

Received: 2015.10.26  
Accepted: 2016.03.10  
Published: 2017.06.08

## Zaburzenia immunologiczne wywołane narażeniem na insektycydy z grupy pyretroidów

### Immune disorders induced by exposure to pyrethroid insecticides

Justyna Skolarczyk<sup>1</sup>, Joanna Pekar<sup>1</sup>, Barbara Nieradko-Iwanicka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Higieny Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Higieny Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; opiekun Studenckiego Koła Naukowego

#### Streszczenie

Pyretroidy to środki biobójcze należące do trzeciej generacji insektycydów. Stosowane są jako biocydy, insektycydy i leki. Środki te działają wybiórczo, bowiem są mało szkodliwe dla ptaków i ssaków (z powodu słabej absorpcji z jelita i szybkiej detoksykacji w ciele organizmów stałocieplnych), a trujące dla ryb oraz owadów.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat działania pyretroidów na układ immunologiczny na podstawie najnowszych badań naukowych.

Mechanizm działania pyretroidów obejmuje opóźnianie zamykania się zależnych od potencjału kanałów sodowych i chlorkowych (w tym GABA – zależnych). Są to związki neurotoksyczne.

Badania wykazały, że powodują one również liczne zaburzenia immunologiczne przyczyniając się do obniżenia odporności u ludzi i u zwierząt. Narażenie na pyretroidy może spowodować zahamowanie proliferacji leukocytów krwi obwodowej oraz zmniejszenie stężenia immunoglobulin IgG. Powodują one również spadek aktywności makrofagów oraz spadek poziomu interleukiny 2 (IL-2), interleukiny 8 (IL-8), interleukiny 12p70 (IL-12p70) oraz interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Niektóre z tych związków wpływają na przyrost masy wątroby i zwiększają komórko-wość szpiku kostnego, a także mogą indukować apoptozę komórek grasicy.

Pyretroidy mogą być przyczyną alergii i astmy. Ich działanie immunosupresyjne może osłabić odporność gospodarza przeciw infekcjom. Narażenie na te związki może się również przyczynić do indukcji procesu nowotworowego, w szczególności u osób z zaburzoną funkcją układu immunologicznego.

**Słowa kluczowe:** pyretroidy • pestycydy • zaburzenia immunologiczne

#### Summary

Pyrethroids are biocides, which belong to the third generation of insecticides. They are used as biocides, insecticides and medicines. These agents react selectively, because they are less harmful to birds and mammals (due to poor intestinal absorption and rapid detoxification in the body of homeothermic organisms) and they are poisonous for fish and insects.

The aim of the article is to present the current state of knowledge on the effects of pyrethroids on the immune system based on the latest scientific research.

The mechanism of action of pyrethroids include the delaying closure of voltage – sensitive sodium and chloride channels (including GABA – dependent channels). These compounds are neurotoxic.

Studies have shown that they cause numerous immune disorders contributing to lowering of immunity in humans and animals. Exposure to pyrethroids can cause inhibition of proliferation of peripheral blood leukocytes and reducing the concentration of IgG immu-



<b>Key words:</b>	pyrethroids • pesticides • immune disorders
<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1239870">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1239870</a>
<b>Word count:</b>	2263
<b>Tables:</b>	1
<b>Figures:</b>	1
<b>References:</b>	31

**Adres autorki:** dr hab. n. med. Barbara Nieradko-Iwanicka, Katedra i Zakład Higieny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin; e-mail: barbara.nieradko-iwanicka@umlub.pl

**Wykaz skrótów:** **APAF 1** – czynnik 1 aktywujący proteazę, **BF** – bifentryna, **CH50** – całkowita aktywność dopelnacza, **DLM** – deltametryna, **GABA** – kwas  $\gamma$ -aminomasłowy, **IFN** – interferon, **IL** – interleukina, **LD50** – dawka powodująca zgon połowy narażonych osobników w wyniku jednorazowej ekspozycji na czynnik toksyczny, **MIF** – czynnik hamujący migrację makrofagów, **MDA** – dialdehyd malonowy, **NO** – tlenek azotu (II), **PBO** – piperonylobutoksyd, **SOD** – dysmutaza ponadtlenkowa, **TGF** – transformujący czynnik wzrostu, **TNF** – czynnik martwicy nowotworów.

## WSTĘP

W porównaniu z krajami wysoko uprzemysłowanymi należącymi do Unii Europejskiej, średnie zużycie pestycydów w Polsce jest niskie, aczkolwiek występują znaczne różnice w zależności od położenia i wielkości gospodarstwa. Instytut Ochrony Roślin w 2001 r. wydał listę substancji czynnych dopuszczonych w Polsce, która zawiera 63 substancje czynne, których stosowanie jest zakazane i 385 substancji stosowanych jako składniki czynne. W 2002 r. monitorowano zużycie środków ochrony roślin na plantacjach ziemniaków. Wyniosło ono 6 kg/ha w zachodniej części Polski i 1,5 kg/ha we wschodniej części. Średnie zużycie wyniosło 3,5 kg/ha (substancji aktywnej) [8].

