

## Kasztrálás és női nemi hormonok hatása a DDVP\*-mérgezésre

Dr. Dávid Gábor ny. orvosalezredes, az orvostudomány kandidátusa

*Közlésre érkezett: 1998. december 30.*

*Kulcsszavak: nemi hormonok, női nemi hormonok, DDVP-mérgezés*

Napjaink egyik égető kérdése az interakciók mind gyakrabban felmerülő jelensége. Különösen fontossá teszi ezt a különböző xenobiotikumok egyre szaporodó volta, és a tény, hogy a magasabb rendű élő szervezet egyre fokozottabban reagál rájuk. A reakció megnyilvánulásában, azok kvalitásában és kvantitásában sok függ az organizmus belső egyensúlyától is, többek között az endokrin rendszer ép, vagy inkább kóros működésétől. Ismeretes, hogy az egyes organofoszfát vegyületek különböző toxicitást mutatnak a hím, illetve nőstény állatokon. A szerző kísérleteket végzett, hogy ép és hereirtott patkányokon, ösztrogén, illetve gesztagén nagy adagjával történt előkezelés után miként változik meg a DDVP toxicitása. 15 ismétlés nélküli kombinációs lehetőséget számba véve megállapítható:

- 1/ önmagában a kasztráció a toxicitást növeli,
- 2/ ép, nem hereirtott állaton a gesztagén csökkenti,
- 3/ hereirtott állatban az ösztrogén előkezelés lényegesen csökkenti az organofoszfát toxicitását.

Napjaink kísérleti és klinikofarmakológiai, de nem utolsósorban toxikológiai kutatásainak egyre nagyobb érdeklődésére számot tartó területe az interakciók kutatása. Noha az interakció, a klasszikus farmakológia szempontjából nem más, mint a szinergizmus illetve antagonizmus jól ismert és a gyakorlatban nagyon is jól hasznosítható jelensége, mégis, mint önálló fogalmat is érdemes feltüntet-

ni és használni. A környezetbe kerülő szervezetidegen anyagok (xenobiotikumok) egyre több és több előre nem látató betegség, nem várt és kiszámíthatatlan következményű kóros jelenség elindítója lehet. Tényként kell elfogadnunk, hogy a szinergizmus és az antagonizmus világában az interakció, mint önálló fogalom is helyet kapott, ugyanakkor megőrizve annak entitását.

\* A DDVP általánosan rövidítése az O,O-dimetil-2,2-diklór-vinil-foszfátnak, ennek a széles körben alkalmazott inszekticidnek. Jellegzetes organofoszfát típusú kolinészterázbénító mérgező anyag.



Nem lehet figyelmen kívül hagyni az előbb említett xenobiotikumok között sem a tudatosan adagolt gyógyszereket, sem pedig a környezetünkbe került mérgező anyagokat – amikről esetleg még nem is tudható, hogy velük időközben kontaktusba kerülünk. Ilyen anyag lehet az a mindennapi életben, a háztartásban, a növényvédelemben használt organofoszfát típusú vegyület. Az organofoszfátok az idegrendszer egyik, talán legfontosabb mediátor anyagára, az acetilkolin-acetilcolineszteráz (ACh-AChE) – rendszerre hatva, a szervezet egészére kifejtheti károsító hatását.

Nagyon fontos és már régóta ismert megfigyelés, hogy egyes mérgező ágensek különböző módon hatnak a női illetve a férfi szervezetre. Ebben a különbségben döntő szerepet játszhatnak a hormonális viszonyok, a neuroendokrin rendszer, a hormonokat felépítő és lebontó, továbbá a mérgező anyag metabolizmusát (biotranszformációját) befolyásoló fermentrendszer változásai és még sok ismert és – valljuk be – ismeretlen tényező.

