

AKADÉMIAI DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Egy szupraindividuális környezettoxikológia
konceptiója és alkalmazása**

Varga Csaba



Pécs, 2015

Összefoglalás

Célunk *egy koncepciójában új környezettoxikológiát* – mint koherens, az ökológia fogalomrendszerét használó – *szupraindividuális* tudományt elméletileg megalapozni, és gyakorlati példákon keresztül igazolni ennek létjogosultságát és használhatóságát. *Emberek populációi, és nem az egyének befolyásolják* azt a fizikai környezetet és kulturális rendszert, amelyben élnek (és *vice versa*). Ebből következik, hogy az emberre veszélyes, valamilyen betegség, malformáció, vagy egyéb biológiai válasz kiváltására képes expozíciók vizsgálata is *szupraindividuális* megközelítést igényel, jelentősen hangsúlyozva a természeti és kulturális környezet *kölcsönhatásait*. A környezeti eredetű expozíciókra az egyes (szub)populációk által adott válaszok különbözősége azok eltérő sérülékenységből/érzékenységből (*vulnerabilitás*) ered. Az *ember többes természetéből* fakadóan az eltérések csak részben vezethetők vissza pusztán biológiai (genetikai, fiziológiai, stb.) okokra. Léteznek egyéb okok is, melyek azonban – elsősorban határterületi jellegük miatt – nem vagy még nem eléggé vizsgált determinánsai, modulánsai a környezeti expozícióra adott válasznak. Illetve az adott (szub)populáció számára fokozott expozíciós helyzetek éppen ezek miatt jöhetnek létre. E tényezőket emberi populációk esetében egyáltalán nem lehet figyelmen kívül hagyni, sőt operatíván figyelembe kell venni a környezeti expozíciók kontrolljánál és a kockázatbecslésben. A populációkat rétegezhetjük biológiai (életkor, nem, fenotípus, stb.) vagy társadalmi-történelmi (osztály-, nemzetiségi, kulturális, képzettségi, foglalkozási, stb.) alapon, az expozíció *kialakulása és következménye* nagyban függ a vizsgált részpopuláció elhelyezkedésétől ebben a rendszerben. A dolgozatban idézett példák sorra veszik azokat a lehetséges okokat, melyek alapján az érintett közösség az átlagostól eltérően reagálhat bizonyos típusú expozíciókra, vagy az expozíció eleve csak az adott közösségben jöhet létre. Magyarországi *roma* (beás, ill. oláh) populációk egyedi környezeti expozícióit, *nemzeti kisebbségeket* és szomszédos *nemzeteket* érő expozíciók társadalmi és történelmi gyökereit vizsgáljuk. Partikulumexpozíciók (*azbesztrostok, szénnanocsövek*) példáján bizonyítjuk, hogy csak populációs szintű vizsgálatokban deríthető fel a valós expozíciós út, a valóban exponált részpopuláció mérete és valós kockázata. A szénnanocsövekkel kapcsolatos vizsgálatok a *nanotoxikológia* első eredményeinek populációs szintű konzekvenciáit nyújtják. A Kárpát-medence ásvány- és gyógyvizeinek különböző célú felhasználása (balneoterápia, ásványvízfogyasztás) nem pontosan azonosítható, de méretében becsülhető népességet érint. A vizek mikroszennyező anyagainak, szerves összetevőinek genotoxicitása – mindamelllett, hogy antimutagén, protektív tulajdonságokat is találtunk – alkalmazásuk kockázatait is jelzi. A hazai gyógyiszapok (peloidok) ökotoxikológiai vizsgálata is fontos eleme ezeknek a *balneotoxikológiai* kutatásoknak. Speciális foglalkozási csoportokat (komplex expozíciókat) is tudunk *új fejlesztésű biomarker-vizsgálatainkkal* egzakt módon követni, így az expozícióból fakadó kockázatukat is tudjuk csökkenteni. Egy olyan

szupraindividuális szemléletű alaptudományról van tehát szó a környezettoxikológia esetében, amelyre bátran felépülhet egy környezet-egészségügyi *cselekvési stratégia*, a prevenció érdekében meghozott intézkedések összessége. Célunk eléréséhez – mint azt a dolgozat igyekszik reprezentálni – a modern tudomány minden lehetséges eszköze bevethető.

EGY SZUPRAINDIVIDUÁLIS KÖRNYETTOXIKOLÓGIA FILOZÓFIÁJA

"A környezettudomány, a fizika, kémia, biológia csodálatos megoldásokkal szolgálhat azokra a kihívásokra, melyekkel az emberi népesség szembesül, de hogy ezek célt érnek-e, már a felfedezők tudását meghaladó tényezőkön múlik. ... Ha a szociális, gazdasági és/vagy kulturális tényezők már a kérdésfelvetésnél hiányoznak, rengeteg kreativitás mehet veszendőbe. Nem egy új üzenet, mégis egyre fájdalmasabb újra és újra megtanulni."

(a *Nature* 2015. évi első szerkesztőségi közleményéből)

Az ember egészsége és környezete – a szupraindividuális megközelítés

Napjainkban a humánbiológiai kutatások döntő többsége infraindividuális, azon belül is mindinkább molekuláris szinten zajlik. Ahogy azonban a fentiek is intenek, a szupraindividuális látásmódot és kutatási módszertant nem lehet negligálni, amely célt szeretné szolgálni ez a tanulmány is, az *emberi közösségek és környezeti expozíciók kölcsönhatásainak* feltérképezésével.

A *környezethigiéne* alapvetően prevenciós szemléletű. Elsődleges célja, hogy a nem megfelelő minőségű (környezeti) közegek *emberi* használatából fakadó egészségkárosodásokat megelőzze. Például a higiénés *víztoxikológia* a *környezettoxikológiának* az az ága, mely a különböző emberi felhasználásra szánt vizekre egészségügyi határértékeket határoz meg ökotoxikológiai és laboratóriumi állatkísérletek, valamint humán megfigyelések alapján, de ugyanígy fogalmazhatunk a higiénés *levegő-, talaj-, stb. toxikológia* esetében. A higiénés környezettoxikológia tehát *ab ovo antropocentrikus*, az emberi egészség szempontjából vizsgálja a környezeti közegekre jellemző háttérváltozókat, vagyis nem az ökológiai értelemben vett minőséget, hanem a *bonitást* (DÉVAI és mtsai, 1992; 1992a), a célunknak – emberi használat – való megfelelés szintjét.

A fentiek értelmében hogyan értelmezhetnénk ökológiai szemlélettel az emberközpontú, *higiénés környezetminőség* fogalmát? A *higiénés környezetminőség (mint a társadalmi és a biológiai/kémiai/fizikai környezetminőségek közös metszete): a környezeti médiumok emberi célra történő használhatósága anélkül, hogy az az emberi egészségre káros lenne, vagy a megengedettnél (társadalmilag elfogadottnál) nagyobb kockázatot jelentene.* A határértékeket toxikológiai és epidemiológiai adatoknak kell alátámasztaniuk. Elsődleges szelekciós elvként tehát ez esetben az emberi egészségre gyakorolt potenciált vesszük figyelembe (VARGA, 2012d). Ez a lehetséges definíció az ún. *társadalmi környezetminőség* koncepcióján alapszik (DÉVAI, 2000), és tovább bontható a környezeti elemek szerinti *higiénés víz-, levegő-, talaj-, stb. minőségekre.*

Aldous Huxley "*Szép, új világ*"-ának beteljesedése esetén a sok azonos módon létrehozott egyiptetjű emberegység – mely pontosan azonos fizikai és pszichés környezeti tényezők között nevelkedett – azonos módon reagálna minden környezeti ártalomra: kémiai anyagra, xenobiotikumra, a víz- és légszennyezőkre vagy a farmakológiai hatású vegyületekre. Mivel azonban az utópia – szerencsére – nem vált valóra, így feladatunk lényegesen összetettebb. Heterogén emberpopulációkat találunk a valóságban a maguk *kollektív és emergens* tulajdonságaival, és amelyek heterogenitása számos tényezőtől függ. A környezeti hatásokra adott *átlagos válasz* lényegesen eltérhet a részpopulációk (szubpopulációk) akár jelentősen különböző reakcióitól. Ha részleteiben fel tudjuk tárni azokat a legkülönbözőbb tényezőket, mely a válaszreakciókat befolyásolják, lényegesen közelebb kerülünk a megoldáshoz.

A továbbiakban ezeket a tényezőket vesszük számba, szeretnénk *egy koncepciójában új környezettoxikológiát* – mint koherens, az ökológia fogalomrendszerét használó – *szupraindividuális* tudományt elméletileg megalapozni és gyakorlati példákon keresztül igazolni ennek létjogosultságát és használhatóságát.

Célkitűzések

(i.) A dolgozat fő célkitűzése *egy új környezettoxikológia elméletének megalapozása*, a környezeti expozíciók kialakulásának mértéke és következményeinek kialakulására jellemző törvényszerűségek, valamint a populációkat és szubpopulációkat jellemző higiénés és társadalmi környezetminőség összefüggéseinek megállapítása. Más szóval: egy koherens elméleti konstrukció kidolgozása, mely a környezettoxikológiát szupraindividuális szinteken értelmezi, az ökológia fogalomrendszerének felhasználásával.

(ii.) Példákkal, esettanulmányokkal és saját publikációkkal igazolni a koncepció létjogosultságát, úgymint:

(a.) *Etnikai kisebbségeket érő szelektív expozíciók, és az azokra adott eltérő válaszok ismertetése*, amely példa lehet a környezeti igazságtalanság etnikai

komponensére, az etnikai alapon kialakuló eltérő expozíciók kialakulására, ill. azok eltérő következményeire.

(b.) *Nemzeti kisebbségeket érő, ill. internacionális, határon átvélő* környezeti egyenlőtlenségi helyzetek ismertetése történeti kontextusban, mint példák az expozíciók létrejöttére, eltérő mértékére, vagy következményére.

(c.) Egy ubikviter környezetszennyező (azbeszt) ill. a partikulumexpozíciót elszenvedő népesség azonosítása. A célpopulációk eltérő expozíciós útjainak felderítése az azbesztek környezeti ciklusának feltérképezése, az állatkísérletekből és mechanizmuskutatások során nyert, ill. epidemiológiai adatok alapján.

(d.) Nanoméretű partikulumok, nanotermékek (szénnanocsövek) elterjedésének összefüggései az exponált populációkban kialakuló potenciális károsodással. A nanoméretű csövek és az azbesztrostok közötti hasonlóságok és különbségek kimutatása, és annak meghatározása, hogy populációs szinten milyen különbségek fedezhetők fel az expozíciókban és az azt elszenvedő csoportok vulnerabilitásában.

(e.) Különböző vízhasználatokból (ásvány- és gyógyvizek) fakadó környezeti expozíciók, a kitett populációk és az expozíció fajtáinak, mértékének meghatározása.

(f.) Speciális foglalkozási csoportok genotoxikus expozícióinak mérésére vizsgálati stratégia kidolgozása és alkalmazása kockázatuk becslésében.