W 2013 r. średnie zużycie środków ochrony roślin w Polsce dla upraw objętych monitoringiem wynosiło 1,86 kg/ha (substancji aktywnej) i wykazywało zróżnicowanie regionalne. Badania wykazały, że w latach 2005–2011 sprzedaż środków ochrony roślin w Polsce wykazuje istotną tendencję wzrostową i osiągnęła aż 58,7 tys. ton w masie towarowej i 21,8 tys. ton w substancji aktywnej w 2011 r. Mimo świadomości ludzi o zagrożeniach w łańcuchu gleba-roślina-człowiek wynikającym ze stosowania pestycydów, są one powszechnie stosowane w rolnictwie [11].

## PESTYCYDY – CHARAKTERYSTYKA I PODZIAŁ

Pestycydami nazywa się substancje pochodzenia naturalnego lub sztucznego stosowane w celu zwalczania organizmów szkodliwych lub niepożądanych. Używane są głównie do ochrony lasów, zbiorników wodnych, roślin uprawnych, a także ludzi, zwierząt, produktów żywnościowych przed szkodnikami, jak również niszczenia szkodliwych organizmów w budynkach mieszkalnych, inwentarskich, szpitalach i magazynach [23,31].

Ze względu na działanie pestycydy dzieli się na:

- zoocydy – do zwalczania szkodników zwierzęcych;
- insektycydy  $\gamma$  – owadobójcze;
- akarocydy – roztoczebójcze;
- nematocydy – nicieniobójcze;
- rodentycydy – gryzoniobójcze;
- moluskocydy – mięczakobójcze;
- fungicydy – środki grzybobójcze i grzybostatyczne;
- herbicydy – środki chwastobójcze [23,31].

Podział pestycydów według Cremlyna ze względu na klasy toksyczności ostrej wyrażony za pomocą dawki śmiertelnej LD50 (wyrażonej w mg/kg) dzieli się na:

- I klasa – skrajnie toksyczne;
- II klasa – bardzo toksyczne;
- III klasa – umiarkowanie toksyczne;

- IV klasa – słabo toksyczne;
- V klasa – praktycznie nietoksyczne;
- VI klasa – stosunkowo nieszkodliwe [29].

## CHARAKTERYSTYKA PYRETOIDÓW

Pyretroidy są syntetycznymi pochodnymi naturalnych pyretryn. Naturalne substancje aktywne – pyretryny wykryto w chryzantemach; są syntetycznymi estrami kwasu chryzantemowego (3-(2,2-dimetylowinylo)-2,2-dimetylocyklopropanokarboksylowego) albo halogenowymi analogami tego kwasu i alkoholi pierwszorzędowych lub drugorzędowych zawierających w swej cząsteczce przynajmniej jedno wiązanie podwójne. Są dobrze rozpuszczalne w tłuszczach i nierwałe chemicznie [23,31]. Podział pyretroidów na typ I i II stworzono na podstawie ich struktury chemicznej, powodowanych zespołów zatrucia (zespół T „tremor” – drżenie i zespół CS „choreoathetosis with salivation” – choreoathetozę i ślinotok), objawów zatrucia u owadów oraz działania na preparowane nerwy insektów. Pyretroidy typu II zawierają grupę  $\alpha$ -cyano-3-fenoksybenzylu (należą do nich cypermetryna, deltametryna, fenwalerat), natomiast związki typu I obejmują wiele związków niezawierających owej grupy chemicznej (np.: resmetryna, cismetryna, permetyryna). Podział nie jest doskonały, ponieważ niektóre związki z grupy II mogą powodować zespoły zatrucia charakterystyczne dla typu I lub obu typów pyretroidów [27]. Wszystkie pyretroidy mogą występować w co najmniej czterech postaciach stereoisomerów, z których każda cechuje się różną aktywnością biologiczną [2].

## MECHANIZM DZIAŁANIA PYRETOIDÓW

Pyretroidy działają głównie na kanały sodowe i chlorkowe. Modułują kinetykę otwierania i zamykania się bramkowanych napięciem kanałów sodowych błon neuronalnych centralnego układu nerwowego. Utrzymują kanały sodowe w stanie otwarcia przez długi czas, co prowadzi do przedłużonej depolaryzacji komórek nerwowych. Przedłużony napływ sodu do tych kanałów, jeśli jest wystarczająco długi, spowoduje obniżenie potencjału czynnościowego i powtarzające się ich otwieranie – być może jest to mechanizm powstawania parestezji. Przy wysokich stężeniach pyretroidów napływ sodu do kanałów może być wystarczająco długi by spowodować zahamowanie kolejnych pobudzeń w obrębie tych kanałów i spowodować tzw. blok przewodzenia. Już niewielkie stężenia pyretroidów przyczyniają się do modyfikowania funkcji sensorycznej neuronu. Pyretroidy typu II mogą zahamować napływ jonów chlorkowych do zależnych od potencjału kanałów chlorkowych. Działanie to przyczynia się bardzo do powstawania objawów zatrucia tymi związkami. Przy stosunkowo wysokich stężeniach pyretroidy mogą działać również na GABA-zależne kanały chlorkowe. Działanie to może być odpowiedzialne za powstawanie drgawek spowodowane zatruciem pyretroidami typu II [2,28].

## ZATRUCIE PYRETOIDAMI U LUDZI

Mimo szerokiego stosowania pyretroidów na całym świecie, istnieje niewiele doniesień na temat ciężkich zatruc u ludzi. Odnotowano mniej niż 10 zgonów spowodowanych ich spożyciem lub ekspozycją zawodową [2].

