

Anna Łukaszewicz-Hussain

## NARAŻENIE ZAWODOWE I ŚRODOWISKOWE NA INSEKTYCYDY FOSFOROORGANICZNE. WSKAŹNIKI NARAŻENIA I SKUTKI ZDROWOTNE — PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL EXPOSURE TO ORGANOPHOSPHATE INSECTICIDES: EXPOSURE MARKERS AND HEALTH EFFECTS. A REVIEW PAPER

Zakład Toksykologii

Akademia Medyczna w Białymstoku, Białystok

### STRESZCZENIE

W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego narażenia środowiskowego i zawodowego na działanie insektycydów fosforoorganicznych. Omówiono także wskaźniki stosowane przy ocenie tego narażenia oraz skutki zdrowotne ekspozycji. Zwrócono uwagę na niebezpieczeństwa związane z ekspozycją dzieci i kobiet w ciąży. Med. Pr. 2007;58(4):345–351

Słowa kluczowe: fosforoorganiki, markery ekspozycji, skutki zdrowotne

### ABSTRACT

This paper presents a review of publications on environmental and occupational exposure to organophosphate insecticides. Markers used in evaluation of exposure and health effects are also discussed. The special attention was paid to exposure of children and pregnant women. Med Pr 2007;58(4):345–351

Key words: organophosphates, exposition markers, health effects

Adres autorki: ul. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok, e-mail: anhussa@wp.pl

Nadesłano: 2.04.2007

Zatwierdzono: 18.06.2007

## WSTĘP

Pestycydy to substancje stosowane w celu odstraszania lub niszczenia szkodników roślin i zwierząt. Obecnie na świecie stosuje się jako pestycydy ponad 20 000 różnych preparatów, które zawierają około 900 substancji czynnych (1,2).

Stosowanie pestycydów w rolnictwie spowodowało wzrost produkcji rolnej, zmniejszenie strat w zbiorach, obniżyło również koszty produkowania żywności. Szerokie użycie tych związków niesie za sobą jednak także skutki ujemne — istnieje ryzyko występowania ich pozostałości w żywności i różnych elementach środowiska naturalnego człowieka, co powoduje różnorodne skutki zdrowotne. Ryzyko wynikające ze stosowania pestycydów dotyczy przede wszystkim osób zatrudnionych przy dystrybucji i produkcji tych związków, pracowników rolnych, ale także osób mieszkających na terenach rolniczych lub spożywających skażoną żywność. Ryzyko narażenia ludzi zwiększa także to, że związki te znalazły również zastosowanie w gospodarstwach domowych do zwalczania różnych szkodników, np. much, karaluchów itp. (3,4).

Jedynie niewielki odsetek populacji jest zagrożony przyjęciem dawki pestycydu wystarczająco dużej, aby wystąpiły objawy ostrego zatrucia. Znacznie większa

liczba osób może być natomiast zagrożona wystąpieniem skutków zdrowotnych takich, jak np. nowotwory czy zaburzenia immunologiczne, a wynikających z narażenia przewlekłego na niewielkie ilości tych związków (5). Należy zauważyć, że skutki takie mogą powodować nie tylko aktywne składniki preparatu, ale także rozpuszczalniki, emulsyfikatory i inne substancje służące uzyskaniu preparatu handlowego.

Wśród obecnie stosowanych insektycydów najbardziej niebezpieczne, ze względu na ryzyko ostrych zatruć, są związki fosforoorganiczne. Szacunki statystyczne wskazują, że rocznie zdarza się na świecie około 3 mln zatruć pestycydami, z czego aż do 200 000 stanowią zatrucia śmiertelne (2,6–8). W samych Stanach Zjednoczonych ze względu na szerokie użycie oraz wysoką toksyczność insektycydów fosforoorganicznych stanowią one około 80% przypadków zatruć ostrych wymagających hospitalizacji (w 2000 r. — 13 000 zatruć), a wiele przypadków ekspozycji, szczególnie tych niewymagających leczenia szpitalnego, nie jest rejestrowanych wcale (7,9).

Podobnie sytuacja wygląda w Polsce. Na podstawie analizy danych z lat 1993–1997 stwierdzono,

że pestycydy były przyczyną około 4,5% ogólnej liczby zatruc ostrych, wśród których zatrucia insektycydami fosforoorganicznymi stanowiły około 73% ogólnej liczby zatruc (10).