Az emberi populációk sajátos viszonya a környezethez

Ha a környezettoxikológia (és tágabb értelemben a környezethigiéne) céljaként a környezeti médiumok emberi használatából fakadó egészségkárosodások megelőzését fogalmazzuk meg, akkor előbb tisztáznunk kell magának az emberi populáció(k) egészségének a fogalmát. A WHO definíciói – az ember *többes természetéből* következően – először hangsúlyozták a *biológiai*, a *pszichés* és a *szociális* létet (WHO, 1946). 1984-es definíciója pedig már ökológiai perspektívát sugall, vagyis az egészség egy egyensúlyi helyzet az egyén (vagy még inkább *egy a fölötti szerveződési egység*) valamint az abiogén, a biogén és a társadalmi környezet között. Ez a modern (*ökológiai szemléletű*) egészségfogalom változást indukált a betegséget kiváltó mechanizmusok és megelőzésük kutatásában is. Ökológiai nézőpontból az egészségmegtartás kulcselemévé az *adaptáció* vált. Az ember esetében egy olyan folyamatról beszélünk melynek másik résztvevője a materiális és a szociokulturális környezet. Míg a biológiai adaptáció egyértelműen mérhető az adaptív tulajdonságokat hordozók túlélésével, ill. reprodukciós sikerével, a szociokulturális adaptáció nem mérhető ilyen egzakt módon.

Nyilvánvalóan *nem az egyének, hanem emberek populációi befolyásolják* azt a fizikai környezetet és kulturális rendszert, amelyben élnek (és *vice versa!*) (VARGA és PIKÓ, 2012). Ebből következik, hogy pl. az emberre veszélyes, valamilyen betegség, malformáció, vagy egyéb biológiai válasz kiváltására képes kémiai, biológiai és fizikai expozíciók vizsgálata is *szupraindividuális* megközelítést igényel, jelentősen hangsúlyozva a természeti és kulturális környezet kölcsönhatásait (VARGA, 2013). A modern, urbanizált településeken létrejövő – később ismerttetendő – toxikus expozíciók jól értelmezhető példát szolgáltatnak a szupraindividuális megközelítés szükségességére.

A környezeti expozíciókra adott válaszokat befolyásoló tényezők

A környezeti eredetű expozíciókra az egyes szubpopulációk által adott válaszok különbözősége azok eltérő sérülékenységből/érzékenységből (*vulnerabilitás*) ered. Az *ember többes természetéből* fakadóan az eltérések csak részben vezethetők vissza pusztán biológiai (genetikai, epigenetikai, fiziológiai, stb.) okokra. Léteznek egyéb okok is, melyek azonban – elsősorban határterületi jellegük miatt – nem vagy még nem eléggé vizsgált determinánsai, modulánsai a környezeti expozícióra adott válasznak. Illetve ezek miatt az adott szubpopuláció számára fokozott expozíciós helyzetek is létrejöhetnek. E tényezőket emberi populációk esetében egyáltalán nem lehet figyelmen kívül hagyni, sőt operatíván figyelembe kell venni a környezeti expozíciók kontrolljánál és a kockázatbecslésben.

Ha emberi közösségekben vizsgálódunk, a figyelembe veendő szubpopulációs szintű hátrányokat a szakirodalom két fő csoportra osztja:

- *inekvitás*: szociális jellegű esélyegyenlőtlenség, méltánytalanság (*inequity*) és
- *inekvalitás*: biológiai jellegű egyenlőtlenség (*inequality*).

Ezek alapján dőlhet el, hogy a környezeti expozíció létrejön-e vagy sem; hogy milyen mértékű lesz, ha létrejön; illetve milyen következményes hatásokkal számolhatunk (VARGA és PIKÓ, 2012). Ilyen tényezők pl.:

- kulturális különbségek következtében létrejövő expozíciók, vagy eltérő mértékük,
- gazdasági okokra visszavezethető expozíciók (szegénységben élők higiéniás körülményei),
- történeti-politikai okokra visszavezethető expozíciók (nemzeti kisebbségek),
- etnikai okokra visszavezethető expozíciók (etnikai kisebbségek).

A kategóriák között nyilvánvaló átfedéseket is találunk. Az expozíciók létrejöhetnek földrajzilag elkülönülten, vagy életkor szerint reagálunk rá eltérően, esetleg eltérő életvitel, stb. lehet a háttérben. Röviden: a populációt rétegezhetjük biológiai (életkor, nem, fenotípus, stb.) ill. társadalmi (osztály-, nemzetiségi, kulturális, foglalkozási, stb.)

alapon, az expozíció *kialakulása és következménye* nagyban függ a vizsgált részpopuláció elhelyezkedésétől ebben a rendszerben.

Humán ökotoxikológia – populációs toxikológia

A humán környezettoxikológia, mint a környezethigiéne egyik területe *tradicionális* értelemben az egyénnek – mint organizmusnak – a környezet fizikai és kémiai szennyezettségének hatására létrejövő fiziológiai változásait, eltéréseit kutatja. Ez azonban egy túlhaladott, végtelenen *redukcionista* értelmezésnek tekinthető. Ezen az alapon egyszerűen a fiziológia (vagy patofiziológia) egy részterületét is jelenthetné. Megközelítési módja így más nem is lehetne, mint *deskriptív*, hiszen szerencsére emberkísérletek nem végezhetők.

Ezzel ellentétben az ökotoxikológia *ab ovo kísérletes* tudomány: ökotoxicitási tesztek sokaságát végzik az illetékes hatósági laboratóriumok mindenütt a világban: segítségével vizsgálnak szennyezett környezeti mintát vagy törzskönyveznek új vegyületeket (VARGA, 2002). De az alapvető különbség máshol keresendő: az ökotoxikológia mikroorganizmusok, növények és állatok populációit vagy még magasabb organizációs szinteket vizsgál. Elvi értelemben még a *Salmonella*/Ames mutagenitásteszt – mely egy frappáns metafora szerint "a XXI. század sztetoszkópja" a toxikológiában és a prevencióban (CLAXTON és mtsai, 2010) – sem más végső soron, mint egy baktériumpopuláción végzett *in vitro* ökotoxicitási teszt.

Míg a környezetepidemiológia csak *követni* tudja az eseteket, a populációs toxikológiának képesnek kell lennie *előzetesen* alapinformációkat gyűjteni a potenciális mérgekről és expozíciós útjaikról populációs szinten. A szupraindividuális megközelítés persze az epidemiológia egyes ágainak is lehet fontos attribútuma, de az epidemiológiai vizsgálatoknak az *empíria* (észlelések), a *kísérletek* és a *statisztikák* hármasa által előzetesen sugallt korrelációk megalapozott feltételezésén kell alapulnia. Minden preventív tevékenység végső célja a környezeti eredetű kockázat azonosítása, mértékének becslése, majd elkerülése vagy legalábbis csökkentése. Az analógia az ökotoxikológiával nyilvánvaló: csakhoggy ott a preventív tevékenység (környezet- és természetvédelem) egyéb élőlényeket céloz meg. Minthogy azonban *az ember szintén integráns része az ökoszisztémának és a bioszférának*, ámde egyben *szociális* lény is, ez a helyzet speciális megfontolásokat igényel.

Mondhatjuk-e pl. a környezettoxikológia szupraindividuális megközelítésére, hogy ez az ökotoxikológia egyik speciális területe: *humán ökotoxikológia*? Talán igen, de a definíció csak komoly megkorlátozásokkal használható. (Sokkal egzaktabb kifejezésnek látszik a "populációs toxikológia", mert főleg a populáció szintjén megjelenő emergens tulajdonságokat vizsgáljuk, pl. mutációs ráta, daganatincidencia változásainak tendenciái [VARGA, 2013b].) Ha azonban az ökotoxikológiát szeretnénk átültetni humán körülmények közé, az ember többes természetéből fakadóan olyan immateriális

környezeti tényezők sokaságával találjuk magunkat elkerülhetetlenül szemben, mint a társadalmi és történelmi determinánsok.

A szupraindividuális biológia fogalmainak értelmezése és alkalmazása a humán környezettoxikológiai vizsgálatokban

A populáció érzékenységének (sérülékenységének) tényezői

Az *inequity* típusú – elkerülhető – egyenlőtlenségeken lehet változtatni, mert azok kulturális-gazdasági-történelmi (azaz végső soron társadalmi) különbségekből erednek. Pozitív diszkriminációval, szociális gondozással, kisebbség- és egészségpolitikával, stb. befolyásolhatók. Az alapvetően a biológikumból fakadó *inequality* típusú egyenlőtlenségeken viszont ténylegesen nem lehet változtatni, szerepük csökkentésére vagy kiküszöbölésére a szóba jöhető egyetlen lehetőség a megelőzés, azon belül is annak leghatékonyabb formája: az elsődleges prevenció.

Genotípusok és fenotípusok, epigenetikai tényezők

A populáció adaptív erejét számos tényező befolyásolja. A modern populációgenetika, ill. humán vonatkozásban a genomikai epidemiológia sokat tárt már fel az adaptáció és a vulnerabilitás genetikai hátteréről. A humán populációk fiziológiai heterogenitásának és genetikai diverzitásának jelenlegi szintje a mesterségesen visszaszorított evolúciós nyomás következménye. Jellemezhető ez a természetes szelekció hiányával, sőt a magas színvonalú és folyamatosan fejlődő egészségügyi gondozás által okozott egyértelmű kontraszelekcióval. Gondoljunk a xenobiotikumok – környezeti kémiai szennyezők vagy gyógyszerek – metabolizmusának széleskörű individuális különbözőségére. A személyre szabott orvoslás új trendje objektív alapokat keres az egyéni különbségek feltárásához. Tradicionálisan ehhez csak a páciens családtörténetét, szociális körülményeit, környezetét és szokásait tudták figyelembe venni. Az valóban igaz, hogy a különböző "omikák" (genomika, epigenomika, proteomika, metabolomika, stb.) egyéni stratégiák kidolgozásával adnak lehetőséget a környezeti kockázatok elkerülésére, az egyéni prevencióra, de a *higiénés szemléletű környezettoxikológia elméletileg sem képes egyéni szinten működni* (VARGA, 2013b). Az állatkísérletek eredményeinek extrapolációja alapján nem tudunk egyéni expozíciós határértéket számolni, viszont az eltérő genetikai/metabolikus mintázattal rendelkező szubpopulációk sajátosságait modellezhetjük a laboratóriumi kísérletek során a megfelelő állattörzsek célzott kiválasztásával. Ezen az úton a környezeti és munkahigiénés toxikológiában gyakori gondot okozó *bizonytalanság* (*uncertainty*) jelentősen csökkenthető lehetne, ha külön-külön határértékeket dolgoznánk ki az egyes szubpopulációkra. (Ez emlékeztet arra a farmakológiai felismerésre, hogy egyes gyógyszerek hatékonysága teljesen különböző lehet eltérő

etnikai csoportokban, ill. rasszokban.) A túl nagy bizonytalanságú számítások alapján képzett egységes higiénés expozíciós határértékek a tudomány mai színvonalán anakronisztikusnak tekinthetők, és sokáig már nem tarthatók.