Główną drogą wnikania pyretroidów do organizmu człowieka jest skóra. Mogą również wnikać do organizmu w przypadku ich rozpylenia w pomieszczeniach zamkniętych. Głównym objawem zatrucia są parestezje spowodowane nadaktywnością skórných włókien nerwowych [9]. Z części ciała najbardziej narażona jest twarz, gdzie dochodzi do parestezji oraz wzmożonej wrażliwości na ciepło, słońce, drapanie, aplikację wody i pocenie się.

Połknięcie pyretroidów po kilku minutach powoduje ból gardła, nudności, wymioty i bóle brzucha. Może też dojść do owrzodzeń jamy ustnej, zwiększonego wydzielania śliny i dysfagii. Działanie ogólnoustrojowe pojawia się 4-48 godzin po ekspozycji. Najczęściej dochodzi do zmęczenia, bólów i zawrotów głowy, a także kołatania serca, ucisku w klatce piersiowej i niewyraźnego widzenia. Śpiączka i drgawki po zatruciu zagrażają życiu człowieka, jednak większość pacjentów wraca do zdrowia po 6 dniach. Parestezje ustępują zazwyczaj po 12-24 godzinach. Choć nie ma na nie specjalnego leczenia, miejscowe stosowanie witaminy E może zmniejszyć nasilenie dolegliwości [2,23]. Witamina E i propofol jako antyoksydanty pomagają zwalczać stres oksydacyjny wywołany przez pyretroidy i są stosowane w objawowym leczeniu zatrucia tymi związkami [19,20].

## ZASTOSOWANIE PYRETOIDÓW

Pyretroidy są stosowane jako insektycydy i środki biobójcze, ale także w lecznictwie jako środki przeznaczone do zwalczania wszawicy i świerzbu u ludzi oraz ektopasożytów u zwierząt. Używa się ich także do zapobiegania chorobom przenoszonym przez komary, kleszcze i muchy, takim jak malaria i borelioza, czy żółta gorączka. Są stosowane jako ktycydy, akarocydy i repelenty.

W naszym kraju wśród zarejestrowanych insektycydów dominują pyretryny (4 preparaty 0,12% pyretryny) oraz pyretroidy: alfacypermetryna, deltametryna, betacyflutryna, z-cypermetryna, lambdacyhalotryna, teflutryna i preparaty złożone zawierające minimum 8% betacyflutryny.

Jeśli chodzi o środki biobójcze zarejestrowane w Polsce to ich substancjami czynnymi wśród pyretroidów są: alfacypermetryna (stężenie 0,01-50%), cypermetryna (0,0045-10%), pralentryna (1,2%), deltametryna (1-10%), permetyryna (0,2-74 %), deltametryna (0,015-25%), cyflutryna (0,04-10%), empentryna (0,02%), transflutryna (0,03-37,5%) i tetrametryna (0,08-0,3%) [17].



## ODPORNOŚĆ WRODZONA I NABYTA

Odpowiedź wrodzona stanowi pierwszą linię obrony organizmu. Eliminuje większość możliwych patogenów przed wystąpieniem poważnej infekcji, nie jest jednak związana z pamięcią immunologiczną. Obejmuje lizozym, znajdujący się w większości wydzielin, rzęski pokrywające drogi oddechowe, śluz zawarty w nosogardzieli, niskie pH soku żołądkowego, liczne mikroorganizmy żyjące w jelitach, odruchy kaszlu, kichania oraz gorączkę. Składnikami komórkowymi odporności nieswoistej są komórki typu NK i wyspecjalizowane fagocyty, a składnikami humoralnymi białka ostrej fazy i dopełniacz.

Odpowiedź nabyta jest swoista i związana z pamięcią immunologiczną, jest aktywowana, gdy zawodzi odpowiedź nieswoista. Do jej rozwoju konieczne jest rozpoznanie antygeny i wytwarzanie przeciwciał. Składnikami komórkowymi tej odpowiedzi są komórki prezentujące antygen (APC) oraz limfocyty T i B, natomiast składnikami humoralnymi są przeciwciała [13,26].

## CY TOKINY

Cytokiny to niskocząsteczkowe proteiny lub glikoproteiny o dużej aktywności biologicznej, które nie mają właściwości enzymatycznych. Są wytwarzane głównie przez komórki układu odpornościowego i najczęściej działają lokalnie. Do ich właściwości należą:

- plejotropowość – zdolność do wielokierunkowego działania;
- redundancja – różne cytokiny wpływają jednakowo na daną populację komórek;
- synergizm – dodatni wpływ cytokin na dane zjawisko;
- antagonizm – przeciwstawne działanie dwu lub więcej cytokin.

Rolą cytokin jest kontrola funkcjonowania komórek układu odpornościowego i procesów zapalnych, regulacja interakcji międzykomórkowych i intensywności oraz czasu trwania odpowiedzi immunologicznej, indukcja proliferacji, różnicowania, chemotaksji, cytotoksyczności, wytwarzania przeciwciał, apoptozy i przeżycia komórek. Cytokiny dzieli się na:

- chemokiny;
- interleukiny;
- cytokiny krwiotwórcze;
- TNF;
- interferony;
- inne, np. MIF, TGF- $\beta$  [21,26].