*Durham* [3] 1967-ben megjelent monográfiájában összefoglaló áttekintést ad a peszticidek interakcióiról és ennek során egész fejezetben foglalkozik a fiziológiás státusból eredő (speciess, életkor, sex, táplálkozási állapot, az enzimszisztéma öröklött és indukált változásai), toxikus hatásváltozással, külön nagy figyelmet szentelve a nemi differenciának. Tekintve, hogy rendkívül eltérő lehet egy mérgező anyag toxicitása a nő, illetve

a hímnemű egyedre nézve, vezették be a „Toxicitási ráció (hím/nőstény)” fogalmát. Azaz egy kvócienszt képezzünk a hím és a nőstényre vonatkozó  $DL_{50}$  értékeiből:

$$\frac{DL_{50} \text{ hím állat (mg/kg)}}{DL_{50} \text{ nőstény állat (mg/kg)}}$$

Ez a kvóciens igencsak szélsőséges értékeket mutathat, ez különösen érvényes az organofoszfátok esetében, amikor 4,7 is, de 0,2 számadat is előfordul az említett közleményben. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy egy adott vegyszer (gyógyszer, mérgezőanyag) esetében a hímnemű és nőnemű egyedek érzékenysége között nincs nagy különbség (pl. a fenthionra vonatkozóan 0,9 a kvóciens értéke), addig egy másik, (de kémiai struktúrában hasonló!) vegyületre vonatkozóan akár négyszeres-ötszörös érzékenység fokozódás tapasztalható akár a masculin, akár a feminin állat kárára (lásd a 4,7 illetve a 0,2 kvócienseket). *Durham* mintegy 25 organofoszfát toxicitási rációját sorolja fel és ebből az összefoglalásból, kiderül, hogy a kísérletbe vont állatok közül 7 anyag iránt a nőstény (patkányok) érzékeltlenebbek, azaz nagyobb a  $DL_{50}$  mennyisége, míg a többi anyagra vonatkozóan zömmel 2-3-szoros a hímnemű egyedek tűrőképessége. (Részünkre a továbbiakban a DDVP toxicitási rációja (hím/nőstény) lesz fontos, ami 1,4-nek adódik).

A vázolt érzékenységekülönbség adta azt a gondolatot, hogy hím állatban megváltoztatva a hormonviszonyokat (ösztrogén és gesztagén hormon

túlادagolás, továbbá kasztrálás, kasztrálás és folliculus, illetve gesztagén hormon adagolás hatására) hogyan változik meg a DDVP toxicitása. Talán úgy is lehet mondani, hogy a toxikus anyag iránti érzékenységet a hormonális viszonyok aránylag durva eltolásával meg lehet-e változtatni.

**Kísérleti rész**

Kísérleteinkhez 160-180 g súlyú CFY törzsű hím patkányokat használtunk.

Mérgező organofoszfát-vegyületként DDVP 17 mg/kg subkutan dózisért alkalmaztunk.

Az állatokból 6 csoportot képeztünk (a kísérlet elején 20-20 db-ból álltak a csoportok, ám a kísérlet végrehajtása során létszámuk csökkent).

**A-csoport** „csak mérgezett kontroll”-ként szolgált, azaz minden előkezelés nélkül, 17 mg/kg DDVP dózisban megkapták a mérgező anyagot.

**B- jelzésű csoport** állatai 14 napon át, naponta olajos oldat alakjában 0,1

mg oestronolum aceticumot kaptak intramuscularis injekció alakjában, majd a 15. napon megmérgeztük őket.

**C-csoport** mérgezését ugyancsak a 15-ik napon végeztük, de előtte 14 napig naponta progesteronum olajos oldatából 2,5 mg-ot kaptak.

**D-csoport** jellemzője, hogy e csoport állatait a kísérlet érdemi megkezdése előtt 15 nappal kasztráltuk és a seb gyógyulása után végeztük a toxicitás változására vonatkozó kísérleteket.

**E és az F csoportba** tartozó állatokon ugyancsak elvégeztük a demasculinisationt és a seb tökéletes begyógyulása után, mint a **B és C** csoport egyedeit, ugyancsak ösztrogén, illetve gesztagén előkezelés után mérgeztük.