A kultúra és a biológia kölcsönhatása, mint a sérülékenység lehetséges tényezője

A kulturális adaptáció azt jelenti, hogy az emberek jól definiálható csoportjai hogyan válaszolnak a társadalom kihívásaira. Egy társadalmon belül az egészséggel összefüggő számos szociális egyenlőtlenség az egészségkárosító expozíciók különbözőségéből fakadhat. Ezek az egészségi kockázatok, ha nyilvánvalóan biokémiai-patofiziológiai alapon hoznak is közvetlenül létre betegséget, mégis a szociokulturális folyamatokkal is kapcsolatban vannak. A társadalmilag hátrányos helyzetű csoportok *kulturális adaptációjukban* is gátoltak, és ezért nagyobb a sérülékenységük sok toxikus anyaggal szemben. *Lakóhelyük* miatt is aránytalanul nagyobb mértékben részesülhetnek a légszennyezésből, zajártalomból, vagy vannak kitéve mérgeknek pl. a veszélyeshulladék-lerakók közelsége miatt. Jó példa az egészségtelen helyeken felnövő gyermekek toxikusfém-expozíciója (VARGA és mtsai 2002).

A gyermekek sokkal érzékenyebbek az ólomexpozícióra, mint a felnőttek. A vérben mérhető magasabb ólomkoncentrációk együtt járnak az IQ alacsonyabb szintjével. Ez pedig a csökkent kognitív képességek forrása lehet, ami pedig társadalmi egyenlőtlenségeket generál. És ezzel a *circulus vitiosus* be is zárul: a szociális tényezők kulturálisan helytelen adaptációhoz vezetve kognitív diszfunkciók megjelenését okozzák, egyszerű biológiai (toxikológiai) mechanizmusokon keresztül (VARGA és PIKÓ, 2012).

Az érintett szubpopulációk vagy nincsenek tudatában az expozíciókból fakadó környezeti ártalmaknak, vagy ha esetleg igen, akkor sem képesek a változtatásra (VARGA, 2012).

Környezeti "igazságosság", illetve annak hiánya

A XXI. század környezet-egészségügyi kutatásainak eredményei hívták fel a figyelmet a társadalmi-gazdasági elmaradottság és a környezetszennyezések közötti összefüggésekre. Egzakt módon leírható, hogy a környezeti forró pontok, azaz fokozottan veszélyes területek, objektumok (veszélyeshulladék-lerakók, veszélyes anyagokat emittáló üzemek, erőművek, stb.) hatványozottan nagyobb valószínűséggel találhatók szociálisan leszakadók, hátrányos helyzetűek lakóközeteinek közelében, mint pl. a középosztály lakóhelyei környékén. Vagyis a szociális helyzet a *környezeti tényezők alacsonyabb minőségét* is determinálja. A koncepciót eredetileg és elsődlegesen egy adott országon belül élő, hátrányos szocioökonómiai státuszú (SES) szubpopulációk által elérhető környezeti minőség analízisére dolgozták ki. 1983-ban, az USA délkeleti államaiban a veszélyeshulladék-tárolók tervezésekor a lehetséges helyszíneken a lakosság etnikai összetételét is megvizsgálták (NICOLE, 2013). A négy létesítmény közül három így olyan

helyre került, ahol döntően feketék laktak, akiknek ráadásul 26%-a a szegénységi küszöb alatt élt. Ezt a hozzáállást akkoriban *környezeti rasszizmusnak* nevezték el.

A környezetvédelmi és környezethigiénés kutatások azóta is folyamatosan felhívják a figyelmet a környezetszennyezés és az alacsony társadalmi-gazdasági státusz közötti szoros összefüggésre. Sőt azonos helyen lakó fehérek és feketék vulnerabilitása között is mutattak ki jelentős eltéréseket pl. az – úgy gondolnánk mindenkit egyformán érintő – globális felmelegedés (hő-) hatásával szemben. Ennek alapja, hogy a krónikus betegségek gyakoriságában meglévő különbségek, a fizikai és kültéri munka aránytalan megoszlása, a légkondicionálás hozzáféréseben mutatkozó hátrány, ill. a társadalmi izoláció növelik a sérülékenységet (JESDALE és mtsai, 2013).

Érdekes lehetőséget vetnek fel a mikrobiológiai "quorum sensing"-kutatások (CZÁRÁN, 2010). Nevezetesen, univerzális-e a jelenség az egész élővilágban, vagy csak alacsonyabb rendű élőlények, mikroorganizmusok populációiban működik? Esetünkben lehet-e, létrejöhet-e az exponált emberpopulációnak akkora ereje, érdekérvényesítő képessége (küszöbdenzitása), hogy elérje a hátrányos expozíciós helyzet megszüntetését?

A "környezeti igazságosság" koncepciójának továbbfejlesztése és kiterjesztése a nemzeti kisebbségekre a történeti megközelítés eredménye (VARGA, 2010b; 2011; 2012; VARGA és mtsai, 2002; 2012).

A sérülékenység történelmi aspektusai

A környezet és az egészség összefüggéseinek kutatása során felmerül a dilemma, hogy egyes történelmi–politikai események hogyan hatnak az – ökológiai értelemben vett – környezeten, ill. annak változásain keresztül a népesség egészségére. A recens környezeti szituációk kialakulásának hátterében milyen múltbeli történések lelhetők fel, melyek befolyásolják az országok és népek (humán populációk) mai viszonyát is? Pedig ezek a problémák gyakran a közös környezethez való mai viszonyban is tetten érhetők. A környezet és egészség összefüggéseinek történeti szempontú kutatása során mindjárt két alapvető kérdést tehetünk fel:

- *Hogyan befolyásolják, determinálhatják-e a történelem alakulását környezethigiénés tényezők?*
- *Milyen hatással vannak a környezethigiénés állapotokra a történelmi események?*

Nagy középkori és újkori járványok gyakran döntötték el – vagy legalábbis döntően befolyásolták – háborúk, később forradalmak kimenetelét (pl. kolera, tífusz). Történelmi-politikai okból fellépő kémiai-fizikai expozíciókra pedig a múlt század történéseiből hozhatunk példákat. Gondoljunk csak a hidegháború idején végzett kísérleti nukleáris robbantásokra, azok háttérsugárzásra és a környező népesség morbiditási és mortalitási mutatóira gyakorolt hatásaira, a Balti-tengerbe süllyesztett német vegyi fegyverekre vagy

az Aral-tó kiszáradásával szárazra került szovjet vegyifegyver-arsenál környezeti-egészségi hatásaira (KUZMITS, 2006; MERCW, 2010; VARGA, 2011).

A környezeti igazságtalanság országok között is vagy országon belül, de nemzetiségi alapon is működhet. Számunkra legfontosabb példa a Kárpát-medence, de egész Kelet-Közép-Európát említhetjük, ahol mélyen gyökereznek a nemzeti szembenállások (lengyel-német, lengyel-litván, lengyel-orosz, balti-orosz, orosz-ukrán, cseh-német, magyar-kisantant, stb.) Az első világháborút követő „területrendezések” során nemzeti kisebbségek nagy tömegei kerültek idegen államok fennhatósága alá, másodrendű állampolgárként. Előbb a jobboldali nacionalista, fasisztoid kormányok, majd később a sovinszta-kommunista pártok tettek meg mindent az etnikai tömbök fellazításáért, a nemzeti kisebbségek lakta homogén területek megbontásáért. E területekre előszeretettel telepítettek környezetszennyező nehézipart, bányászatot, a többségi munkaerőtömegek ezzel együtt járó beáramlásával (pl. Szilézia, Erdély). A vízszennyezések, az árvizek kezelése az alvízi országokat (pl. Magyarország) sújtották és sújtják. A határokon átívelő szennyezések fokozódnak az *ökokolonializmus* előretörésével. A multinacionális cégek környezetszennyező technológiákat telepítenek a régióba, mert a fejlettebb országokban ezeket már betiltották. (Ilyenek eddig csak a harmadik világban voltak gyakoriak.) A Duna elterelésének vagy a Tisza *cianidszennyezésének* ügye a mai napig sem nyert megnyugtató megoldást, pedig mindhárom érintett ország immár az EU tagja. Megfigyelhetjük azt is, hogy a fejlettebb régi tagországok a fejletlenebb újakba exportálják környezeti problémáikat (német szemét, Rába szennyezése, olcsó áram termeltetése Szlovákiával...) (VARGA és mtsai, 2002, 2012).

Habitat és niche történelmi kontextusban

Először is tisztáznunk kell a *niche* és a *habitat* viszonyát az emberi populációk vonatkozásában, amihez a történeti megközelítés is nagy segítséget nyújt. Biológiai értelemben, egy adott ökoszisztémában egy mikroorganizmus-, növény- vagy állatpopuláció a kizárólagos és egyedi reprezentánsa fajának. Az ember esetében a különbség abban áll a populációbiológiában megszokottakhoz képest, hogy itt egy fajhoz (*Homo sapiens*) tartozó, együtt élő, de egymástól jól elkülöníthető populációk környezeti szükségletei ütköznek, kialakítva ezzel realizált *niche*-üket. Az emberi populációk, szociológiai szempontból: *társadalmak* – vagy nevezzük akár történelmi-politikai aspektusból *nemzeteknek* – átfedő környezeti (gazdasági, földrajzi, ideológiai, stb.) igényekkel bírnak, és agresszivitásuk függvényében érvényesítik ezeket. A történelem folyamán az emberi populációk területeket foglalnak agresszió, háború vagy egyszerűen politikai mesterkedés útján, ezzel növelve *habitat*jüket (gyarmatosítás, Lebensraum, neokolonizáció, stb.) (VARGA, 2011). Míg a biológiában a politikai határok rendszerint nem választanak el sem növény-, sem állatpopulációkat, addig humán populációk tekintetében releváns barrierek tekinthetők.

A niche *realizációját* pedig azzal tudja befolyásolni egy népesség, hogy hogyan használja a megszerzett habitatet. Használja-e a másik (többi) koegzisztáló populáció kárára? Az együttélő humán populációk, pl. egy nemzeti kisebbség egy többségi tengerben, hogyan változtatják tér- és időbeli eloszlásukat? Az *enterior komplexum* meghatározó részét képező *miliőspektrumot* (DÉVAI, 2000) a természeti tényezők helyett ma már a társadalmi-politikai tényezők inkább befolyásolják (erőszakos kitelepítések, beolvasztás, ipartelepítéssel többségiek beáramlása, stb.). Így a *toleranciaspektrum* annak függvénye, hogy az adott népcsoport mennyire önmegtartóztató vagy kitartó, mennyire áll ellen a fellazítási szándéknak, mennyire fogékony a zaklatásra. A történelemben különböző népcsoportok ebben a helyzetben teljesen eltérően reagálnak, mely aztán elterjedtségüket, a populáció méretének változását vagy egyáltalán a túlélést determinálják. Számos példát szolgáltat a XX. századi Európa arra, hogyan alakultak ki nagy létszámú, másodrendű állampolgárként kezelt nemzeti kisebbségek a nagyhatalmak által támogatott területfoglalások és új államalakulatok létrejöttével. E kisebbségeknek a többség általi morális, kulturális (és néha fizikai) elnyomása csak a nacionalista vagy ultranacionalista politikai elit támogatásával történhet meg. Ezek a hátrányos helyzetű populációk gyakran a környezeti expozíciókból is nagyobb mértékben részesülnek (VARGA és mtsai, 2002).