## ZABURZENIA IMMUNOLOGICZNE WYWOŁANE NARAŻENIEM NA PYRETRÓIDY

Doświadczenie z udziałem 64 osób narażonych na kontakt z pestycydami wykazało, że ekspozycja na pestycydy powoduje znaczny wzrost stężenia IL-22 w surowicy. Może się to wiązać z większą podatnością na infekcje i nowotwory [6].

Badania immunotoksyczności pyretroidów i ich metabolitów przeprowadzone na modelu *in vitro* wykazały, że działają cytotoksycznie na monocyty. Ich aldehydowe pochodne zwiększają poziom IL-12p70 1,87-krotnie, a pochodne kwasowe i alkoholowe zwiększają poziom TNF – odpowiednio 5,88 i 7,96-krotnie w porównaniu do grupy kontrolnej [30].

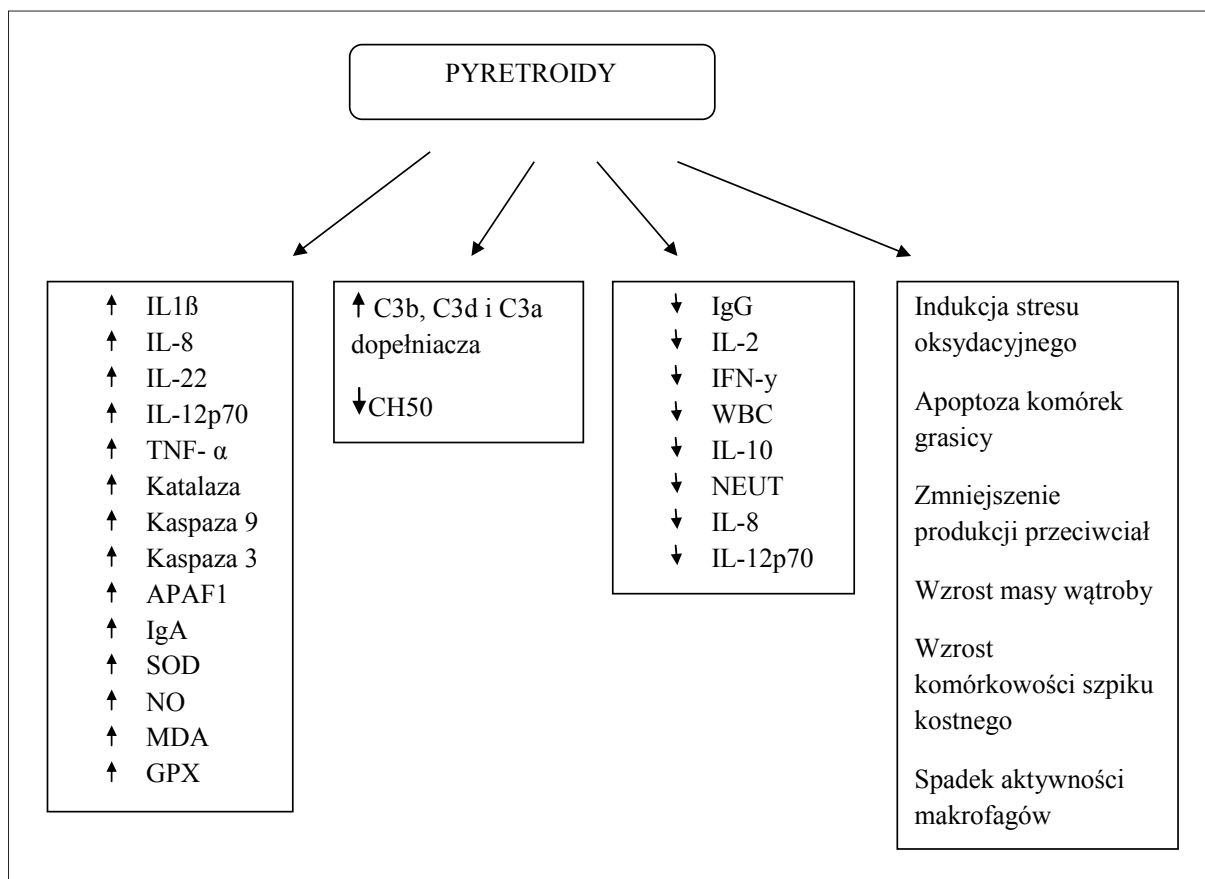
Analiza stężeń składowych układu odpornościowego u 61 osób narażonych na działanie pyretroidów wykazała, że po 1-3 dniach ekspozycji doszło do pogłębiającego się z czasem spadku stężenia immunoglobulin klasy A, G, M, E, składowych dopełniacza C3c i C4, białek ostrej fazy, mediatorów i receptorów układu odpornościowego i immunologicznych markerów obrony komórkowej. Jednak po 6-12 miesiącach narażenia stężenia badanych parametrów nie wykazywały już tak niskich wartości. Po zakończeniu badania obserwowane zmiany uznano za niewielkie i podlegające mechanizmom kompensacyjnym układu odpornościowego [7].