Insektycydy fosforoorganiczne uważane są za związki, które w środowisku nie kumulują się, są szybko rozkładane (szczególnie w środowisku zasadowym), niemniej jednak ślady ich były wykrywane nawet po latach od momentu zastosowania. Powoduje to, że insektycydy tej grupy są obecnie zaliczane do sztucznych związków chemicznych najbardziej rozpowszechnionych w naszym środowisku, a ich obecność niesie za sobą ryzyko wystąpienia niekorzystnych skutków zdrowotnych (7).

### **WNIKANIE DO ORGANIZMU, MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO**

W zatruciach ostrych największe znaczenie ma droga doustna, chociaż ma ona też znaczenie w ekspozycji przewlekłej w przypadkach spożywania skażonej żywności. Związki fosforoorganiczne są bardzo dobrze rozpuszczalne w tłuszczach, łatwo mogą przenikać przez skórę i ten rodzaj ekspozycji ma, zdaniem wielu autorów, największe znaczenie przy ekspozycji przewlekłej, np. w środowisku pracy (11,12). Ekspozycja drogą oddechową ma mniejsze znaczenie przy narażeniu przewlekłym na insektycydy fosforoorganiczne. Jest bowiem mało prawdopodobne przyjęcie tą drogą takiej ilości związków, żeby spowodowało to natychmiastowe skutki zdrowotne. Niemniej jednak ta droga narażenia może mieć ogromne znaczenie w przypadku awarii w czasie produkcji insektycydów bądź użycia gazów bojowych, kiedy ich stężenie w powietrzu wdychanym może być znaczne (11).

Mechanizm działania toksycznego związków fosforoorganicznych polega na hamowaniu aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) i innych niespecyficznych esteraz, poprzez fosforylację, przy grupie -OH, seryny w centrum esterazowym enzymu. Mechanizm ten jest taki sam dla wszystkich insektycydów tej grupy, niezależnie od różnic w ich budowie chemicznej (4,13–15). Efektem zahamowania aktywności enzymów z grupy esteraz cholinowych jest wzrost stężenia endogennej acetylocholinoesterazy w organizmie oraz jej wiązanie do receptorów muskarynowych i nikotynowych w obwodowym, a także ośrodkowym układzie nerwowym.

U ludzi narażonych zawodowo lub tych, którzy ulegli zatruciu przypadkowemu, często po upływie wielu miesięcy, a nawet lat od narażenia, obserwowano

zmiany neurobehawioralne w postaci zaburzeń emocjonalnych, upośledzenia procesów uczenia się oraz zmian w zapisie EEG (16,17). Przypuszcza się, że zaburzenia te są konsekwencją przejściowej nadczynności cholinergicznnej w okresie zahamowania aktywności acetylocholinoesterazy.

### **SKUTKI ZDROWOTNE NARAŻENIA ZAWODOWEGO I ŚRODOWISKOWEGO**

Objawy zatruc ostrych i ich skutki są stosunkowo dobrze opisane, natomiast danych dotyczących narażenia przewlekłego na te związki oraz danych dotyczących ekspozycji wielokrotnej na niewielkie dawki insektycydów fosforoorganicznych jest stosunkowo niewiele.

Niskie dawki związków fosforoorganicznych, przy narażeniu przewlekłym, nie powodują w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym wykrywanych w badaniach klinicznych objawów cholinergicznnych (18). Ponadto przy ekspozycji np. zawodowej trudno jest powiązać objawy występujące u osób ekspozowanych z konkretnym pestycydem. Z reguły bowiem występuje tu narażenie na różne pestycydy, a także inne czynniki chemiczne.

#### **Wskaźniki narażenia na insektycydy fosforoorganiczne**

Jako wskaźnik narażenia na insektycydy fosforoorganiczne najczęściej stosowane jest oznaczanie aktywności cholinoesterazy (ChE) w surowicy krwi (14,19,20). Enzym wykazuje duże zróżnicowanie osobnicze. Po wprowadzeniu pestycydów fosforoorganicznych do powszechnego użycia grupa naukowców z Uniwersytetu Kalifornijskiego zaleciła, by: „osoby z obniżoną o 20% lub więcej aktywnością cholinoesterazy, w stosunku do wartości wyjściowej, powinny być odsunięte od pracy w kontakcie z tymi związkami, aż do powrotu aktywności ChE do wartości wyjściowej” (14). Zalecenia oznaczania aktywności tego enzymu u osób ekspozowanych na pestycydy fosforoorganiczne pozostaje aktualne do dzisiaj. Większość laboratoriów jest bowiem w stanie wykazać taką właśnie, 20-procentową różnicę w aktywności tego enzymu, a poza tym metody oznaczania aktywności ChE są tanie i proste w stosowaniu (14,20). Taka 20-procentowa różnica między aktywnością ChE w surowicy krwi grupy ekspozowanej na pestycydy a aktywnością w grupie nienarażonej, lub w porównaniu do „akceptowanej” normy, jest zwykle traktowana jako ekspozycja potencjalnie zagrażająca zdrowiu (14,20). Cholinoesteraza jest biomarkerem stosowanym