Egy populáció agresszivitása főleg – de nem csak – *habitatszerző* képességében nyilvánulhat meg. Azaz, a biológiai tényezők (reprodukciós sikeresség, adaptáció) mellett itt egy nem biológiai jellegű *adaptív viselkedés* is tetten érhető: pl. a nagyhatalmú szövetségesek támogatásának megnyerése. Nevezhetjük ezeket a nemzeteket – a defenzív populációk ellentétéként – offenzív populációknak. Mint a XX. századi történelemből tudjuk, a megszerzett *habitatet* sokféleképpen lehet használni, pl. konszenzuálisan, de a másik együtt élő populáció kárára is. Vannak önfeláldozó, "flagelláns" nemzetek, melyek mások érzékenységét túlzottan figyelembe véve inkább saját igényeikről is lemondanak. És vannak ezzel ellentétesen viselkedők is, akik minden erkölcsi skrupulus nélkül szipolyozzák ki pl. az egymás területére átnyúló, közös olaj- és földgázmezőket, szennyezik el az alvízi országok folyóit, termelik le az erdőket a vízgyűjtő területeken, árvizeket okozva a szomszéd országnak. Ez a *környezeti kultúrának* nem igazán nevezhető hozzáállás természetesen a politikai kultúrához igazodik.

A populációk és szubpopulációk sérülékenységének minden típusára nem térhetünk ki, hiszen az a szupraindividuális biológiától igen messze eső területekre vezetne. A gyakorlati példákat bemutató részletes részben definiáljuk és pontosan jellemezzük azokat a szupraindividuális szerveződési szinteket, melyeket a környezeti eredetű toxikus anyagok érinthetnek, ill. megnevezzük azokat a preventív eszközöket, amelyekkel az expozíciók kiküszöbölhetők, csökkenthetők vagy akár megelőzhetők lehetnek.

Kísérlettervezés a humán szupraindividuális megközelítés alapján

Az embert érő expozíciók minél pontosabb modellezése kísérleti körülmények között mindig is alapvető célja volt a higiénés toxikológiának. A humán toxikológiai kockázatbecslés alapja állatkísérlet és epidemiológia. A *sztochasztikus* dózis–hatás-görbével rendelkező anyagoknál kockázati szint, a *determinisztikus*aknál NOAEL/LOAEL érték. A kísérletes környezettoxikológia toxicitásfogalma azonban inkább a vízminősítés *perniciozítás*-fogalmával (NAGY és mtsai, 2000) harmonizál, tekintve hogy többnyire a vizsgált válasz *nem a letalitás*, hanem egyéb károsodás (fiziológiai diszfunkció, enzimgátlás, a mutációs ráta növekedése, reprodukтивitási anomáliák, daganatgyakoriság). A kísérletes toxikológiában ugyanis sokkal kisebb a letalitás, mint vizsgálati végpont szerepe (LD vagy LC), mint az ökotoxikológiai vizsgálatokban (nematoda-, Daphnia-, guppi-, stb. teszt). Ma már számos szelektált vagy genetikailag manipulált – a kísérlet speciális célja szerint megválasztott faj: nyúl, tengerimalac, kínai hörcsög, sertés, stb. – törzsei között választhatunk az *in vivo* vizsgálatokhoz, ide értve a transzgénikus állatokat is. Ha az exponált embercsoport ismert korösszetételű, akkor ekvivalens állatéletkorú kísérleti populáció választható. Ez ugyanígy igaz a fizikai-fiziológiai állapotra és a nemre is. Ezek már tradicionális elemei az állatkísérletek tervezésének. Az egészségi hatás vizsgálata már megbetegedett csoporton szintén rutin eljárásnak minősül, hiszen kardiovaszkuláris betegséget, cukorbetegséget hordozó vagy pl. elhízott (obes) egér-, patkány- és más állattörzseket eddig is alkalmaztak. Elméletileg a humán genetikai polimorfizmusoknak (melyek gyakran rasszspecifikusak) megfelelő metabolikus mintázatot mutató állatok jelezhetik a xenobiotikumokra adott eltérő választ. (A genetikai polimorfizmus miatt eltérő metabolizmus gyakran a sérülékenységet leginkább befolyásoló biológiai tényező.) Akadályt képez a humán polimorfizmusok esetében az enzimaktivitások közötti túl kis különbség, mely a számítható kockázatok között is hibahatáron belüli különbségeket eredményez. Ezeket pedig már elfedheti a fajok közötti különbségekből fakadó bizonytalanság (*interspecies uncertainty*). Más végpontú polimorfizmusoknál (fibrinogén gének, DNS-reparáció, angiotenzinkonvertáz, stb.) a helyzet lényegesen biztatóbb (KISS, 2007). Tovább bonyolítja a képet a befolyásoló tényezőknek egy új csoportja, az *epigenetikai* faktorok szerepének felismerése.

Az nyilvánvaló, hogy infraindividuális kísérleti eredmények nélkül nem lehet szupraindividuális környezettoxikológiai kutatást sem végezni. Azonban ezen a területen kétféle stratégiát különíthetünk el. Egyrészt az infraindividuális kísérletek alapján derülhet ki, hogy *melyik expozíciós út* eredményezhet az egyedben károsodást, és milyen szövetek vagy sejtek lehetnek fokozottan érzékenyek: célszövetek, célsejtek. A hatásmechanizmusokból kiindulva választhatjuk ki a fokozott veszélyben lévő (szub)populációkat. A szupraindividuális szintű megfigyelések viszont felderíthetik, milyen *valós expozíciók* jöhetnek létre a környezetben, és konkrétan *ezeknek lehet-e károsító hatásuk egyedi szinten*. Természetesen a kétféle megközelítés kiegészíti egymást, és mindkettőre példákkal szolgál a részletes rész.

A dolgozatban a környezethigiéne területén belül részletesebben a *kémiai/fizikai expozíciókkal* foglalkozó *környezettoxikológia szupraindividuális aspektusait* tárgyaljuk. Áttekintjük az általunk vizsgált expozíciókat, melyek a népesség egy vagy több jól definiálható részét érintik. Amennyiben jellegzetes eltérések találhatók az expozíciók eltérő mértékében, ill. az arra adott válaszban a különböző részpulációk között, kitérünk annak ismert vagy lehetséges – az előzőekben részletezett – okaira is. Mindezzel *egy szupraindividuális környezettoxikológia (és környezethigiéne) megalapozottságát, szükségességét és létjogosultságát* kívánjuk bizonyítani.

ESETTANULMÁNYOK

Kisebbségeket érő expozíciók, határon átívelő egészségkárosító hatások

Alapvető különbséget kell tennünk a nemzeti és az etnikai kisebbség definíciója között. Ezeket a fogalmakat a szakirodalomban is rendszerint keverik, elsősorban az amerikai szerzők Közép-/Kelet-Európáról írván (VARGA és EMBER, 2000).

Jelen munkánkban nemzeti kisebbségnek nevezzük azokat a népcsoportokat, amelyek a többségi nemzethez képest eltérő az anyanyelvük, eltérő kulturális tradíciókkal rendelkeznek, esetleg eltérő a vallásuk is. Jelenlegi szálláshelyükön történelmi léptékben mérve is régen élnek, együtt a többségi nemzettel. Jelenlétüknek az adott országban tehát egyértelmű történeti-politikai okai vannak. Azonosításukat megkönnyíti, ha van egy "anyaország", melynek többségi nemzetével azonosíthatók. (Ez nem mindig egyértelmű, de többnyire konszenzus áll fenn e tekintetben: pl. görög-lengyel, ruszin[rutén]-ukrán, sokác-horvát, stb.).

Etnikai kisebbségnek más rasszhoz tartozó vagy csak eltérő genotípussal, és esetleg fenotípussal is rendelkező, kulturálisan, életmódban különböző, egyértelműen azonosítható anyaországgal általában nem rendelkező népességet jelölünk (pl. afroamerikaiak, latinok). A legnagyobb etnikai kisebbség Közép-/Kelet-Európában – a zsidó holokauszt után – a sokszorosán hátrányos helyzetű cigányság (VARGA és mtsai, 2002; Varga, 2010a, 2011). A fentiek szerint nem tekinthető etnikainak pl. a hazai sváb, szlovák, horvát, stb. kisebbség, de az európai országokba betelepülő kínaiak, arabok igen. A nemzetközi irodalomban fellelhető publikációk sokszor egyáltalán nem látják át a helyzetet, kevervén a fenti kategóriákat.

Etnikai kisebbséget ért expozíciók Magyarországon

Kritizálnunk kell az olyan tanulmányokat (MARTUZZI és mtsai, 2010), amelyeknek szerzői teljesen helytelen adatokat közölnek a hazai cigányságról, ráadásul WHO-tiszttségviselőként. Ez az etnikum, mely egyébként sem egységes (beás, oláh, romungro, stb.) már legalább ötven-hatvan éve feladta tradicionális vándorló életmódját, a kommunista állam adminisztratív-karhatalmi nyomására. Már nem táborokban élnek szennyezett helyek közelében, ahogy a szerzők tévesen gondolják, hanem a vidékiek kolóniákban (telepeken) a falvak vagy kisvárosok szélén, míg a nagyvárosiak a szegénynegyedekben, sőt akár a belvárosokban is. 767 telepet találunk 530 magyarországi településen, mely települések összlétszáma mintegy 3 millió (UNGVÁRY és mtsai, 2005). Ennek mindösszesen 4,7%-a (138 000 fő) él cigánytelepeken. Sajnálatos módon az igen rossz higiénés körülményeiket és szennyezett környezetüket nagyrészt maguk teremtik meg, illetve újra.

A roma és nem roma népességekben eltérő morbiditási és mortalitási mutatók tapasztalhatók, melynek eredete genetikai is lehet, a környezeti-életmódbeli különbségek mellett. Egyes betegségek gyakorisága a roma populációkban feltnően magas, a legtöbb vizsgálat ezekre, ill. a háttérben lévő génekre irányul: pl. galaktokináz-deficiencia, elsődleges veleszületett zöldhályog vagy az (autoszomális domináns) policisztás vesebetegség. Az érintett allélek nagyobb gyakorisága, a mutációk zárt közösségben való eredményes terjedése magyarázhatja ezt. A betegségekkel szembeni egyéni érzékenységet befolyásoló gének polimorfizmusainak kutatása lenne még fontos, hiszen az egyes allélpolimorfizmusok által képviselt kis kockázatemelkedés populációs szinten már magas abszolút számot eredményezhet (Kiss, 2007).