Badanie metodą *in vitro* wpływu fenwaleratu na układ dopełniacza i makrofagi wykazało, że pyretroid powoduje wzrost stężenia składowych dopełniacza C3b, C3d i C3a w surowicy człowieka ( $p < 0,05$ ) oraz spadek poziomu CH50 ( $p < 0,05$ ). Do aktywacji dopełniacza dochodzi w sposób alternatywny. Być może jest to przyczyna alergii, na które cierpią osoby narażone na ten pyretroid. Ponadto, fenwalerat indukuje apoptozę makrofagów, jak wykazano przez wakuolizację cytoplazmy, kondensację heterochromatyny, tworzenie hipodiploidalnych jąder i fragmentację DNA tych komórek. Szkodliwe skutki w odniesieniu do makrofagów w połączeniu z niekontrolowaną aktywacją dopełniacza w surowicy są prawdopodobnie jednymi z głównych mechanizmów przyczyniających się do immunosupresyjnego działania fenwaleratu [4].

Eksperyment badający wpływ izomerów R i S cis-BF na rozwój zarodków dania pręgowanego wykazał jej immunotoksyczne właściwości oraz zdolność do wywoływania apoptozy i stresu oksydacyjnego. Przyczynia się do zwiększenia stężeń: IL-1 $\beta$  oraz IL-8, kaspazy 9 i 3, katalazy i APAF 1. Poziomy tych cytokin były znacznie wyższe u organizmów narażonych na działanie izomeru S-cis-BF, co sugeruje jej silniejsze właściwości immunotoksyczne w porównaniu do izomeru R-cis-BF [12].

Doświadczenie określające działanie BF podawanej dootrzewnowo w dawce 4 mg/kg m.c. do powstania niedokrwistości, zwiększenia liczby białych krwinek i odsetka limfocytów, podwyższenia stężenia aminotransferazy alaninowej, dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationowej, a obniżenia aktywności peroksydazy glutationowej. Możliwą przyczyną tych zmian mógł być stres oksydacyjny indukowany BF [20].

Badanie randomizowane wpływu metylparationu i cypermetryny na układ odpornościowy z udziałem 2-miesięcznych szczurów (40 płci męskiej i 40 płci żeńskiej).



**Ryc. 1.** Działanie pyretroidów na układ immunologiczny; IL – interleukina, TNF – czynnik martwicy nowotworów, APAF 1 – czynnik 1 aktywujący proteazę, IgA – immunoglobulina A, SOD – dysmutaza ponadtlenkowa, NO – tlenek azotu (II), MDA – dialdehyd malonowy, GPX – peroksydaza glutationowa, CH50 – całkowita aktywność dopełniacza, IgG – immunoglobuliny G, IFN  $\gamma$  – interferon  $\gamma$ , WBC – leukocyty, NEUT – neutrofile obojętnochłonne

skiej) wykazało, że u szczurów z grupy badanej poziom transformacji limfocytów i stężenie IgG były niższe, a stężenie IgA oraz stopień fagocytozy neutrofilów wyższe niż z grupy kontrolnej ( $p < 0,01$ ). Im dawka pyretroidów była większa, tym obserwowane wskaźniki wykazywały większe odchylenie od normy [15].

Doświadczenie z udziałem 30 zawodowo narażonych na alfa-cypermetrynę pracowników szklarni (grupa badana) i 30 nienarażonych osób (grupa kontrolna) wykazało, iż ekspozycja na pyretroid powoduje spadek stężenia cytokin zaangażowanych w odpowiedź przeciwnowotworową i przeciwnakazną. Cytokinami tymi były: IL-2, IL-8, IL-12p70 oraz IFN- $\gamma$ . Wyniki potwierdzają hipotezę, że ekspozycja na pyretroid może osłabić odporność gospodarza przeciw infekcjom i nowotworom, zwłaszcza u osób z zaburzoną funkcją układu immunologicznego [3].

Badanie porównujące skutki 28-dniowego doustnego podawania permetyryny i cypermetryny wykazało, że cypermetryna w dawce 55,4 oraz 22,2 mg/kg m.c. dziennie przyczynia się do osłabienia reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego oraz zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej. Permetryna nie zmieniała tych

parametrów. Im wyższa była dawka pyretrodiu (zarówno permetyryny i cypermetryny), tym większy był przyrost masy wątroby i zwiększona komórkowość szpiku kostnego [10].

Obserwacje stężeń TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-6 w surowicy pepowinowej tuż po urodzeniu prowadzone w Baltimore wśród 300 dzieci wykazały, że permetyryna może wpłynąć na obniżenie poziomu przeciwapalnej IL-10 w surowicy, co wiąże się z większym ryzykiem chorób alergicznych i astmy w późniejszym życiu [16].

Badanie na szczurach, którym wstrzykiwano w okolicę międzyłopatkową roztwór permetyryny w stężeniach 0,5, 1,5 lub 5,0  $\mu\text{M}$ /dzień wykazało, że po 10 dniach trwania doświadczenia znacząco zmniejszyło się wytwarzanie przeciwciał, a aktywność fagocytarna makrofagów nie zmieniła się [22].

Badanie *in vitro* wpływu ekspozycji na atrazynę i permetyrynę na pstrąga tęczowego wykazało, że pyretroidy powodują spadek żywotności i proliferacji leukocytów krwi obwodowej przy stężeniu 10  $\mu\text{M}$ , a antrazyna hamuje proliferację leukocytów krwi obwodowej już w stężeniu 1  $\mu\text{M}$  [25].