do oceny ekspozycji na związki fosforoorganiczne, ale bywa także wykorzystywana w badaniach mających na celu ocenę wielkości pozostałości tych środków w żywności, w ilości bezpiecznej dla konsumenta (19,20).

W badaniach aktywności ChE w surowicy osób pracujących przy produkcji pestycydów fosforoorganicznych wykazywano obniżenie jej aktywności, istotne statystycznie w stosunku do wartości obserwowanych w surowicy krwi osób stanowiących grupę kontrolną. Aktywność ta była także istotnie statystycznie niższa od wartości powszechnie przyjmowanych za minimum dla osób nieeksponowanych (21). Między aktywnością ChE w surowicy a stopniem narażenia na insektycydy fosforoorganiczne — wyrażonym w % dawki toksycznej na dzień — uzyskano korelację ujemną (21).

Z kolei w badaniach przeprowadzonych u pracowników fabryki produkującej insektycydy fosforoorganiczne (dział produkujący chlorfenwinfos — 35 mężczyzn w wieku 25–57 lat, okres zatrudnienia: 1–15 lat) niewielkie obniżenie aktywności ChE w surowicy autorzy traktują jako wyraz uszkodzenia wątroby (22).

W ocenie wielkości ekspozycji przy narażeniu zawodowym stosowany bywa także pomiar stężenia insektycydów w powietrzu wdychanym, jednakże stężenie to nie wykazuje liniowej korelacji z dawką zaabsorbowaną (23).

Inną metodą oceny narażenia przewlekłego na działanie insektycydów fosforoorganicznych jest oznaczanie poziomu metabolitów tych związków w moczu celem oceny dawki przyjętej do organizmu. Lavy i wsp. (24) przeprowadzili oznaczanie stężenia metabolitów w moczu, trwające ponad rok, u osób eksponowanych na związki fosforoorganiczne. W badaniach oceniono 3134 próbki moczu, ale tylko w 42 próbkach wykryto stężenia metabolitów insektycydów w ilości mierzalnej. W badaniach prowadzonych u mieszkańców domów, które 4,5 miesiąca wcześniej zostały spryskane diazynonem, wykazano w próbkach moczu wysokie stężenia metabolitu tego związku oraz obniżoną aktywność ChE w surowicy, jednak chociaż wykazywała ona nieznaczne obniżenie, to pozostawała w zakresie „normy” (25). Pomiar metabolitów w moczu wykorzystany został także w badaniach prowadzonych przez Loewenherta i wsp. (26), dotyczących narażenia dzieci pracowników zatrudnionych przy opryskach i mieszkających na terenach, gdzie znajdują się intensywnie opryskiwane sady. W próbkach moczu pobranych od dzieci pracowników zatrudnionych przy opryskach wysokie poziomy metabolitów insektycydów fosforoorganicznych wykryto w 47% przypadkach, ale co

ciekawe, podobnie wysokie poziomy tych metabolitów wykryto także w 27% badanych próbach moczu pochodzącego od dzieci stanowiących grupę kontrolną. Badania prowadzone w USA przez innych autorów wykazały, że poziom dimetylofosforanu w moczu dzieci w wieku 6–11 lat był dwukrotnie wyższy niż u osób w wieku 20–59 lat. Może to świadczyć o wyższym poziomie ekspozycji dzieci niż osób starszych (1).

### **Skutki zdrowotne narażenia zawodowego i środowiskowego**

Dane dotyczące skutków przewlekłego narażenia na związki fosforoorganiczne, przede wszystkim u osób eksponowanych na nie w środowisku zamieszkania, są często trudne do oszacowania, przede wszystkim z powodu niewielkiej liczby przeprowadzonych badań epidemiologicznych.