Adatok magyarországi oláh cigány populációban néhány metabolizáló enzim allélpolimorfizmusának relatív gyakoriságairól már vannak. Ilyenek pl. az N-acetiltranszferáz (NAT2), a glutation-S-transzferáz M1 és T1 (GSTM1, GSTT1), a citokróm-P450 1A1 (CYP 1A1) allélpolimorfizmusai, de vizsgálták a p53 tumorszupresszorgént is. A GSTM1 és a p53 gének esetében az oláh cigány populáció alléleloszlásai az irodalomban publikált indiai mintákkal egyeztek meg, míg a NAT2 esetében az indiai és a hazai nem roma populáció értékei között középén helyezkedtek el. Mindezek bizonyos daganatos megbetegedésekkel szemben érzékenyítik a roma populációt (KISS és mtsai, 2004; KISS, 2013).

A roma és "nem roma" populációk összevetése Közép- és Kelet-Európában nem egyszerű, hiszen számos soknemzetiségű állam képződött a XX. században. Sok szerző nem vesz tudomást a nemzeti kisebbségekről, mely magában rejti a "kisebbségi csapda (minority

pitfall)" nemrég általunk leírt veszélyét (VARGA, 2012). Soknemzetiségű országban roma és nem roma dichotómiáról beszélni értelmetlen. Szlovákiában vizsgálták pl. az alkoholfogyasztással kapcsolatos mortalitás regionális megoszlását, azonban teljesen figyelmen kívül hagyták a nemzetiségek jelenlétét. A szlovákiai magyarok (520-573 ezer közötti számban) két jól definiálható területen élnek többségben, amely tény a szerzők (ROSICOVA és mtsai, 2011) nagyvonalúan figyelmen kívül hagynak. Jelentős szocio-kulturális különbségek magyarázhatják az eltérő adatokat, melyek az életmód, táplálkozás és egyéb zavaró tényezőktől a genetikai eltérésekből fakadó metabolikus különbségekig terjedhetnek (VARGA, 2012). Minthogy a magyar kisebbség elég nagy távolságban van genetikailag a környező szláv, germán, latin népektől (GUGLIELMINO és BÉRES, 1996), ezért semmi értelme őket szlovákként besorolni, ebből következően az így definiált szlovák vs. roma dichotomizálásnak sincs. (Sőt, igen károsnak és sajnálatosan a korábbi hivatalos homogenizálási politika és a nemzetállam-koncepció túlélésének tekinthető ez a jelenlegi tudományos kutatásban.)

A populáció genetikai struktúrája tehát a kérdés egyik oldala, a másik az expozíciók fellépésének szelektivitása és annak eltérő mértéke. Erre példa a hevesi ólomexpozíciós eset. 1995-ben illegális akkumulátorbontás miatt rendkívüli eseményként tömeges ólommérgezés következett be Heves városában a roma (oláh cigány) kisebbség körében. Májusban meghalt egy 15 hónapos roma kislány akut encefalitiszes tünetek között. A laborvizsgálatok igazolták, hogy a hasonló tünetekkel megbetegedett két testvére is ólommérgezett, vérólomszintjük 1785, ill. 1968 µg/l volt (VARRÓ és mtsai, 2001; VARGA és mtsai, 2002). Gyermekeknél a vérólomszint határértéke 100 µg/l, de már ilyen értéknél is léphetnek fel neurológiai károsodások. (Az encefalopátia mellett egyéb szimptómák is jelentkezhetnek: anémia, paresztéziák, hallás-, csont- és fogfejlődési károsodás, stb. (VARGA és EMBER, 2013). Az ólom felszívódási aránya a béltraktusból egyébként életkorfüggő: a gyerekeknél kb. 40, míg a felnőtteknél csak kb. 10%.) (VARRÓ és mtsai, 2001).

Ezt követően széleskörű ÁNTSZ vizsgálat tárta fel, hogy a város mintegy 1500 fős, egy tömbben élő, 98%-os munkanélküliséggel sújtott kisebbségének nagy része illegális akkumulátorbontást/ólomolvasztást végez saját házainak telkén, a kinyert ólom eladása céljából. Szűrővizsgálatok indultak a roma lakosság körében, hogy felmérjék a potenciális ólomexpozíciót. 1241 személy cinkprotoporfirin-szintjét (ZPP) határozták meg, vérólomszintmérést 319 személynél rendelték el. A magas vérólomszint miatt 70 gyermek és 4 felnőtt kórházi kezelése vált szükségessé, 1997 júliusáig 55 háznál mintegy 255 m³ szennyezett talaj eltávolítása történt meg. (GOMBKÖTŐ és SZEREMI, 1997).

A kockázati tényezők részletes vizsgálatát VARRÓ és mtsai (2001) végezték el. Az akkumulátorbontás és ólomolvasztás, mint elsődleges tényező mellett egyéb, az életmódból fakadó expozíció is létrejött: tüzelés akkumulátorhulladékkal, magas ólomtartalmú üledő por, döngölt padló, mosdótálhasználat, körömrágás, stb. Azt is megállapították, hogy a ZPP nem megfelelő biomarkere az ólomexpozíciónak, így többen kimaradhattak a vérólomvizsgálatból, csökkentve a becsült esetszámot. Nyilvánvalóan a telepszerű életmód, a kisebbségi lét által nagyban determinált szociális (munkanélküliség) és környezeti viszonyok (vezetékes vízellátás hiánya) koincidenciájának következménye egyrészt az expozíció megjelenése, másrészt annak átlagosnál is súlyosabb következményei.

Ismeretes ugyanis egy másik, korábban megtörtént, és potenciálisan az egész magyarországi népességet érintő ólomexpozíció 1994-ből (KERTAI, 1999; VARGA, 2002). Ekkor a fűszerpaprikát hamisították miniummal (Pb_3O_4), majd a hamisított paprikát országosan terítették. Az ÁNTSZ létrehozása szükségességének meggyőző bizonyítéka volt, hogy – az akkor még az élelmiszer-biztonságért is felelős – Szolgálat a tömeges mértékű mérgezést hatékonyan meg tudta akadályozni (VARGA és EMBER, 2013).

Szintén etnikumspecifikusnak tekinthetjük az 1989-90. évi rinyaszentkirályi környezeti expozíciót és a veleszületett rendellenességek halmozódását. (MÉTNEKI és mtsai, 2012-13). Rinyaszentkirály dél-somogyi község, 456 fős beás cigány lakossággal. A jelzett két évben világra jött 15 újszülöttből 11 született rendellenességgel (73,3%), 6 ikerként (40%), ráadásul 4 (26,7%!) Down-szindrómával (21-es triszómia) jött a világra. Ezek országos gyakorisága akkoriban rendre: 4,6%, 2% és 0,12% voltak. Kutatóintézetek és egyetemek országos összefogásával indult meg a vizsgálat, melynek során a talajminták kémiai elemzésétől a háziállatok ellésein át, egy közeli radarállomás sugárzásának méréséig minden számbajöhető ok elemzése történt meg. A rendellenességek oka sokkal banálisabb: hallopás, azaz – mint később kiderült – *egy szerves foszforsavészter: a triklórfon* nevű vegyület halgazdasági speciális, nem szabályszerű alkalmazása volt (CZEIZEL és mtsai, 1993, VARGA, 2002). A roma népesség élelmének nagy részét tette ki ugyanis a tenyésztőtavakból lopott hal. Nem tudhattak viszont az érintettek az új technológiáról, mely a halak tömény triklórfonos fürdetését írta elő betelepítés előtt, ektoparazita-mentesítés céljából. A kezeléstől kába halak órákig lebegtek a halastavak vizének felszínén, könny volt őket kosárszámra gyűjteni. Az így kifogott állatok nagy részét lefagyasztották, és egy éven keresztül fogyasztották, többek között a várandós kismamák is. A lefagyasztott halakban utólag meghatározott triklórfonmennyiség (átlagosan 25 mg/kg) az egészségügyi határértéknek 2500x-osa volt.

Az eset következtében került leírásra a triklórfon humán teratogén és genotoxikus (aneugén) hatása (CZEIZEL és mtsai, 1993), melyet szokatlan módon csak utólag erősítettek meg állatkísérletek. A vegyszer hazai használatát ezután betiltották (VARGA, 2002). Rinyaszentkirályon pedig 1990-94 között 34-en születtek, mind egészségesen.

Ezek a végtelenül szomorú esetek a szegénység és tudatlanság történetei, melyek a hazai *roma kisebbséget* érintik, és igazolják az *etnikai kisebbség fokozott vulnerabilitását* a környezeti expozíciókkal szemben. Mindez a korábban leírtakat támasztja alá, azaz a társadalmilag hátrányos helyzetű csoportok kulturális adaptációjukban is gátoltak, és ezért nagyobb a sérülékenyséjük sok toxikus anyaggal szemben is. A gyermekek sokkal érzékenyebbek pl. az akut-, de a krónikus ólomexpozícióra is, mint a felnőttek. A vérben mérhető magasabb ólomkoncentrációk együtt járnak a csökkent kognitív képességekkel, további társadalmi egyenlőtlenségeket generálva. Vagyis, mint jelen esetben, a szociális tényezők kulturálisan helytelen adaptációhoz vezetve kognitív diszfunkciók megjelenését okozzák, a toxicitás következményeként (VARGA és PIKÓ, 2012).

Az etnikai kisebbségekkel szemben *a nemzeti kisebbségeket* érő eltérő expozíciók létrejöttéhez általában nemzetállamoknak deklarált, valójában többnemzetiségű államok szükségesek. Ilyenek nagy számban alakultak ki Kelet/Közép-Európában, a XX. században (VARGA és EMBER, 2000).

Történelmi gyökerű vagy politikai szembenállásból fakadó expozíciók

A magyarországi népesség elkeserítő környezeti és egészségi állapotának okait csak részben kereshetjük önmagunkban, a nemzetkarakterben, az egymást követő rendszerek politikájában. Az okok közül nem hagyhatjuk ki az országot a XX. században ért külső – nagyhatalmak által determinált – hatásokat sem. A *Trianoni Békeszerződés* hosszú távú környezeti, ökológiai, környezet-egészségügyi vonatkozásairól is érdemes megemlékezni. mert szorosan kapcsolódik *a környezeti és ökológiai egyenlőtlenségek és igazságtalanságok* témájához. Ezek lényege a kiszolgáltatott, hátrányos helyzetű csoportok, etnikumok földrajzi-területi megoszlása és lakóhelyük környezeti állapota közötti korreláció vizsgálata. Minthogy régiókban az országok területe kicsiny, a környezetszennyezés könnyen átlépheti az országhatárokat, amelyek többnyire mesterséges és nem földrajzi-vízrajzi (azaz természetes) határok (VARGA és mtsai, 2002). A szennyezés így szomszédos országok népességének egészségét befolyásolhatja. Az egyenlőtlenségek és igazságtalanságok tehát országok, népek, nemzeti kisebbségek között alakulnak ki, és többnyire a XX. század viharos történelmében gyökereznek. A nemzeti kisebbségek igen gyakran tárgyai, áldozatai a környezeti igazságtalanságoknak. Sajátos történelmük folytán az országhatárok a fejük fölött változtak meg, ők maguk pedig idegen ország másodrendű állampolgáraivá váltak (VARGA és mtsai, 2010).