**Eredmények és az eredmények értékelése**

Eredményeiket az *I. táblázatban* foglaltuk össze. A könnyebb érthetőség kedvéért a táblázatban is feltüntettük a csoportok betűjelét, **A, B, C**, jelű

csoportok	kontrol				ösztrogén				gestagen			
	él	exit	sum	%*	él	exit	sum	%*	él	exit	sum	%*
csak mérgezett	8	12	20	60	14	5	19	26	16	4	20	20
	A				B				C			
kasztrált és mérg.	3	17	20	85	16	4	20	20	9	8	17	47
	D				E				F			
*a letalitás %-a												

**I. táblázat**



csoportok a csak mérgezett, illetve a hormonkezelés után mérgezett állatokat, míg a **D, E, F** betűvel jelzettek kasztrált és mérgezett, illetve a kasztrált és hormonkezelés után mérgezett állatok elhullási viszonyait tünteti fel.

A táblázat áttekintése után, tekintve annak bonyolultságát, és a kísérletben résztvevő állatok relatív nem nagy számát, nélkülözhetetlen a matematikai, biometria analízis. Egyrészt hat csoportot kell egymással két tagból álló komponensekkel összehasonlítani, a matematika nyelvén szólva hat elemből ismétlés nélküli másodrendű kombinációt kell képezni, ami esetünkben 15 lehetőséget jelent („6 alatt 2”, azaz 6 faktoriálisból 2 faktor osztva 2 faktoriálisával). Másrészt nehézséget jelenthet, hogy a nem nagy számra való tekintettel, bizonyos megközelíthető, az elégséges statisztikai becslés fogalmát kimerítő és annak elegettevő számítást alkalmazunk.

Tekintetve, hogy a „maximum likelihood” elvének Fisher illetve Yates korigált „négymezős táblája” felelt meg, kísérleteink értékelése szempontjából a  $\chi^2$  látszott leginkább alkalmazhatónak (lásd: Juvancz-Paksy [5]).

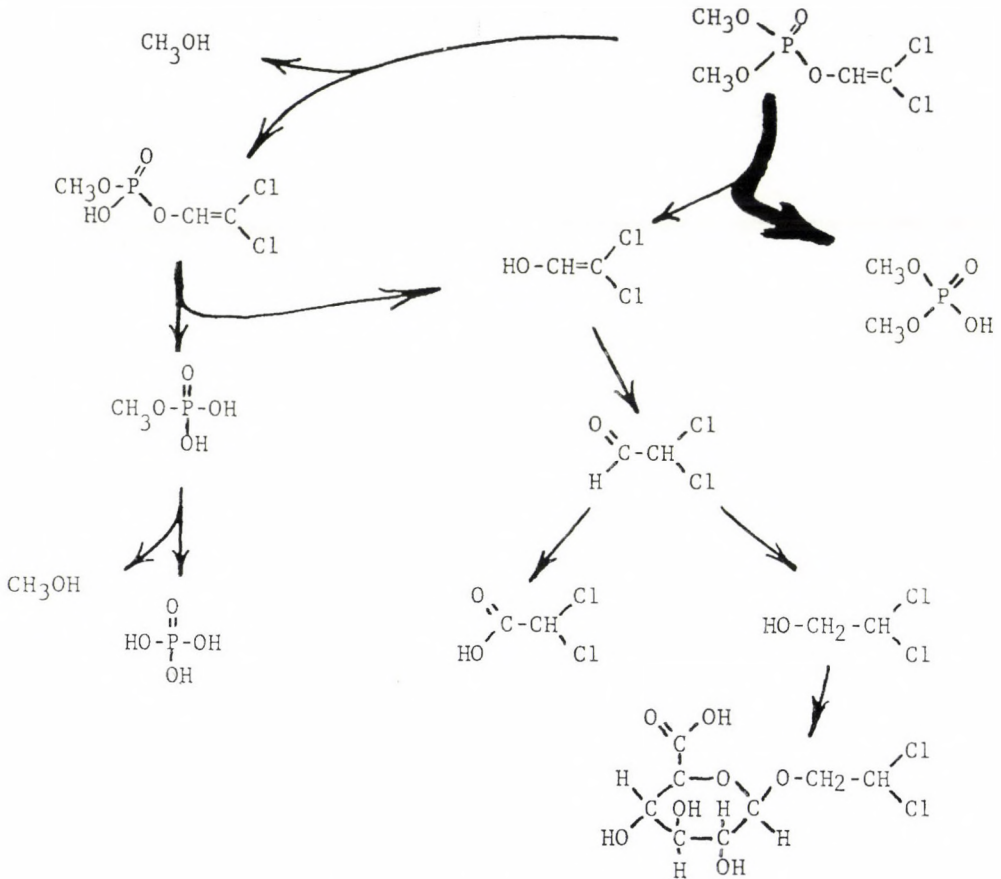
A II. táblázat mutatja a hat elemből képzett másodrendű ismétlés nélküli kombinációk lehetőségeit és a hozzá tartozó p (probit) értékeket, illetve annak elméleti valószínűségi százalékát.