U osób zatrudnionych przy produkcji związków fosforoorganicznych wykazano istotne statystycznie zmiany w badaniach spirometrycznych (23). Wykazano bowiem, że osoby, które pracowały przy produkcji chlorfenwinfosu wykazywały obniżenie maksymalnego ciśnienia zarówno wdechowego, jak i wydechowego, w porównaniu do grupy kontrolnej, a zmiany te nasilały się wraz z czasem trwania zatrudnienia. Badania te wykazały także, że przy ekspozycji zawodowej na chlorfenwinfos może dochodzić do zmian w metabolizmie i budowie mięśni oddechowych. U 37,1% zatrudnionych zdiagnozowano przewlekły bronchit.

Z kolei dane dotyczące wpływu pestycydów na układ oddechowy dzieci mieszkających na terenach, gdzie stosowano te środki w dużych ilościach (tereny wiejskie), są kontrowersyjne, przede wszystkim z powodu trudności w określeniu stopnia narażenia, a także z powodu trudności w znalezieniu odpowiedniej grupy kontrolnej (27,28).

Savage i wsp. (29) badali efekty narażenia na te związki u 100 osób hospitalizowanych średnio około 9 lat po zatruciu. Autorzy powyższej pracy, w testach psychologicznych przeprowadzonych u tych osób, stwierdzili istotne statystycznie ubytki pamięci oraz trudności w myśleniu abstrakcyjnym w porównaniu z grupą kontrolną. Nie obserwowali natomiast żadnych zaburzeń neurologicznych oraz zmian w elektroencefalogramie. Osoby po przebytych zatruciu wykazywały także mniejsze umiejętności czytania w stosunku do osób z grupy kontrolnej. Różnice te mogły jednakże wynikać przede wszystkim z różnic w poziomie wykształcenia.

W badaniach prowadzonych przez Stephensa i wsp. (30) na grupie 158 osób pracujących przy hodowli owiec i wykonujących u tych zwierząt opryski przeciw pasożytom skóry, wykazano istotne statystycznie różnice w szybkości przetwarzania informacji oraz w zdolności do zachowania uwagi w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto podstawowe badania neurologiczne wykazały u osób eksponowanych zaburzenia czucia. Osoby z grupy badanej pracowały średnio 15 lat w narażeniu na insektycydy fosforoorganiczne i nie wystąpiły u nich epizody ostrego zatrucia. Badania prowadzone przez Fiedlera i wsp. (31) wykazały natomiast u osób pracujących przy opryskach drzewek owocowych wydłużony czas reakcji. U osób przewlekle narażonych na małe dawki insektycydów wykazywano także osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia czucia, a w badaniach neuropsychologicznych stwierdzano zwiększoną w stosunku do grupy kontrolnej liczbę przypadków depresji (18).

Narażenie na niewielkie ilości pestycydów fosforoorganicznych występujących w środowisku może być przyczyną wielu chorób o charakterze neurodegeneracyjnym, m.in. choroby Parkinsona. Przyczyny jej wystąpienia nie do końca są poznane. Uważa się, że mogą nimi być czynniki genetyczne, niemniej jednak sprzyjają jej pojawieniu się także zanieczyszczenia środowiska. Badania epidemiologiczne pokazują, że np. takim czynnikiem środowiskowym może być ekspozycja na pestycydy fosforoorganiczne w wyniku zamieszkiwania na terenach wiejskich, a także picia skażonej nimi wody (32,33). Pestycydy mogą bowiem selektywnie uszkadzać układ dopaminergiczny, co wykazano w badaniach prowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych. W badaniach prowadzonych u ludzi — 116 mężczyzn zatrudnionych na plantacjach — wykazano natomiast cechy choroby Parkinsona, przy czym nasilenie objawów wzrastało wraz z czasem trwania zatrudnienia na plantacji powyżej 10 lat. Ekspozycja na pestycydy fosforoorganiczne prawdopodobnie przyczynia się więc do wzrostu zachorowań na chorobę Parkinsona, a także do występowania innych schorzeń związanych z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego i pojawiających się w starszym wieku (33,34).