**Tabela 1.** Działanie poszczególnych pyretroidów na układ immunologiczny

PERYTRROID	DZIAŁANIE
Antrazyina	Zahamowanie proliferacji leukocytów krwi obwodowej w stężeniu 1 $\mu\text{M}$ [21]
Bifentryna (BF)	Zwiększenie poziomu IL-1B oraz IL-8, kaspazy 9 i 3, katalazy i APAF 1. Izomer S-cis-BF wykazuje silniejsze właściwości immunotoksyczne niż izomer R-cis-BF [13] W dawce 8 mg/kg podawana dootrzewnowo przyczynia się do powstania niedokrwistości, zwiększenia liczby białych krwinek i odsetka limfocytów, podwyższenia stężenia aminotransferazy alaninowej, dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationowej, a obniżenia aktywności peroksydazy glutationowej [27]
Cyhalotryna	Spadek aktywności makrofagów [20]
Cypermetyryna	Spadek poziomu IL-2, IL-8, IL-12p70 oraz IFN- $\gamma$ [3]. Spadek poziomu transformacji limfocytów i stężenia IgG, wzrost stężenia IgA oraz stopnia fagocytozy neutrofilów [15]. W dawce 55,4 i 22,2 mg/kg dziennie przyczynia się do osłabienia reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego oraz zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej [11]. Powoduje przyrost masy wątroby i zwiększa komórkowość szpiku kostnego [11]
Deltametryna (DLM)	Indukcja apoptozy komórek grasicy (przez aktywację szlaków zależnych od kaspaz i indukcję stresu oksydacyjnego) [14]. Po 2 dniach ekspozycji spadek liczby komórek T CD 4+ CD 8 – oraz CD4+ CD8+ pochodzących ze śledziony [5]. Po 10 dniach spadek liczby śledzionowych komórek OX12-OX19+ [5]. Po 30 dniach narażenia spadek masy śledziony, obniżenie liczby komórek CD4 + CD8+ i spadek aktywności fagocytarnej makrofagów otrzewnowych, natomiast wzrost liczby śledzionowych komórek T CD4+ CD8– oraz OX12-OX19+ [5]. W dawce w 41,5 mg/kg dziennie zwiększa stężenia dysmutazy ponadtlenkowej, aminotransferazy alaninowej, liczby białych krwinek, płytek krwi i odsetka limfocytów oraz obniżenie erytrocytów i peroksydazy glutationowej we krwi obwodowej [28]
Fenpropratyryna	Nie ma znaczącego wpływu na aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi, powoduje znaczny wzrost stężenia dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationowej w dawce 5, 95 mg/kg lub 11,9 mg/kg dziennie [29]
Fenwalerat	Wzrost stężenia składowych dopełniacza C3b, C3d i C3a w surowicy człowieka oraz spadek poziomu CH50, indukcja apoptozy makrofagów [4]
Imiprotyna	Po 2 dniach ekspozycji spadek liczby komórek T CD 4+ CD 8 – oraz CD4+ CD8+ pochodzących ze śledziony [5]. Po 10 dniach spadek liczby śledzionowych komórek OX12-OX19+ [5]. Po 30 dniach narażenia spadek masy śledziony, obniżenie liczby komórek CD4 + CD8+ i spadek aktywności fagocytarnej makrofagów otrzewnowych, natomiast wzrost liczby śledzionowych komórek T CD4+ CD8– oraz OX12-OX19+ [5]
Metylparation	Spadek poziomu transformacji limfocytów i stężenia IgG. Wzrost stężenia IgA oraz stopnia fagocytozy neutrofilów [15]
Permetryna	Obniżenie poziomu przeciwwzpalnej IL-10 [16]. Spadek żywotności i proliferacji leukocytów krwi obwodowej przy stężeniu 10 $\mu\text{M}$ [21]. Po 10 dniach znacząco zmniejsza wytwarzanie przeciwciał, natomiast nie zmienia aktywności fagocytarnej makrofagów [19]. Powoduje przyrost masy wątroby i zwiększa komórkowość szpiku kostnego [11]
Piperonylobutoksyd (PBO)	Spadek żywotności i proliferacji leukocytów krwi obwodowej przy stężeniu 10 $\mu\text{M}$ [21]
Praletryna	Zwiększenie liczby białych krwinek. Obniżenie liczby neutrofilów. Wzrost poziomu SOD, NO, MDA, IL – 2, TNF- $\alpha$ . Przejściowy spadek stężenia monocytów [1]

Deltametryna (DLM) jest silnie immunotoksyczna. U gryzoni przyczynia się do apoptozy komórek grasicy przez aktywację szlaków zależnych od kaspaz i indukcję stresu oksydacyjnego. Do łagodzenia skutków działania DLM na grasicę używa się piperyny [14].

Analiza wpływu podostrego zatrucia deltametryną u myszy wykazała, że związek ten w dawce 41,5 mg/kg dziennie przez 28 dni zwiększa stężenie dysmutazy

ponadtlenkowej, aminotransferazy alaninowej, liczbę białych krwinek, płytek krwi i odsetka limfocytów, a obniża erytrocyty i peroksydazę glutationową we krwi obwodowej. Za mechanizm tych zmian uważa się stres oksydacyjny [19].