A táblázatból egyöntetű következtetést levonni meglehetősen nehéz. Ha megkíséreljük eredményeinket csoportosítani aszerint, hogy a p ér-

A><B	0,05<p<0,01
A><C	0,01<p<0,01
A><D	0,10<p<0,05
A><E	0,01<p<0,001
A><F	0,50<p<0,30
B><C	0,70<p<0,50
B><D	0,001<<p
B><E	0,70<p<0,50
B><F	0,20<p<0,10
C><D	0,001<<p
C><E	0,99<p<1,00
C><F	0,10<p<0,05
D><E	0,001<<p
D><F	0,02<p<0,01
E><F	0,10<p<0,05

II. táblázat

téke miként változik, és főleg a letalítás szempontjából melyik a legkedvezőbb eset, végletekkel találjuk szembe magunkat. Tényként kell elfogadni, hogy ha az **A** kategóriát vesszük alapul – már pedig ezt kell kiindulásnak tekinteni – akkor első sorban az **A kontra C**, valamint az **A kontra E** csoport a legelőnyösebb, azaz itt az életbenmaradás a legnagyobb. Ugyanakkor – noha matematikai szempontból nem olyan nagy a különbség az **A és D** között, mégis azt lehet mondani, hogy biológiai, toxikológiai szempontból jelentős a különbség. Nagyon nagy differencia



1. ábra: a DDVP metabolizmusa C. M, Menzie (7) szerint

van hereirtott és ugyancsak hereirtott, de ösztrogénnel kezelt állat között az ösztrogénnel kezelt javára. Ugyancsak nem elhanyagolható differencia van a hereirtott és mérgezett, valamint ugyanabba a kategóriába tartozó mind az ösztrogénnel, mind a gesztagénnel kezelt állatok közt.

Természetes, hogy egy ilyen kölcsönös viszonylatokon alapuló kísérletekből egyértelmű következtetést levonni meglehetősen nehéz. Meg kell vizsgálni azokat a biológiai változásokat, amelyek alapot adhatnak

az értelmezéshez. Figyelembe kell venni a mérgező ágens lebontása során keletkező, de továbbra is xenobiotikumnak tekinthető anyagokat, a lebontásban résztvevő enzimeket, és utoljára, de nem utolsó sorban a szexuálhormonok lebontásában közreműködő enzimeket, illetve ezek kölcsönhatását.

A DDVP a plazmában (98-100%-ban) egyszerű hidrolízis folytán dimetilfoszfát alakjában jelenik meg. Májban, vesében, lépben és mellékvesében a fő metabolit – mintegy 50-85%-ban –



ugyancsak a dimetilfoszfát, a többi mint O-metil-2,2-diklórvinilfoszfát, monometilfoszfát és anorganikus foszfát jelenik meg. Ha pedig a DDVP-hez vizes májkivonatot adunk diklóracetilaldehydet és ebből diklórecetsavat tudunk kimutatni. Ezen kívül diklórmétanol is keletkezik, amely glükuronid alakjában ürül ki a szervezetből. Természetes, hogy ez a szerteágazó biológiai, biokémiai folyamat több enzim (enzimrendszer) közreműködését teszi szükségessé. Ismereteink szerint a plazmaenzimeken kívül a máj vízdoldékony és mitokondriális enzimjei, az alkoholdehidrogénáz és DPNH kapnak szerepet.