Na pestycydy, w tym przypadkowe zatrucia związkami fosforoorganicznymi, szczególnie narażone są dzieci. Do czynników, które sprzyjają temu należą stosowanie tych związków w dużych ilościach i w bardzo szerokim zakresie w domu oraz zabudowaniach gospodarczych, a także częste przechowywanie ich znaczących ilości w miejscu zamieszkania. Z badań prowadzonych w USA wynika, że 57% przypadkowych zatruc pestycydami

dotyczy dzieci poniżej 6. roku życia (1,36). Pomiędzy osobami dorosłymi a niemowlętami oraz małymi dziećmi mogą występować znaczne różnice w procesie metabolizowania ksenobiotyków. Ze względu na występującą u niemowląt i małych dzieci większą zawartość wody w organizmie, a mniejszą tłuszczu, w porównaniu z osobami dorosłymi, może u nich występować obniżona zdolność magazynowania lipofilnych substancji toksycznych w tkance tłuszczowej, co jednocześnie prowadzi niestety do występowania większych poziomów związków toksycznych w układzie krążenia (1). Ponadto oddziaływanie na płód, niemowlęta i dzieci różnych ksenobiotyków może być znacznie silniejsze także z tego powodu, że jest to oddziaływanie na organizm, który znajduje się w stadium rozwoju (35,36).

Zachowanie dzieci, ich duża aktywność fizyczna powoduje, że są one znacznie bardziej narażone na pozostałości pestycydów w powietrzu, wodzie i glebie niż osoby dorosłe. W badaniach dotyczących użycia pestycydów w mieszkaniach stwierdzono, że całkowita dawka chlorpyrifosu po spryskaniu mieszkania znacznie przekracza dawkę referencyjną 3 µg/kg/dzień, ustaloną przez Amerykańską Agencję ds. Ochrony Środowiska (EPA), a co więcej — związek ten w relatywnie wysokich stężeniach występuje na wysokości, przy której może być łatwo wchłaniany do organizmu dzieci (1,37). Uważa się, że 50% pestycydów przyjętych w ciągu całego życia dostaje się do organizmu w ciągu pierwszych 5 lat życia. Ekspozycja skórna jest jednym z ważnych czynników wnikania pestycydów do organizmu u pracowników rolnych. Porównywalnych badań u dzieci nie prowadzono. Badania dotyczące zwierząt — prowadzone na noworodkach świń — wykazały jednak, że chlorpyrifos był znacznie bardziej niebezpieczny dla nich, niż osobników dorosłych, a związane jest to między innymi z łatwiejszą penetracją przez skórę (38). W badaniach nad rozrodznością u ludzi stwierdzono natomiast, że okresem największej podatności na różnego rodzaju uszkodzenia powodowane przez pestycydy jest pierwszy miesiąc ciąży (11).

Ostatnio w badaniach dotyczących działania ksenobiotyków skażających środowisko na zdrowie człowieka dużo uwagi poświęca się wpływowi tych związków na gruczoły wydzielania wewnętrznego, mogącemu prowadzić między innymi do zmniejszenia płodności u mężczyzn, wzrostu przypadków występowania nowotworów jąder i prostaty oraz wzrostu częstości występowania nowotworów piersi u kobiet (15,39). Zainteresowanie tymi badaniami związane jest z obserwowanym w populacji wzrostem zachorowań.

Związki fosforoorganiczne oprócz swego działania toksycznego, związanego z podstawowym mechanizmem, jakim jest hamowanie aktywności AChE i ChE, wykazują także działanie przewlekłe, takie jak immunotoksyczność, działanie na gruczoły wydzielania wewnętrznego, i mogą być przyczyną pojawiania się zarówno zaburzeń rozwojowych, jak i rozrodczości (40–42). Działania takie wykazano między innymi dla fenitrotonu i chlorpyrifosu, zarówno w badaniach prowadzonych na zwierzętach, jak i u ludzi, a biorąc pod uwagę podobieństwo w działaniu różnych związków fosforoorganicznych, można przypuszczać, że takie działania mogą mieć także inne pestycydy tej grupy (11,15,43,44).

Tamura i wsp. (15) wykazali, że fenitroton jest kompetycyjnym antagonistą receptora androgenowego i może hamować *in vivo* zależny od androgenu wzrost tkanek. Co więcej, zjawisko takie zachodzi przy dawkach fenitrotonu, które nie powodują istotnego statystycznie obniżenia aktywności AChE we krwi. Wykazano, że także chlorpyrifos wpływa na układ endokryny u człowieka, powodując zmiany w stężeniu androgenu, estrogenu, zaburzenia w wydzielaniu hormonów tarczycowych, w wyniku czego powodować może różnorodne skutki zdrowotne, między innymi zaburzenia funkcji socjalnych, obniżenie poziomu inteligencji oraz obniżenie zdolności rozrodczych człowieka (11,19). Należy podkreślić, że skutki zdrowotne występujące w wyniku narażenia na różne czynniki chemiczne w okresie płodowym i embrionalnym pojawiają się przy stężeniach takich, jakie nie powodują żadnych konsekwencji zdrowotnych u osób dorosłych.