Trianon késői környezeti hatásai a mai Magyarországon

A történelmi Magyarország több mint 20 milliós lakossággal rendelkezett, így Budapest, mint főváros, éppen megfelelő méretűnek bizonyult. Trianont követően, de elsősorban a szocializmus „jóléti” szakaszában sok minden történt, mely a vidék leszakadása, ill. a teljes egyközpontúság állapotának fenntartása, sőt fokozása érdekében hatott.

A túlcentralizált közlekedési struktúra is a főváros kitüntetett helyzetéből fakad. A közúti és a vasúti hálózat szerkezetét a történelmi Magyarországtól örököltük. Mindkét rendszer sugaras, a keresztirányú összeköttetések hiányoznak. (A körvasutakat és a transzverzális főutakat a történelmi nagyvárosokkal együtt elcsatolták.) Ennek következtében a kelet–nyugati közlekedés és szállítás bajosan tudná elkerülni a fővárost, minthogy a Duna-kanyar és a déli határ között csak néhány kis kapacitású vagy a rácsatlakozás hiánya miatt lokális jelentőségű híd található. Ezek a tények is a főváros szabályozatlan növekedését támogatják, és növelik a régiók közötti egyenlőtlenségeket. A bajok még koncentráltabban jelentkeznek az egyébként is halódó vasúti közlekedésben. Nonszensz, hogy a Dunántúlról a Dunán inneni országfél és *vice versa* gyakorlatilag csak budapesti átszállással közelíthető meg.

Nemzetközi becslések szerint a vasúton megtett egy utaskilométer halálozási kockázata $0,4 \cdot 10^{-9}$, vagyis 1000 km-enként $0,4 \mu R$ (COGGON és mtsai, 1993; VARGA, 2010b). Ez más szavakkal azt jelenti, hogy *pl. a Nyíregyháza–(Budapest)–Pécs útvonalon oda-vissza utazó 1 millió emberből 0,4 fő hal meg vasúti baleset következtében*. Nem egy vasúti viszonylaton a távolság viszont akár a többszörösére is növekedhetett a körvasutak elcsatolása után, a maradék centralizált hálózaton mérve. A vasúti statisztikák egzakt analízisével kimutatható lenne történelmi léptékben is, hogy emberéletben mit is jelentett a hazai népesség számára csak a vasútvonalak elcsatolása.

Még fontosabb a közúti közlekedés szerepe, miután a vasúti szállítás az összes személyforgalomnak mindössze 7%-át, a teherforgalomnak 14%-át teszti ki. A közúton pedig minden kilométernyi fölösleges út még nagyobb kockázatot hordoz magában, mint vasúton. Például $1 \mu R$ halálozási kockázat 80 km-nyi autóbusszozással, 65 km-nyi személyautózással vagy 3 km-nyi (!) motorozással „teljesíthető” (VARGA, 2002). Már csak ezért is fontos, mekkora kerülőkkel jutunk el úticélunkhoz, de az sem mindegy, milyen szintű utakon. Autópályán (osztott pályás utakon) a magasabb sebesség ellenére lényegesen kisebb a kockázat, mint alsóbbrendű úton. Nem beszélve a fölösleges kilométerek megtétele során emittált légszennyezőkről.

Ökokolonializmus a Kárpát-medencében

A fentebb vázolt problémák csak egy kicsiny, de meghatározó szeletét adják a jelenkori Magyarország népessége történelmi gyökerű környezeti és egészségi gondjainak. A

legveszélyesebb tendenciának a kommunizmus összeomlása után az *ökokolonializmus* új hulláma látszik a régióban. Ide sorolhatók az intenzív és gátlástalan nyugati beruházások az atomerőművekbe, vízerőművekbe, a nemesfémbányászatba, stb. Talán az itt vázolt tények képesek azonban bajaink illusztrálására és a lehetséges megoldások megtalálására. Gondjaink nem csak a Balkán országai vagy a szovjet utódállamok problémáitól különböznek jelentősen, hanem a történelmi és földrajzi helyzet következtében a hasonló fejlettségű visegrádi országokétól is. A megoldás egyetlen lehetőségének – a kétoldalú kapcsolatok terheltsége okán is – a mihamarabbi EU csatlakozás látszott. (Persze nem egyedül, hanem a szomszédokkal együtt.) Az EU-tagság kulcsfeltételei között azonban olyanok is szerepelnek, mint pl. a kockázatos atomerőművek bezárása vagy egy szigorú környezetvédelmi jogrendszer megalkotása és ellenőrzés működtetése. (Nem véletlenül tiltakozott az EU 2009 januárjában a bochunicei atomerőmű újraindítási terve ellen, amely válaszlépés lett volna a gázkrízisre.) Az európai integráció sok területen a jelenlegitől teljesen eltérő hozzáállást igényel, ide értve a környezeti és népegészségügyi kérdéseket csakúgy, mint a természetvédelmet, vagy a nemzetiségi–etnikai ügyeket.

2004-ben egyszerre csatlakozott Szlovákia és Magyarország, mégisincs előrehaladás a *Duna elterelésének* ügyében. A *cianidszennyezés* kártérítési eljárását sem gyorsította meg Románia csatlakozása. Ausztriával is vitában állunk a *Rába* folyamatos, bőrgyártáseredetű, szerves szennyezése miatt (LAKOSI, 2008).

Az új tagállamok újabb kihívásokkal néznek szembe napjainkban is a határok spiritualizálódása következtében: illegális személimporttal a régi államok területéről, valamint élelmiszerbiztonsági botrányokkal. 2004-ben a magyar paprikát hamisították európai cégek, mégpedig úgy, hogy *aflatoxin*nal és *ochratoxin*nal szennyezett brazil paprikát keverték hozzá. Gyakori az élelmiszerek átcimkézése, meghamisítása a lejáratási időket. Néhány cég kizárólag abból a célból alakult, hogy átcimkézzék és nem biztonságos élelmiszerekkel kereskedjen az új tagállamokban, mely tevékenységet *új típusú bioterrorizmus*nak is nevezhetnénk. Mindez már az európai integráció negatív hozadékát képezi, melyet majd későbbi korok szakemberei tudnak elemezni, történelmi perspektívából (VARGA, 2011; VARGA és mtsai, 2012).

Az alvízi helyzet hozadékai

Hogyan és mitől válhat sérülékennyé egy közép-európai populáció (nemzet) a környező államok felelőtlen környezeti politikája (pl. vízgazdálkodása) miatt? Vannak-e ennek a viselkedésnek történeti okokkal magyarázható gyökerei? Illetve, mennyire befolyásolják a vízügyi, vízhygiénés – tehát alapvetően szakmai – döntéseket ezek az ellenséges attitűdök?

A *Trianoni Szerződés*ig természetes országhatáraink a Kárpátok gerincén, a vízválasztón futottak. A Kárpát-medence egységének felbomlása katasztrofális következményekhez vezetett, különösen Magyarország számára. Folyóink vízgyűjtő területeinek döntő része az új határokon kívülre került, ezért vizeink mennyisége és minősége döntően a felvízi országok vízügyi tevékenységének függvénye. A magyarországi folyóvizek által évente szállított 120 milliárd m³ víz 95%-a határainkon kívülről érkezik. A történelmi szembenállás sajnos a vízügyi együttműködés területein is érezteti hatását, gyakran meggátolva a kölcsönösen előnyös megoldások kidolgozását.

A megoldatlan közös gondokra eklatáns példa a dunai vízlépcsőrendszer Szlovákia és Magyarország közötti lezáratlan ügye. A közös határfolyó elterelésének kivitelezését az ebbe lehetővé, hogy a második világháborút lezáró békeszerződések során a győztesek még további területeket követeltek Magyarországtól. 1947-ben az ún. *Pozsonyi-hídő* három falujának átadására kényszerítették Magyarországot (Oroszvár, Horvátjárfalu, Dunacsúny), ez pedig a Pozsony alatti szakaszon a Duna jobb partjának elvesztését is jelentette. Ennek kései következménye volt, hogy Magyarországnak a projektből történő kihátrálása után a Dunát még szlovák területen el tudták terelni a körtvélyesi tározón keresztül, a már megépült bősi erőmű felé. (Az Öreg-Duna megkerülése a határfolyó jelleg megszűnéséhez, a vízkormányzás feletti egyoldalú kontroll *a Szigetköz kiszáradását* és a *felszín alatti vízbázis sérülését* vetítette előre [SZABÓ, 1991; HANKÓ, 1993].) A felek megegyezés hiányában végül a Hágai Nemzetközi Bírósághoz fordultak. Az eredmény ismert (INTERNATIONAL COURT OF JUSTICE, 1997), a két elmarasztalt fél vízmegosztási tárgyalásai pedig megfeneklettek. Szlovákia továbbra is egyoldalúan határozza meg az átadott vízmennyiséget, sőt 2001 januárjában deklarálta, hogy sohasem lesz lehetőség a víztömeg 50%-ának átadására, mert az a C-variáns hidrológiai modelljének összeomlásához vezetne.

A projekt rövidtávú hatásait már ma is látjuk a Szigetközben, de hosszabb távú hatásaival is rövidesen szembesülnünk kell. Ki tehát az ügy nyertese és vesztese? Nyertesek azok az európai konzorciumok, akik a C-variáns megvalósítását lehetővé tették, és most olcsó – és számukra tiszta – áramban kapják a törlesztést. A vesztes a *magyar Szigetköz*, a felszín alatti *nagy ivóvízbázisunk*, és vesztes a *szlovákiai Csallóköz színmagyar lakossága* is. Ez utóbbiak elszigetelt helyzetének fokozódását szociológiai tanulmányok vizsgálják. A vízminőség romlását pedig majd az idősoros elemzések bizonyíthatják (VARGA és mtsai, 2012).

