

EGYÜTTES MÉREGHATÁSOK

Dr. Szabó Rita, egyetemi docens

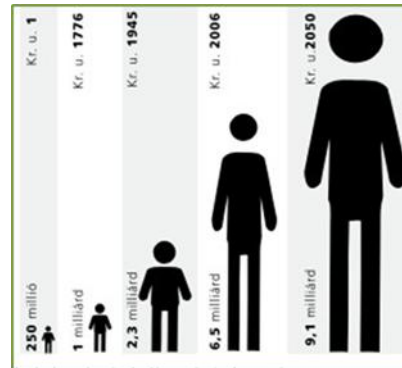
MATE Georgikon Campus, Növényvédelmi Tanszék



XIX. NÖVÉNYORVOS NAP

Gödöllő, 2025. november 12.

- A világ népességének növekedése



- Szántóföldi területek csökkenése



- Élelmiszerigény folyamatos emelkedése



- A kijuttatott növényvédő szerek veszélye



- Együttes méreghatás



- **Célszervezetek csökkenő érzékenysége**
 - **DDT, piretroidok**
 - **Organofoszfátok, metilkarbamátok**



Két vagy több hatóanyag kijuttatása, megfelelő hatás

- **Környezeti és humán egészségügyi kockázatértékelés**
(hosszú távú, kis dózisok, peszticid kölcsönhatások)

KÖLCSÖNHATÁS

- Szervezeten kívül

(extracorporális
farmaceutikus
fizikai-kémiai)

- Hatékonyság ↓
- Toxicitás ↑
- Egyéb mellékhatás

- Szervezeten belül

(intracorporális)

- Toxikokinetikai
- Toxikodinámiai

SZERVEZETEN KÍVÜLI

Fizikai-kémiai összeférhetetlenség (inkompatibilitás)

⇒ **Opálos**

⇒ **Kicsapódás**

➤ **pH-változás**

➤ **koncentráció-változás**

➤ **komplexbépződés**

SZERVEZETEN BELÜLI

⇒ TOXIKOKINETIKAI

⇒ TOXIKODINÁMIAI

TOXIKOKINETIKAI INTERAKCIÓ

felszívódás-eloszlás-metabolizmus-kiválasztás

FELSZÍVÓDÁS $\Rightarrow$ plazmakoncentráció↓

- **Ca $\Leftrightarrow$ F $\Rightarrow$ toxicitás ↓**
- **GI motilitás ↑ $\Rightarrow$ toxicitás ↓**

ELOSZLÁS $\Rightarrow$ plazmafehérje-kötődés

- **versengés $\rightarrow$ leszorítás**
 - $\Rightarrow$ **szabad molekulák száma ↑ $\rightarrow$ toxicitás ↑**
 - $\Rightarrow$ **szulfonamid $\Leftrightarrow$ warfarin**
 - $\rightarrow$ véralvadógátló hatás ↑**

TOXIKOKINETIKAI INTERAKCIÓ

METABOLIZMUS

- biotranszformáció ↑ ↓
- enzimindukció ⇔ lebomlás ↑ ⇔ hatás ↓
⇔ toxicitás ↑
- DDT ⇔ paration ⇔ toxikus metabolit

KIVÁLASZTÁS

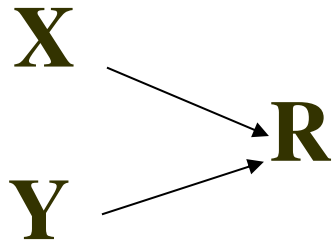
- vizelet lúgosítása
 - ⇒ gyenge sav (ionizálódás)
 - visszaszívódás ↓ → toxicitás ↓
 - ⇒ gyenge bázis → kiválasztás ↓ → toxicitás ↑
- vizelet savanyítása