Substancje wykazujące działanie przeciwandrogenne mogą zaburzyć procesy różnicowania płciowego zachodzące w okresie płodowym, działając na drodze różnych mechanizmów, takich jak hamowanie wytwarzania, transportu i metabolizmu androgenów (44). Związki o takim działaniu zaburzały zależny od androgenu rozwój szczurów. Fenitroton podawany ciężarnym samicom szczurzym powodował obumieranie płodów. Liczba urodzeń żywych obniżała się u samic eksponowanych na 20 i 25 mg/kg/dzień fenitrotonu, nawet jeśli liczba implantacji płodów była podobna jak u grupy kontrolnej, co sugeruje, że związek ten zmniejsza żywotność płodów i indukuje utratę płodów już po zagnieżdżeniu się w macicy (44). Efekty te pojawiały się przy dawkach związku powodujących występowanie objawów toksycznych u matek.

Z kolei w badaniach nad działaniem malationu i dichlorofosu wykazano, że związki te prowadzą do zaburzeń

procesu spermatogenezy, powodując między innymi zmniejszenie ruchliwości plemników, co zaburza funkcje rozrodcze samców szczurzych (45), a w badaniach dotyczących quinalfosu stwierdzono wzrost stężenia gonadotropiny i testosteronu w surowicy i także ogniskowe zahamowanie spermatogenezy (46).

Obecnie prowadzi się również badania dotyczące przyczyn występowania otyłości u ludzi. Przypuszcza się, że ksenobiotyki powodujące zaburzenia endokryne w ustroju człowieka mogą być przyczyną tego problemu (47). Zauważono koincydencję między skażeniem środowiska a przyrostem wagi związanym z działaniem tych ksenobiotyków na układ kontroli wagi u człowieka poprzez działanie na hormony odpowiedzialne za kontrolę wagi czy zwiększoną aktywność sympatycznego układu nerwowego (47). Takie działania mogą też mieć insektycydy fosforoorganiczne.

Trudności związane z określenia ryzyka ujemnych skutków zdrowotnych wynikających z narażenia środowiskowego na pestycydy wynikają między innymi z tego, że wiele badań prowadzonych jest przy użyciu dużych dawek związków. Jest mało prawdopodobne, żeby tak duże ilości związku występowały w środowisku naturalnym człowieka. Wiele badań prowadzonych było także *in vitro*.

Brent i wsp. (35,36) zauważają, że określenie ryzyka skutków zdrowotnych u człowieka, może być ocenione przede wszystkim w badaniach epidemiologicznych, a jedynie częściowo w badaniach na zwierzętach. Jeżeli badania takie dają wynik pozytywny, wtedy mogą być prowadzone badania na kulturach komórkowych celem określenia jedynie mechanizmu tego działania, a nie ryzyka wystąpienia skutków zdrowotnych.

Poznanie wszystkich skutków przewlekłego narażenia na małe dawki pestycydów, w tym na związki fosforoorganiczne, jest niezwykle trudne i wymaga jeszcze wielu badań doświadczalnych, a przede wszystkim badań epidemiologicznych. Szczególnie niebezpieczne, w świetle danych z piśmiennictwa, wydaje się narażenie na pestycydy niemowląt, małych dzieci i kobiet w ciąży. Także na podkreślenie i uwagę zasługuje działanie związków fosforoorganicznych na układ rozrodczy człowieka, szczególnie, że może ono wystąpić przy braku zauważalnych zmian aktywności ChE we krwi, a zatem podstawowego wskaźnika wnikania tychże związków do organizmu człowieka. Na podstawie danych z piśmiennictwa wydaje się zatem, że konieczne jest dalsze ograniczanie obecności wymienionych związków w środowisku człowieka.