Kétségtelen, hogy a Kárpát-medence legjelentősebb jelenkori környezeti katasztrófáját (KOVAC, 2000; 2000a) egy Nagybányán termelő ausztrál-román ércbányászati vegyesvállalat okozta. 2000 januárjában a bánya 100 ezer m³ tömény cianid-oldattal szennyezte el a Szamos vízgyűjtőjét, majd a Tisza magyarországi szakaszát. Az összes érkezett cianid 105-110 tonnára tehető és a szennyező hullám 70-100 t rezet is hozott. A szennyezés a Tisza és a Szamos planktonjának majdnem teljes kiirtását eredményezte. A legszembetűnőbb következmény azonban az 1241 tonnányi hal pusztulása volt

(STANDOVÁR és PRIMACK, 2001). A vízi élőlények mellett a szárazföldi ökoszisztéma elemei is károsodtak, és néhány természetvédelmi szempontból fontos terület is érintett volt. Így a Hortobágyi Nemzeti Park részét képező Tisza-tó, mely Ramsari terület, és része az UNESCO Ember és Bioszféra programjának. A mérgezett halak elfogyasztása miatt madarak és emlősállatok is nagy számban pusztultak el. Szerencsére az *ivóvíz célú vízkivételt időben leállították*, így emberi mérgezésekről az érintett településeken nem tudunk. A Tisza vizéből kapja például az ivóvizének jelentős részét Debrecen (230 000 fő), a Keleti-főcsatornán keresztül. A főcsatorna torkolatánál (Tiszalök magasságában) veszélyes cianidkoncentrációk voltak mérhetők, de a zsilipet még a szennyezéshullám megjelenése előtt sikertült lezárni. Így a felszínivíz-tisztítómű a főcsatorna medrében lévő, elegendő mennyiségű szennyezetlen vízből még napokig tudott dolgozni, az újbóli zsilipnyitásig. A folyón lejjebb a Tisza-tó hígító hatása azonban már érvényesült. Ennek ellenére Szolnok felszínivíz-kivételi művének lezárására is szükség volt (VARGA, 2012d).

Két hónap múlva Borsabánya felől egy második szennyezés érkezett, mely 2000. március 11-én érte el az országhatárt. Ekkor a tiszabecsi szelvényen kb. 15 t *ólom*, 20 t *réz* és 70 t *cink* haladt át. Ennek több mint kilenc-tizede lebegő anyaghoz kötött szennyező anyagot jelentett. Még egy – kisebb – szennyező hullám érkezett négy nap múlva. Az üledékelemzések szerint az alapértékekhez képest tízszeres koncentrációnövekedést jeleztek a nehézfémekre nézve. A táplálékhálózaton keresztül ezek felhalmozódásra képesek, hosszú távú biológiai hatásokat okozva (MINISTRY FOR ENVIRONMENT, 2000), és az *ivóvíz-előállítás során* is szükség lesz a nyersvíz és a kezelt víz fokozott ellenőrzésre, elsősorban a vízműlaborokban, mert az ÁNTSZ-nél egyszerűen *nincsenek meg a mindennapos ellenőrzés feltételei*.

A cianidkatasztrófa és a nehézfém-szennyezés esetében tehát egy *szomszéd ország külföldi tőke segítségével okozott ökológiai és gazdasági károkat*, valamint megengedhetetlen egészségi kockázatot a magyar népesség számára, miközben a gazdasági haszon máshol jelentkezett: az investíció arányában döntően a külföldi cégnél, de részben a román államnál is. Ez nem egyéb, mint a gyarmatosítás és "környezeti igazságtalanság" egy különleges kombinációja: *ökokolonializmus*. Egyes tőkécsoportok a posztkommunista országokat új prédának tekintik, és úgy tűnik, erre sajnos minden alapjuk meg is van.

Közben Romániában egy ügyészségi vizsgálat felmentette a jogutód vállalatot és az extrém időjárási viszonyokat tette felelőssé a bekövetkezett tragédiáért annak ellenére, hogy az EU vizsgálóbizottsága egyértelműen kijelentette: az ökológiai katasztrófáért minden felelősség a céget terheli (EUROPEAN COMMISSION, 2001).

A helytelen környezetgazdálkodás lehetséges egészségi kockázatai egy alvízi országban

A mai Magyarországon – a medence- és síkságjelleg miatt – az árvizek és belvizek nagy területeket érintenek. Európában nálunk a legnagyobb az árvizek ellen védett terület aránya. A századvégi adatok szerint területünk 15 %-a, 700 településen 2,5 millió ember

lakhelye található az árvízszint alatt. A művelhető területek harmada, a vasutak 32%-a, a közutak 15 %-a található itt, és a GDP 30 %-át is itt termelik meg. Az államilag fenntartott védművek hossza 4220 km, melynek mintegy 60 %-a megfelelőnek tekinthető. Az érintett területek 97 %-át védik az árvizektől. Ez a védekezés igen költséges, ezért az ország erőteljesen érintett a szomszéd államok árvízi és vízügyi politikájától (SZALAY és URBÁNYI, 1996).

1970-ben Szatmárt mosta el a tiszai árhullám, csak mert a román hatóságok a védekezés legegyszerűbb módját választva a gátak átvágásával Magyarország felé terelték a hatalmas víztömeget. Évtizedekkel később, 1998 óta Magyarország újra egyre nagyobb áradásokkal kénytelen szembenézni. A sorozatos árvizek a *Keleti-Kárpátokból* erednek melyek aztán napi 100 millió Ft-ba kerülő készenléti állapotot okoznak, 10-15 ezer önkéntes és a hadsereg valamint a közegészségügy készülségével egyetemben. Például 2001 márciusában a Tisza 36 óra alatt több mint 7 métert emelkedett és az észak-kelet magyarországi szelvényben példa nélküli magasságot ért el a vízszint. A gyenge gátakat elmosta és kb. 1000 épületet öntött el 3 méter magasan, ukrainai területen. Magyarországon is – a Tisza és a Túr árhulláma miatt – 20 faluból 11 200 lakos kellett evakuálni. A vészhelyzet ellenére az ukrán hatóságok – abszurd módon – jelentősen hátráltatták a segélyezést (VARGA, 2010b; VARGA, 2011).

Az ismétlődő nagy árvizek hátterében több ok állhat. Az átlagos évi középhőmérséklet 1 °C-os emelkedése a Tisza árvízszintjét 1 m-rel emeli meg. Másik lehetséges magyarázat, hogy a Tisza vízgyűjtő területén a megnövekedett vegetáció miatt az üledék a folyómedrekben vastagszik. A meder fenékszintje, következésképp a víz szintje is emelkedik. Továbbá az utóbbi években a hóolvadás egyre gyorsabban, hirtelen zajlik le. 2001. március elején pl. mintegy 2 milliárd köbméter hó olvadt el néhány nap alatt. Ráadásul volt olyan nap eközben, amikor 55 mm eső is hullott a teljes vízgyűjtő területén (VARGA és mtsai, 2012).

Az utóbbi évek szélsőséges meteorológiai-klimatológiai körülményei mellett a nagy árvizeknek más okai is vannak. A határon túli vízgyűjtő területek állapota magyarázhatja a sorozatos áradásokat, még ha az erdőirtások és az éghajlatváltozás szerepének számszerűsített aránya kérdésében nem is sikerült konszenzusra jutni a kutatóknak (SZIKURA és KOLOZSVÁRI, 2012). A megoldás a Kárpátokban folyó erdőművelés hidrológiai és ökológiai hatásainak együttes tanulmányozása és előrejelzése lehetne. E téren olyan kezdeményezésekre van szükség, mint pl. a TRANS-TISA NETWORK program (DÉVAI és mtsai, 2012).

2007–2008-ban újabb problémák jelentkeztek a Tisza vízgyűjtőjén. Elsősorban Ukrajnából, illegális szemétkerakókból származó hulladék (elsősorban polietiléntereftalát-, azaz PET-palackok) jelennek meg időnként nagy tömegben a Tiszán. A palackok ukrán nyelvű felirataik egyértelműen jelzik a forrást, ezt azonban az érintettek vonakodnak elismerni.

A környezeti csapdahelyzetből kivezető útnak sokáig – a kétoldalú kapcsolatok történelmi terheltsége okán is – a közös EU-csatlakozás látszott. Ma már tudjuk, hogy az EU-tagság sem pánacea, nem oldja meg az összes gondot automatikusan, sőt néha újakat generál.

Környezeti expozíciók szilárd részecskékkel: kik az exponáltak?

A humán toxikológiai kutatás során gyakran felmerülő kérdés a *populációs expozíció modellezhetősége*. Ennek eklatáns példáját jelentheti a környezeti partikulum- (különböző morfológiájú szilárdrészecske-) expozíció és genotoxikus ill. rákkeltő hatásainak tanulmányozása. Az ezredvég és az új évszázad kihívása a természetes és mesterséges szilárd részecskék (porok, rostok, műanyag mikroszemcsék, nanotechnológiai termékek) megjelenése, illetve feldúsulása az emberi környezetben. Hogy miben is áll e szilárdfázisú rendszerek genotoxikológiájának filozófiai – és az ebből következő – stratégiai különbségei a tradicionálissal szemben, azt a következőkben taglaljuk.

Először is kérdéses, hogy ez a fajta expozíció ténylegesen fizikai-e vagy inkább kémiai. A szilárd részecskék viselkedése jelentősen eltér a genotoxikus *gáz- vagy folyadékfázisú* anyagokétól. Míg *mechanisztikus szinten* a primér genotoxicitás – mely a felületi tulajdonságok és még néhány kapcsolódó tulajdonság következménye – fagocitózisra képes tenyésztett sejteken (azaz *in vitro*) vizsgálható, a másodlagos genotoxicitás (pl. a reaktív oxigénformák [ROS] permanens keletkezése a gyulladásokból) *in vivo* vizsgálatot igényel (VARGA, 2012c). A genotoxikus kémiai anyagok közvetlenül vagy közvetve hathatnak a DNS-re. A részecskék esetében viszont már a sejtbe jutás sem egyszerű. Míg a kémiai anyagok a klasszikus toxikokinetikát követik, ez a partikulumok esetében egyéb tényezőktől is függ (depozíció, clearance, telítődés, perzisztencia és hasonló). Talán a *hordozófunkciót* tekinthetjük a legfontosabbnak, mert a felületen megkötött és szállított kémiai anyagok jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni. A részecske-genotoxicitási vizsgálatok – stratégiailag – négy csoportba sorolhatók: (i) kémiai-biokémiai, (ii) *in vitro* biológiai, (iii) állatkísérletes és (iv) humán biomarkervizsgálatok. A fájóan hiányzó "v." csoport a populációs vizsgálatok szintje lenne. Az ilyen vizsgálatok célja a csak csoportszinten értelmezhető (aggregált, emergens) jellemzők, sztochasztikus hatások következményeinek kutatása.

Ma már többé-kevésbé ismerjük a szemcsés és rostos partikulumok primér genotoxicitásának lehetséges mechanizmusait. A belső kémiai tulajdonságok, a lehetséges szennyezők, a felületi sajátságok, a méreteloszlás és a kristályszerkezet a fő determinánsok, de néhány esetben az extrahálható kémiai anyagok jelentősen módosíthatják a várható hatást (SCHINS, 2002; VARGA, 2012c). Mint látni fogjuk, más-más mechanizmusok és tulajdonságok dominálnak a különböző expozíciókban, és ez *eltérő populációs szintű konzekvenciákhoz* vezet.

A humán populációt érő expozíció modellezése az azbesztrostok környezeti toxicitásának példáján

A témában közölt publikációinkban a következőket kívántuk bizonyítani: (i) A teljes humán populációt érő (környezeti) expozíciót más expozíciós úttal lehet jellemezni, mint a munkahelyi expozíciót. (ii) Ennek az expozíciós útnak a jelentősége populációs toxikológiai szempontból lényegesen nagyobb. (iii) Az eltérő expozíciós út miatt a következményes válaszreakció is eltérő. (iv) A rostok eltérő forrása más típusú adszorbeált anyagok transzportját jelenti, de annak mechanizmusa közös, és ezek a kémiai anyagok így koncentráltan jutnak el a célsejtekhez.