TOXIKODINÁMIAI INTERAKCIÓ

➤ **célszerv, receptor**

⇒ **hatás ↑ ↓**

⇒ **toxicitás ↑**



$X \rightarrow R_1$

$Y \rightarrow R_2$

Hatás

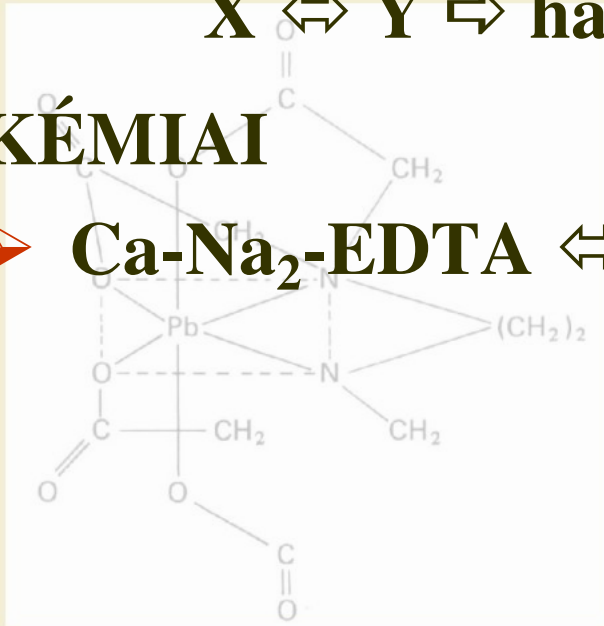
- **hasonló**
- **ellentétes**

ANTAGONIZMUS

$X \Leftrightarrow Y \Rightarrow \text{hatás} \downarrow/\emptyset$

KÉMIAI

➤ **Ca-Na₂-EDTA $\Leftrightarrow$ Pb $\Rightarrow$ toxicitás $\downarrow$**



ANTAGONIZMUS

$X \rightleftharpoons Y \Rightarrow \text{hatás } \downarrow/\emptyset$

KINETIKAI

➤ versengés → leszorítás

etilalkohol $\rightleftharpoons$ etilénглиkol $\Rightarrow$ toxicitás $\downarrow$

ANTAGONIZMUS

DINÁMIAI (receptoriális)

➤ kompetitív **reverzibilis** antagonizmus

agonista $\longrightarrow$

R

antagonista $\longrightarrow$

agonista $\uparrow \Leftrightarrow$ antagonist $\downarrow$ (Ach-atropin)

➤ kompetitív **irreverzibilis** antagonizmus

agonista

R

antagonista

agonista $\uparrow \Leftrightarrow$ antagonist $\emptyset$

ANTAGONIZMUS

- **nem kompetitív antagonizmus**
agonista (X) + R $\rightleftharpoons$ XR
 $\rightleftharpoons$ folyamat beindítása

↑

antagonista

- **fiziológiai antagonizmus**
agonista $\rightleftharpoons$ R₁ adrenalin (α , β -receptor) ↑ ↓
antagonista $\rightleftharpoons$ R₂ hisztamin (H₁, H₂) ↑

ADDÍCIÓ

$X \Leftrightarrow Y \Rightarrow$ toxikus hatás összeadódik

➤ éter + kloroform (különböző receptor)



SZINERGIZMUS

$X \Leftrightarrow Y \Rightarrow$ toxikus hatás $\uparrow$

➤ triklórfon $\rightarrow$ karboxilészteráz $\emptyset$

$\Leftrightarrow$ malation $\downarrow$ (kinetikai)

➤ növényvédő szer kombináció (inszekticid)

➤ nehézfém + herbicid $\Rightarrow$ embriómortalitás $\uparrow$

A KEVERÉKEK KOMBINÁLT HATÁSAINAK KOCKÁZATÉRTÉKELÉSI MEGKÖZELÍTÉSEI

- **A kémiai anyagok egyedi toxicitásának értékelésével nem becsülhetők megfelelően a kémiai anyag keverékek kombinált káros hatásai**
- **Többféle kockázatértékelési módszer kifejlesztése (kumulatív kockázatértékelés)**
- **a kémiai anyagok különböző kombinációi,**
- **az expozíciós minták és**
- **a komplex kölcsönhatások nagy száma nem teszi lehetővé az összes lehetséges kombináció tesztelését, és a keverékek toxicitására vonatkozó kísérleti adatok sok esetben nem állnak rendelkezésre**



A modelleknek foglalkozniuk kell az egyidejű és egymást követő expozícióval a keverékek esetében