## PIŚMIENNICTWO

1. Van Tienhoven M., Atkins J., Li Y., Glynn P.: Human neuropathy target esterase catalyzes hydrolysis of membrane lipids. *J. Biol. Chem.* 2002;277:20942–20948
2. Jeyaratnam J.: Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World Health Stat Q.* 1990;43:139–144
3. Casida J.E., Quistad G.B.: Organophosphate toxicology: safety aspects of nonacetylcholinesterase secondary targets. *Chem. Res. Toxicol.* 2004;112:983–998. Review.
4. Gupta R.C.: Toxicology of organophosphates and carbamate compounds. Elsevier Academic Press, San Diego 2006
5. Neishabouri E.Z., Hassan Z.M., Azizi E., Ostad S.N.: Evaluation of immunotoxicology induced by diazynon in C57bl/6 mice. *Toxicology* 2004;196:173–179
6. Senanayake N., Kariellede L.: Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrom. *N. Eng. J. Med.* 1987;316:761–763
7. Tang J., Carr R.L., Chambers J.E.: Changes in rat brain cholinesterase activity and muscarinic receptor density during and after repeated oral exposure to chlorpyrifos in early postnatal development. *Toxicol. Sci.* 1999;51:265–272
8. Costa, L.G., Current issues in organophosphate toxicology. *Clin. Chim. Acta* 2006;306:1–13
9. Wilson B.W.: Cholinesterases. W: *Handbook of Pesticide Toxicology.* Wyd. 2. Academic Press, USA 2001, ss. 967–985
10. Kotwicka M., Rogaczewska A.: Ostre zatrucia w Polsce w latach 1997–1999. Analiza danych zgromadzonych w Krajowym Centrum Informacji Toksykologicznej. *Przegl. Lek.* 2002;59:318–324
11. Savolainen K.: Understanding the toxic action of organophosphates. W: *Handbook of Pesticide Toxicology.* Wyd. 2. Academic Press, USA 2001, ss. 1013–1041
12. Stokes L., Stark A., Marshall E., Narang A.: Neurotoxicity among pesticides applicators exposed to organophosphate. *Occup. Environ. Med.* 1995;52:648–653
13. Davis S.L., Tanaka R.J., Aulerich R.J., Bursian S.J.: Organophosphorus-induced neurotoxicity in the absence of neuropathy target esterase inhibition: the effect of triphenyl phosphine in the European ferret. *Toxicol. Sci.* 1999;49:78–85
14. Lotti M.: Clinical toxicology of anticholinesterase agents in humans. W: *Handbook of Pesticide Toxicology.* Wyd. 2. Academic Press, USA 2001, ss. 1043–1086
15. Tamura H., Maness S.C.: Reischmann K., Dorman D.C., Dray E., Gaido K.W.: Androgen receptor antagonism by the organophosphate insecticide fenitrothion. *Toxicol. Sci.* 2001;60:56–62
16. Duffy F.H., Burchfiel J.L., Bartels P.H., Gaon M., Sim.V.M.: Long-term effects of an organophosphate upon the human electroencephalogram. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1979;47:161–171
17. Rosenstock L., Keifer M., Daniell W.E., McConnell R., Claypote K.: Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. *Lancet* 1990;338:223–237
18. Jamal G.A., Hansen S., Pilkington A., Buchanan D., Gillham R.A., Abdel-Azis M. i wsp.: A clinical neurological, neurophysiological, and neuropsychological study of sheep farmers and dippers exposed to organophosphate pesticides. 2002;59:434–441
19. Weiss B., Amler S., Amler R.W.: Pesticides. *Pediatrics* 2004;113:1030–1037
20. Nigg H.N., Knaak J.B.: Blood cholinesterase as human biomarker of organophosphorus pesticide exposure. *Rev. Environ. Contamin. Toxicol.* 2000;163:29–111
21. Podolak M., Panasiuk L.: Biological indicators for the assessment of human exposure to organophosphorus compound. *Przegl. Lek.* 1997;54:719–722
22. Konieczny B., Kossmann S., Makuch M.: Impaired respiratory muscle function in chemical plant workers producing chlorfenvinphos. *Ann. Agric. Environ. Med.* 1999;6:21–25
23. Terry A.V., Stone J.D., Buccafusco J.J., Sickles D.W., Sood A., Predagast M.A.: Repeated exposures to subthreshold doses of chlorpyrifos in rats: Hippocampal damage, impaired axonal transport, and deficits in spatial learning. *JPET Fast Forward* 2003; DOI:10.1124/pet. 102.041897
24. Lavy T.L., Mattice J.D., Massey J.H., Skulman B.: Measurement of year-long exposure to tree nurse workers using multiple pesticides. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1993;24:123–144
25. Richter E.D., Kowalski M., Leventhal A., Grauer F., Marzouk J., Brenner S. i wsp.: Illness and excretion of organophosphate metabolites four months after household pest extermination. *Arch. Environ. Health* 1992;47:135–138
26. Loewenhertz C., Fenske R.A., Simcox N.J., Bellamy B., Kalman D.: Biological monitoring of organophosphorus pesticide exposure among children of agricultural workers in central Washington state. *Environ. Health Perspect.* 1997;105:1344–1353
27. Masley M.L., Semchuk K.M., Senthilselvan A.: Health and environmental of rural families: results of a Community Canvass Survey in the Praire Ecosystem Study (PECOS). *J. Agr. Saf. Health* 2000;6:103–115
28. Salameh P.R., Baldi I., Brochard P., Raheison C., Saleh A., Salamon R.: Respiratory symptoms in children exposed to pesticide. *Eur. Resp. J.* 2003;22:507–512
29. Savage E., Kneefe T., Mounce L., Heaton R., Lewis J., Burcar P.: Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch. Environ. Health* 1990;43:38–45
30. Stephens R., Spurgeon R., Calvert I.A.: Neurophysiological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. *Lancet* 1995;345:1135–1139
31. Fiedler N., Kipen H., Kelly-McNeil K.: Long-term use of organophosphates and neuropsychological performance. *Am. J. Ind. Med.* 1997;32:487–496
32. Kelada S.N., Costa-Mallen P., Checkoway H., Viernes H.A., Farin F.M., Smith-Weller T. i wsp.: Paraoxonase 1 promoter and coding region polymorphism in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003;74:546–547
33. Petrovitch H., Ross W., Abbott R.D., Sanderson W.T., Sharp D.S., Tanner C.M. i wsp.: **Plantation work and risk of Parkinson Disease** in a population-based longitudinal study. *Arch. Neurol.* 2002;59:1787–1792
34. Baldi I., Lebailly P., Mohamed-Brahim B., Letenneur L., Dartigues J., Brochard P.: Neurodegenerative disease and exposure to pesticide in the elderly. *Am. J. Epidemiol.* 2003;157:409–414
35. Brent R.L., Weitman M.: The current stage of knowledge about the effect, risk, and science of children's environmental exposures. *Pediatrics* 2004;113:1158–1171