Narażenie szczurów na imiprotynę i deltametrynę zawartych w owadobójczych aerozolach stosowanych w nadmiarze na terenie Egiptu spowodowało po 2 dniach ekspozycji

spadek stężenia komórek T CD 4 + CD 8 – oraz CD4+ CD8+ pochodzących ze śledziony. Po 10 dniach spadek stężenia śledzionowych komórek OX12-OX19+. Natomiast po 30 dniach wzrost stężenia śledzionowych komórek T CD4+ CD8- oraz OX12-OX19+, a spadek masy śledziony, obniżenie stężenia komórek CD4 + CD 8+ i spadek aktywności fagocytarnej makrofagów otrzewnowych [5].

Badanie wpływu *in vivo* cyhalotryny na aktywność makrofagów otrzewnowych wykazało, że zmniejsza indeksy fagocytozy, spowalnia przemieszczanie się tych komórek i zmniejsza wytwarzanie przez nie tlenu azotu oraz nadtlenu wodoru. Działanie pyretroidu tłumaczy się jego wpływem na błonowe kanały sodowe obecne na makrofagach [24].

Analiza wpływu wdychania 1,6% praletyny przez 72 godziny z udziałem szczurów wykazała, że znacząco zwiększa liczbę białych krwinek, znacznie obniża liczbę neutrofilów, powoduje wzrost poziomu dysmutazy nadadtlenkowej (SOD), tlenu azotu (NO), dialdehydu malonowego (MDA), IL-2, czynnika śmierci nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oraz przejściowy spadek stężenia monocytów (poziom monocytów wrócił do normy po 72 godzinach) [1].

28-dniowa obserwacja wpływu podawanej dootrzewnowo fenpropatryny na organizm myszy udowodniła,

że pyretroid nie ma znaczącego wpływu na aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi, natomiast powoduje znaczny wzrost stężenia dysmutazy ponadadtlenkowej i peroksydazy glutationowej w dawce 5, 95 mg/kg lub 11,9 mg/kg dziennie. Cytowane prace wskazują, że ekspozycja na pyretroid powoduje wzrost stężenia enzymów przeciwutleniających w odpowiedzi na powstały stres oksydacyjny [18].

Wpływ pyretroidów na układ odpornościowy przedstawiono w tabeli 1 oraz na rycinie 1.

## WNIOSKI

Pyretroidy to związki, które wywołują liczne zaburzenia immunologiczne. Ich działanie immunosupresyjne osłabia odporność gospodarza przeciw infekcjom, a także może się przyczynić do indukcji procesu nowotworowego, zwłaszcza u osób z zaburzoną funkcją układu immunologicznego.

Związki te mogą być również przyczyną alergii, a narażenie w młodym wieku może się przyczynić do wystąpienia astmy w późniejszym życiu. Dlatego podczas ich produkcji i aplikacji ludzie powinni stosować ubrania ochronne oraz inne indywidualne środki ochrony (maski, rękawiczki).

## PIŚMIENICTWO

- [1] Al-Damegh M.A.: Toxicological impact of inhaled electric mosquito-repellent liquid on the rat: a hematological, cytokine indications, oxidative stress and tumor markers. *Inhal. Toxicol.*, 2013; 25: 292-297
- [2] Bradberry S.M., Cage S.A., Proudfoot A.T., Vale J.A.: Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol. Rev.*, 2005; 24: 93-106
- [3] Costa C., Rapisarda V., Catania S., Di Nola C., Ledda C., Fenga C.: Cytokine patterns in greenhouse workers occupationally exposed to  $\alpha$ -cypermethrin: an observational study. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2013; 36: 796-800
- [4] Dutta R., Das N.: Immunomodulation of serum complement (C3) and macrophages by synthetic pyrethroid fenvalerate: in vitro study. *Toxicology*, 2011; 285: 126-132
- [5] Emara A.M., Draz E.I.: Immunotoxicological study of one of the most common over-the-counter pyrethroid insecticide products in Egypt. *Inhal. Toxicol.*, 2007; 19: 997-1009
- [6] Fenga C., Gangemi S., Catania S., De Luca A., Costa C.: IL-17 and IL-22 serum levels in greenhouse workers exposed to pesticides. *Inflamm. Res.*, 2014; 63: 895-897
- [7] Hadnagy W., Leng G., Sugiri D., Ranft U., Idel H.: Pyrethroids used indoors – immune status of humans exposed to pyrethroids following a pest control operation – a one year follow-up study. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2003; 206: 93-102
- [8] Hajduk E.: Stosowanie pestycydów w Polsce. [http://www.pan-germany.org/download/fs\\_pol\\_pol.pdf](http://www.pan-germany.org/download/fs_pol_pol.pdf) (26.09.2015)
- [9] Hudson N.L., Kasner E.J., Beckman J., Mehler L., Schwartz A., Higgins S., Bonnar-Prado J., Lackovic M., Mulay P., Mitchell Y., Larios L., Walker R., Waltz J., Moraga-McHaley S., Roisman R., Calvert G.M.: Characteristics and magnitude of acute pesticide-related illnesses and injuries associated with pyrethrin and pyrethroid exposure – 11 states, 2000-2008. *Am. J. Ind. Med.*, 2014; 57: 15-30
- [10] Institoris L., Undeger U., Siroki O., Nehéz M., Dési I.: Comparison of detection sensitivity of immuno- and genotoxicological effects of subacute cypermethrin and permethrin exposure in rats. *Toxicology*, 1999; 137: 47-55
- [11] Jarecki W., Bobrecka-Jamro D.: Zużycie środków do produkcji rolniczej w Polsce w kontekście retardacji przemian rolniczej przestrzeni produkcyjnej. *Inżynieria Ekologiczna*, 2013; 34: 121-128
- [12] Jin Y., Pan X., Cao L., Ma B., Fu Z.: Embryonic exposure to cis-bifenthrin selectively induces the transcription of genes related to oxidative stress, apoptosis and immunotoxicity in zebrafish (*Danio rerio*). *Fish Shellfish Immunol.*, 2013; 34: 717-723
- [13] Kaminski N.E., Faubert Kaplan B.L., Holsapple M.P.: Immunotoksyczność. W: Casarett&Doull Podstawy toksykologii, Klaassen C.D., Watkins III J.B., red: Zielinska-Psuja B., Sapota A., MedPharm Polska, Wrocław 2014, 223-228
- [14] Kumar A., Sasmal D., Sharma N.: Immunomodulatory role of piperine in deltamethrin induced thymic apoptosis and altered immune functions. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2015; 39: 504-514
- [15] Liu P., Wen W.H., Song X.X., Yuan W.H.: Effects of mixed cypermethrin and methylparathion on endocrine hormone levels and immune functions in rats: I. Dose-response relationship. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2006; 35: 257-260
- [16] Neta G., Goldman L.R., Barr D., Apellberg B.J., Witter F.R., Halden R.U.: Fetal exposure to chlordane and permethrin mixtures in relation to inflammatory cytokines and birth outcomes. *Environ. Sci. Technol.*, 2011; 45: 1680-1687
- [17] Nieradko-Iwanicka B.: Zastosowania pyretroidów jako leków, biocydów i pestycydów. *Probl. Hig. Epidemiol.*, 2014; 95: 803-805
- [18] Nieradko-Iwanicka B., Borzęcki A.: Effect of 28-day exposure to fenpropathrin on the activities of serum alanine transamina-