- **KOCKÁZATOK TÚLBECSLÉSE**
 - minden kémiai anyag keverék az összetevők együttes hatását eredményezi
 - az összes kémiai anyagnak való egyidejű kitettséget feltételezi
 - a kitettség minden vegyi anyag esetében egy időben és magas koncentrációban megy végbe
- **KOCKÁZATOK ALULBECSLÉSE**
 - ha korlátozott ismeretek állnak rendelkezésünkre a keverékben található kémiai anyagokról
 - a keverék értékelésekor nem vesszük figyelembe az összes keverékben jelen lévő kémiai anyagot és nem számolunk azok egymásra gyakorolt hatásaival
 - ha nem vesszük figyelembe az anyavegyületnél toxikusabb metabolitokat
 - vagy a lehetséges szinergista hatásokat és esetleg csak a hatások összegződésével számolunk

KÉT FŐ MEGKÖZELÍTÉS KEVERÉKEK KOCKÁZATAINAK ÉRTÉKELÉSÉNél

- a keveréket vizsgáljuk (felülről lefelé történő megközelítés)
- a keverék egyes alkotóelemeit teszteljük egyesével (alulról felfelé irányuló megközelítés).

Majd a keverékkel, illetve az adott vegyületekkel kapcsolatos ismeretek és bizonytalanságok alapján megfogalmazhatjuk feltételezéseinket a kockázatokat illetően (majd matematikai modellezés)

- sok információra van szükség (összetevők, koncentrációk, hatásmechanizmus)
- hiányzó információk becslése (SAR és a QSAR modellek – a vegyületek fizikokémiai, biológiai és környezeti sorsra vonatkozó tulajdonságainak becslésére használnak a kémiai szerkezetük ismeretében.
 - Vízi szervezetekre gyakorolt toxicitást becsüli, pl. ECOSAR (US EPA), DEMETRA (EU), TOPKAT

- A klórpirifosz és a karbofurán együttes expozíciója deformitásokat okozott a koponya és a végtagok fejlődésében, amit a kolinészteráz-gátlás szinergikus hatásával magyaráztak.
- Az endokrin diszruptor hatású peszticidek kombinációi a dieldrin és atrazin, a madárembriók hormonális egyensúlyát és nemi differenciációját is megzavarják, aminek következtében a kelési arány és a fiókák túlélési esélye jelentősen csökken.
- Glifozát hatóanyagú herbicidet és tau-fluvalinát tartalmú inszekticidet együttes hatását vizsgálva fécánembriókon testtömegcsökkenést és igazolható fejlődési rendellenességeket tapasztaltak, feltételezve ezen a szerek additív hatását.
- A klórpirifosz és ciprodinil tartalmú növényvédő szerek interakciós hatásának vizsgálatánál is hasonló eredményeket tapasztaltak.
- Szinergista hatást mutatnak például a külön-külön méhekre nem jelölésköteles acetamiprid és tebukonazol hatóanyagok, vagy a tiakloprid és tebukonazol hatóanyagok.

- Egy francia vizsgálat szerint más kémiai anyagok jelenlétében a vinklozolin nevű szer harmincszor jobban károsította a kísérleti állatok egészségét.
- Francia vizsgálatok szerint már egyes eltérő hatásmechanizmusú hormonális hatású anyagok együttes szervezetbe kerülése hosszú távon kis mennyiségek esetén is egészségkárosodást okozhat.
- Patkányokon végzett vizsgálatok alapján a természetes eredetű (fitoösztrogén) szójában jelen lévő genisztein és a korábban gombaölő szerek hatóanyagaként használt antiandrogén hatású vinklozolin már alacsony (1 mg/kg) napi bevétel mellett is jelentősen befolyásolta a nemi szervek működését és rontotta az állatok termékenységét. A hatás hasonló volt mintha csak vinklozolint juttattak volna a szervezetbe napi 30 mg/kg mennyiségben.

A vizsgálatban a szervezetbe juttatott genisztein mennyisége azonos volt az embereket érő terheléssel és a vinklozolin mennyisége is alacsonynak tekinthető.

Korábbi állatkísérletekből azonban ismert a genisztein pozitív hatása is, mivel csökkentette a prosztatatarák kialakulásának esélyét.

- A glifozát 2.4-D-vel, saflufenacillal vagy imazetapirral keverve (herbicidek keverékei), kometinifélék (*Commelina benghalensis*, *Commelina villosa*) esetében additív hatást mutat.
- A glifozát lambda-cihalotrinnal vagy lufenoronnal együtt kijuttatva (herbicidek-herbicidek keverékei) szinergista,
- klórpifosszal, vagy trifluroronnal (herbicidek-herbicidek) együtt kijuttatva additív kölcsönhatást mutat.

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!