36. Brent R.L.: Utilization of animal studies to determine the effects and human risks to environmental toxicants (drugs, chemicals, and physical agents). *Pediatrics* 2004;113:984–992
37. Gurunathan S., Robson M., Freeman D.: Accumulation of chlorpyrifos on residential surfaces and toys accessible to children. *Environ. Health Perspect.* 1998;106:9–16
38. Long G.G., Schedt A.B., Everson R.J.: Age related susceptibility of newborn pigs to the cutaneous application of chlorpyrifos. *Vet. Hum. Toxicol.* 1986;28:297–299
39. Fang H., Tong W., Branham W.S., Moland C.L., Dial S.L., Hong H. i wsp.: **Study of 202 natural, synthetic and environmental chemicals for binding to the androgen receptor.** *Chem. Res. Toxicol.* 2003;16:1338–1358
40. Astroff A.B., Freshwater K.J., Eigenberg D.A.: Comparative organophosphate-induced effects observed in adult and neonatal Sprague-Dawley rats during conduct of multigeneration toxicity studies. *Reprod. Toxicol.* 1998;12:619–645
41. Reuber M.D.: Carcinogenicity and toxicity of malathion and malaoxon. *Environ. Res.* 1985;37:119–153
42. Storm J.E., Rozman K.K., Doull J.: Occupational exposure limits for 30 organophosphate insecticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology* 2000;150:1–29
43. Curtis L.R.: Organophosphate antagonism of androgen receptor. *Toxicol. Sci.* 2001;60:1–2
44. Tsatsakis A.M., Aguridakis P., Michalodimitrakis M.N., Tsakalov A.K., Alegakis A.K., Koumantakis E. i wsp.: Experiences with acute organophosphate poisoning in Crete. *Vet. Hum. Toxicol.* 1996;38:101–107
45. Akbarsha M.A., Latha P.N.L., Murugaian P.: Retention of cytoplasmic droplet by rat cauda epididymal spermatozoa after treatment with cytotoxic and xenobiotic agents. *J. Reprod. Fertil.* 2000;120:385–390
46. Sarkar R., Mohanakumar K.P., Choudhury M.: Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in the adult male rats. *J. Reprod. Fertil.* 2000;118:29–38
47. Heindel J.J.: Endocrine disruptors and obesity epidemic. *Toxicol. Sci.* 2003;76:247–249