se and liver antioxidant enzymes in mice. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, 2015; 59: 165-169

[19] Nieradko-Iwanicka B., Borzęcki A.: Subacute poisoning of mice with deltamethrin produces memory impairment, reduced locomotor activity, liver damage and changes in blood morphology in the mechanism of oxidative stress. *Pharmacol. Rep.*, 2015; 67: 535-541

[20] Nieradko-Iwanicka B., Borzęcki A., Jodłowska-Jędrzych B.: Effect of subacute poisoning with bifenthrin on locomotor activity, memory retention, haemathological, biochemical and histopathological parameters in mice. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2015; 66: 129-137

[21] Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemonia H.: Cytokiny w nieswoistych zapalnych chorobach jelit. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 389-394

[22] Punareewattana K., Smith B.J., Blaylock B.L., Longstreth J., Snodgrass H.L., Gogal R.M. Jr, Prater R.M., Holladay S.D.: Topical permethrin exposure inhibits antibody production and macrophage function in C57Bl/6N mice. *Food Chem. Toxicol.*, 2001; 39: 133-139

[23] Rejmer P.: Charakterystyka wybranych substancji chemicznych. W: *Podstawy ekotoksykologii*, red.: G. Borowski. Wydawnictwo Ekoinżynieria, Lublin 1997, 157-170

[24] Righi D.A., Palermo-Neto J.: Effects of type II pyrethroid cyhalothrin on peritoneal macrophage activity in rats. *Toxicology*, 2005; 212: 98-106

[25] Shelley L.K., Ross P.S., Kennedy C.J.: Immunotoxic and cytotoxic effects of atrazine, permethrin and piperonyl butoxide to ra-

inbow trout following in vitro exposure. *Fish Shellfish Immunol.*, 2012; 33: 455-458

[26] Sochocka M., Błach-Olszewska Z.: Mechanizmy wrodzonej odporności. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 250-258

[27] Soderlund D.M.: Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. *Arch. Toxicol.*, 2012; 86: 165-181

[28] Soderlund D.M., Clark J.M., Sheets L.P., Mullin L.S., Piccirillo V.J., Sargent D., Stevens J.T., Weiner M.L.: Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology*, 2002; 171: 3-59

[29] Wojewódzki Inspektorat Ochrony Środowiska w Zielonej Górze: Doświadczenia z przebiegu likwidacji mogiłek z terenu województwa lubuskiego. Narada Strefowa WIOŚ-GIOŚ Warszawa 10.12.2008 r. <http://www.wios.warszawa.pl/download/1/417/P3.pdf> (04.09.2015)

[30] Zhang Y., Zhao M., Jin M., Xu C., Wang C., Liu W.: Immunotoxicity of pyrethroid metabolites in an in vitro model. *Environ. Toxicol. Chem.*, 2010; 29: 2505-2510

[31] Żelechowska A., Biziuk M., Wiergowski M.: Charakterystyka pestycydów. W: *Pestycydy – występowanie, oznaczanie i unieszkodliwianie*, red.: M. Biziuk. Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa 2001, 15-25

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.