Ugyancsak bonyolult biokémiai folyamat a női sexuálhormonok felépítése és lebontása. Jelen vonatkozásában elsősorban a lebontást, illetve annak enzimindukció útján kifejtett hatását kell tekintetbe venni. Nagy mennyiségben vittünk be hormonokat, illetve fosztottuk meg a szervezetet bizonyos hormonoktól (hím nemi hormonok), amelyek mind a fermentrendszer különböző funkcióváltozásait okozzák. Nemcsak a kísérletben szereplő hormonok, de az alkalmazott mérgező organofoszfát lebontásában, biotranszformációjában oroszlánszerepet a máj illetve a máj enzimrendszere játszik, érthető, hogy az indukciós folyamatok, illetve annak változásai (kimerülése) rendkívül diffúz, szinte kiszámíthatatlan, előre nem látható eredményt adnak. Gondolatmenetünkbe itt kell a bevezetőben felvetett interakció kérdését megfontolni, ugyanis a környezetünkben a szervezetbe bekerült

xenobiotikumok, a saját hormonegyensúlyunk (vagy éppen kóros egyensúlyzavara) és az oda tudatosan bevitt gyógyszerek (pl. antikonceptívumok) mind olyan tényezők, amelyek megváltoztatják (megváltoztathatják) szervezetünk reakcióit.

## IRODALOM

- [1] *Brown, I. et collab.*: Organophosphorus pesticides and long-term health effect. Előadás az INA VI. kongresszusán. Szeged, 1987. június 29-július 4.
- [2] *Cayen, M.N.*: Metabolism of xenobiotics, *Pharmacy International*, 1984, 5: 53-54.
- [3] *Durham, W.F.*: The interaction of pesticides with other factors. *Residue reviews*, 1967, 18: 24-103.
- [4] *Hayes, W.J.*: Toxicity of pesticides to man: risk from present levels, *Proceedings of the Royal Society, B.*, 1967, 167: 101-127.
- [5] *Juvancz I., Paksi A.*: Orvosi biometria. Medicina könyvkiadó, Budapest, 1982.
- [6] *Leövey A.*: A gyógyszerkölcsönhatások jelentősége az orvosi gyakorlat számára. *Orvosi Hetilap*, 1988, 129: 2457-2464.
- [7] *Menzie, C.M.*: Metabolism of pesticides, US Department of the Interior, Fish and Wildlifeservice. Special Scientific Report - Wildlife No. 96, Washington, D.C 1966.
- [8] *Sas G., Szontágh F.*: A női reprodukciós szervek endokronológiája. In: *Klinikai endokrinológia*, Szerkesztette Gláz Edit. Medicina könyvkiadó, Budapest, 1981.
- [9] *Sas G.*: A thrombophilia terápiás vonatkozásai. *Gyógyszereink*, 1998, 48: 81-87.
- [10] *Rákóczi I.*: Orális hormonális fogamzásgátlás. 1997. *Gyógyszereink*, 1997, Supplementum: 1-5.

Lt.Col. (ret.) G. Dávid M.D., Ph.D.

**The effects of castration and female sexual hormones on DDVP toxicity**

The author made experiments on adult and castrated rats to see how the DDVP toxicity changed, after having pretreatment with big dose of estrogen and gestagen.

Regarding 15 combination possibilities without repetition, he verified the followings:

- 1/ the castration - itself - increases the toxicity,
- 2/ the gestagen decreases it on adult, non castrated animals,
- 3/ the estrogen pretreatment essentially decreases the poisonous effect of organophosphate.

*Dr. Dávid Gábor ny.o. alez.  
1055 Budapest, Honvéd tér 10/b*