of chlorpyrifos on immune function in rats. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1999, 41: 140-144.
- [5] Kim, H. S., Eom, J. H., Cho, H. Y., Cho, Y. J., Kim, J. Y., Lee, J. K., Kim, S. H., Park, K. L.: Evaluation of immunotoxicity induced by pirimiphos-methyl in male Balb/c mice following exposure to for 28 days. *J. Toxicol. Environ. Health A.*, 2007, 70(15-16): 1278-87.
- [6] Casale, G. P., Vennerstrom, J. L., Bavari, S., Wang, T. L.: Inhibition of interleukin 2 driven proliferation of mouse CTLL2 cells, by selected carbamate and organophosphate insecticides and congeners of carbaryl. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 1993, 15: 199-215.
- [7] Johnson, V. J., Rosenberg, A. M., Lee, K., Blakley, B. R.: Increased T-lymphocyte dependent antibody production in female SJL/J mice following exposure to commercial grade malathion. *Toxicology*, 2002, 170: 119-129.
- [8] Das, G. P., Shaik, A. P., Jamil, K.: Estimation of apoptosis and necrosis caused by pesticides in vitro on human lymphocytes using DNA diffusion assay. *Drug. Chem. Toxicol.*, 2006, 29: 147-156.
- [9] Nakadai, A., Li, Q., Kawada, T.: Chlorpyrifos induces apoptosis in human monocyte cell line U937. *Toxicology*, 2006, 224(3): 202-9.
- [10] Saleh, A. M., Vijayasathay, C., Masoud, L., Kumar, L., Shahin, A., Kambal, A.: Paraoxon induces apoptosis in EL4 cells via activation of mitochondrial pathways. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2003, 190: 47-57.
- [11] Handy, R. D., Abd-El Samei, H. A., Bayomy, M. F., Mahran, A. M., Abdeen, A. M., El-Elaimy, E. A.: Chronic diazinon exposure: pathologies of spleen, thymus, blood cells, and lymph nodes are modulated by dietary protein or lipid in the mouse. *Toxicology*, 2002, 172: 13-34.

- [12] *Blasiak, J.*: Changes in membrane fluidity evoked by organophosphorus insecticide bromfenvinfos and its methylated analogue. *Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.*, 1995, *110(1)*: 15-21.
- [13] *Videira, R. A., Antunes-Madeira, M. C., Lopes, V. I., Madeira, V. M.*: Changes induced by malathion, methylparathion and parathion on membrane lipid physicochemical properties correlate with their toxicity. *Biochim. Biophys. Acta*, 2001, *1511*: 360-368.
- [14] *Li, Q., Kawada, T.*: The mechanism of organophosphorus pesticide-induced inhibition of cytolytic activity of killer cells. *cell. Mol. Immunol.*, 2006, *3(3)*: 171-178.
- [15] *Li, Q., Nakadai, A., Takeda, K., Kawada, T.*: Dimethyl 2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) markedly inhibits activities of natural killer cells, cytotoxic T-lymphocytes and lymphokine-activated killer cells via the Fas-ligand/Fas pathway in perforin-knockout (PKO) mice. *Toxicology*, 2004, *204*: 41-50.
- [16] *Crittenden, P. L., Carr, R., Pruett, S. B.*: Immunotoxicological assessment of methyl parathion in female B6C3F1 mice. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 1998, *54*: 1-20.
- [17] *Casale, G. P., Bavari, S., Connolly, J. J.*: Inhibition of human serum complement activity by diisopropylfluorophosphate and selected anticholinesterase insecticides. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1989, *12*: 460-468.
- [18] *Hermanowicz, A., Kossman, S.*: Neutrophil function and infectious disease in workers occupationally exposed to phosphoorganic pesticides: role of mononuclear-derived chemotactic factor for neutrophils. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1984, *33*: 13-22.
- [19] *Proskocil, B. J., Bruun, D. A., Lorton, J. K., Blensly, K. C., Jacoby, D. B., Lein, P. J., Fryer, A. D.*: Antigen sensitization influences organophosphorus pesticide induced airway hyperreactivity. *Env. Health Persp.*, 2008, *116(3)*: 381-388.
- [20] *Duramad, P., Harley, K., Lipsett, M., Bradman, A., Eskenazi, B., Holland, N. T., Tager, I. B.*: Early environmental exposures and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area. *Environ. Health Perspect.*, 2006, *114*: 1916-1922.
- [21] *Hoppin, J. A., Umbach, D. M., London, S. J., Alavanja, M. C., Sandler, D. P.*: Chemical predictors of wheeze among farmer pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, *165*: 683-689.
- [22] *Zhang, L. X., Enarson, D. A., He, G. X., Li, B., Chan-Yeung, M.*: Occupational and environmental risk factors for respiratory symptoms in rural Beijing, China. *Eur. Respir. J.*, 2002, *20*: 1525-1531.

**Rita Tünde Galántai M.D., PhD.**

**Col. (ret.) (eng.) A. Gachályi DSc.**

### **Effect of organophosphate pesticides on the immune system**

Authors review the effect of organophosphate (OP) pesticides on the immune system. Since OPs are widely used in agriculture and one type of chemical warfare, the nerve agents also belong to this group of chemicals, OPs have potential hazards for the strength of the Defence Forces. The main effect of OPS, the neurotoxicity has been investigated widely but less data can be found in the literature on the immunotoxic effects. The present review calls attention to the effect of OPs on the cells, on the organs and on the different mechanisms of immune response and presents OPs as risk factors for respiratory symptoms and autoimmune diseases.

*Key-words: organophosphate pesticides, immunotoxicity, lymphocytes, autoimmunity, airway hyperreactivity*

*Dr. Galántai Rita Tünde*

*1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.*