Inhaláció vs. lenyelt rostok. A részpopulációk eltérő expozíciós útjai

Az azbesztek hidratált szilikátokból felépülő ásványi rostok. Két osztályukat különítjük el. A *szerpentinosztály* egyetlen képviselője a krizotil, vagy fehérzbeszt. Az *amfibolosztály* képviselői: az aktinolit, amozit, antofillit, tremolit és a krokidolit (kékzbeszt).

Az azbeszt minden felhasznált (kereskedelmi, ún. "kommerciális") formája bizonyítottan karcinogén hatású belélegezve, emberben (IARC, 1977). A hatásmechanizmus tanulmányozása során azonban csak a bronchuskarcinóma volt egyszerűen magyarázható, mégpedig az *aerodinamikai átmérő* ma már általánosan használt fogalmának bevezetésével (VARGA és EMBER, 2013). Ez magyarázatot adott a hosszabb rostok alveoláris megjelenésére, azonban a mellhártya és főleg a hashártya mezoteliómájára (= mezotéliumok malignus burjánzása) nem. Mivel az epidemiológiai vizsgálatok rámutattak a dohányzás–azbesztexpozíció–tüdőrák közötti szoros kapcsolatra, a felületen megkötött kémiai karcinogének kerültek a megfigyelések középpontjába. De továbbra sem volt magyarázható a daganatok – tüdőtől eltérő – sokféle egyéb lokalizációja.

A XX. század közepe óta környezeti szennyezést jelentő rostok azbesztrostok ismert inhalációs karcinogének, de *a rostok jelentős belégzésével járó helyzet csak munkahelyi expozíciók során* alakulhat ki. A laboratóriumi kísérletek során szinte kizárólag ún. UICC standard azbesztrostokat használnak. Ezek homogén eloszlású, nagyon rövid (respirábilis) rostok, a bányászott azbesztek őrlésével előállított kísérleti minták, melyek méreteloszlása jól definiált (TIMBRELL és mtsai, 1968). Előállításukkal az volt a cél, hogy a laboratóriumi vizsgálatok során mindenütt ezeket használják, így az eredmények széles körben összehasonlíthatók legyenek. De hogyan jellemezhetjük *a valós emberi expozíciót*? Az emberek döntő többsége *természetesen nem azbesztmunkás*. Expozíciójuk más természetű: ha érintkezhetnek is a rostokkal, azok – több okból is – leginkább lenyelésre kerülnek. A környezeti expozíciót okozó azbesztrostok méreteloszlása jelentősen különbözik az UICC mintákra jellemzőtől. A "kommerciális méretű" rostok jellemzően nem respirábilisak, vagyis a belélegzett rostok sem jutnak el az alveolusokig,

hanem az exponáltak felköhögik és lenyelik a felső légutak csillóshámjának működése miatt. Eközben a rostkötegek szét is eshetnek. Ez pedig tovább növeli a rostsámszámot. (Ilyen forrás pl. az azbesztcementből (eternit) készült tetőfedő palák, szigetelések, fékbetétek, stb. kopása, mállása [VARGA, 1993].) Minthogy tehát az átlagos populációra leginkább a rostok lenyelése jellemző, így *hipotézisünk szerint az orális (pontosabban gasztrointesztinális)* tekinthetjük fontosabb expozíciós útnak (VARGA, 2005).

Membránszűrőes levegő-mintavétellel, fáziskontraszt-mikroszkópos analízissel azbesztrostok kimutatását végeztük el több hazai helyszínen, különböző típusú mintavételi helyeken (főközlekedési út, csomópont, épületbelső, ipari övezet). Azbesztrostok mérhető mennyiségben mintavételi helyeink közül leginkább a 4. sz. főút nagyvárosi átvezető szakaszán voltak kimutathatók, és feltehetően a kelet-európai gyártmányú kamionok és buszok fékbetéteiből származtak. Az azbesztrostok felületükön adszorbeálhatják és dúsíthatják a rákkeltő légszennyezőket (pl. a közlekedési eredetű nitroaréneket), melyek így nagyobb dózisban juthatnak be az emberi szervezetbe.

Szociális helyzet determinálta az 2000-2002 közötti krodolitexpozíciót egy kőbányai (Bp.) lakóterületen. Az 1999 karácsonján leégett *Budapest Sportcsarnok* azbeszttel szennyezett törmeléke éveken keresztül szennyezte a lerakásra kijelölt MÁV-telep közeli leszakadó településrész levegőjét kiporzás következtében. A mintegy 150-200 m³ krodolit tartalmú törmeléket csak 2002-ben szállították el az aszódi veszélyeshulladék-tárolóba. A populációt ért expozíció hatásai csak sok évvel később fognak megmutatkozni, és ezek közül is csak a mezoteliómákat lehet majd igazoltan a krodolitexpozíció számlájára írni. A többi daganatlokalizáció esetében az incidenciák emelkedése esetén sem lesz egzakt bizonyíték az azbeszt szerepére. Ez az eset is eklatáns példáját nyújtja *a szociális (lakóhely-) alapú környezeti igazságtalanságnak* (VARGA és mtsai, 2002). És mint azóta kiderült, a helyzet nem egyedi.

De állíthatjuk-e, hogy az orális expozíció elsődlegességét hangsúlyozó hipotézisünk általános érvényű, minden kulturális közegben és minden időben megállja a helyét? A belélegzett, majd a csillóshám által a garatba juttatott partikulumok nyállal történő lenyelése konvencionális a zsidó–keresztény kultúrkörben. (De ez sem volt mindig így. A "közízlés" fejlődésével eltűntek pl. még a hatvanas években, a közösségi terekben nálunk is elhelyezett köpöcsészék, vagy a köpködést tiltó feliratok.) Más társadalmakban *a köpet* a mai napig is *egy teljes mértékben tolerálható* emberi exkrétumnak számít (lásd pl. bételrágás közben gyakori sárgásvörös köpet ürítését egyes ázsiai népeknél). Ezért az ásványirost-kutatásnak és különösen a humán toxikológiai kockázatbecslésnek figyelembe kell vennie a *populációk szociokulturális sajátosságait*, hogy elkerüljük az esetleges markáns tévedéseket *a valós expozíciós utakat* illetően.

A tényleges expozíciós út modellezése kísérletekben

A tényleges expozíciós utakat akkor is figyelembe kell venni, ha célunk a hatásmechanizmus vizsgálata kísérleti körülmények között, de különösen, ha deklarált végső célunk *a populációs szintű kockázatbecslés*. E terület kutatásainak jelentős része *in vitro* rendszereket, könnyen hozzáférhető sejttypusokat alkalmaz. Sajnos a leggyakrabban alkalmazott sejtek nem célsejtjei az azbeszt toxikus hatásának. Az *in vivo* rendszerekben a belégzési utat intratracheális kezeléssel modellezzük. A belégzés valóban lehetséges expozíciós út az azbesztmunkások és családtagjaik esetében, *ez a tény azonban erősen korlátozná az exponáltak számát*.

Elsődleges probléma a vizsgált rostok (rostkötegek) mérete. A laboratóriumi vizsgálatokban preparált, respirábilis UICC rostokat használnak, a *környezeti expozíció pedig főként „kereskedelmi” méretű rostokat jelent*. Egyrészt ez utóbbiak többnyire a jóval nagyobb méretű rostok és rostkötegek, továbbá az inhalált rostok később szintén lenyelésre kerülnek. Fő expozíciós útnak ezek alapján is az *orális utat* (lenyelés) tekinthetjük, mert ez a *teljes populációt* érinti. Így az ásványi rostok kutatása és különösen a kockázatbecslés során nem szabad figyelmen kívül hagyni ezt a megközelítést, mert az téves következtetésekhez vezethet. A kérdéskör különböző aspektusait, és az állítás bizonyítását az alábbiakban foglaljuk össze (VARGA, 2005).

Az irodalomra ma jellemző klasszikus megközelítés egyszerűen nem vesz tudomást az orális expozíció létezéséről, fontosságáról és veszélyeiről, azaz a populációs szintű toxikológiai gondolkodást teljességgel negligálja. A kutatások célja a toxikológiai kockázatbecslés, azonban *ad hoc* jellegű kísérletekre azt nem lehet alapozni.

Az azbesztrostok inhalációját általában tracheán keresztüli instillációval (fecskendőszóporlasztás) szokták modellezni. Ez természetesen elég távol van a valós belégzéstől, de kétségtelenül a légutakba juttatja a rostokat (JÄCKEL, 2005). De hogyan modellezhető pl. a mezotelióma kialakulása és a valós expozíció egyben?

SCHÜRKE és mtsai (2004) állatkísérletben a nagy csepleszt (*omentum maius*) vizsgálták krokidolit rostok ip. injektálását követően. Ilyen expozíció viszont a valóságban nem léphet fel. Ha viszont orális expozíciót alkalmazunk (gyomorszondában bejuttatva a rostokat), a rostok a tápcsatornát elhagyva, a bélfalat penetrálva eljutnak a csepleszhez. Ez a folyamat régtől fogva ismert, elektronmikroszkópos vizsgálatok támasztják alá (IARC, 1977; VARGA, 1989; 1993). Az omentum sejtjein elvégzett üstökös-elektrofotrézissal (comet assay) a DNS-károsodást pontosan ki lehet mutatni orális (gyomorszondás) kezelés után, ahogy azt tettük egy korábbi tanulmányunkban (VARGA és mtsai, 1999).

Az azbesztrostok környezeti eredetű szennyezőanyagokat képesek a felületükön megkötni. A benz[a]pirén (BaP) a vizsgálatokhoz egy megfelelő modellvegyület lehet (lásd dohányfüst). Az adszorpciós kapacitásban azonban jelentős különbségek vannak az egyes azbesztfajták között (VARGA és mtsai, 1996; 1996a). Fontos azonban, hogy nem

egyszerűen kombinált expozícióról van szó ez esetben. Az eredmények csak akkor lehetnek validak, ha a roston végbement adszorpciót bizonyítjuk, analitikai (pl. hplc-) vizsgálatokkal. A két komponens szimultán adagolása ezt a helyzetet nem modellezi, és helytelen következtetésekre vezethet (lásd LOLI és mtsai, 2004).

Egy másik probléma a UICC-rostokat alkalmazó laboratóriumi kísérletek és a biomonитор-vizsgálatok harmonizációja, mert a környezeti expozíciókban (és részben a munkahelyi expozíciókban is) a kommersz méretű rostok vesznek részt. A toxikológiai kockázat becsléséhez ezt figyelembe kell vennünk. Nem véletlen, hogy olyan eredmények is születtek (pl. DUSINSKA és mtsai, 2004), melyeket a szerzők nem tudtak értelmezni: az exponált csoport perifériás limfocitáin vizsgált különböző genotoxikológiai és citogenetikai eltérések gyakorisága szoros korrelációt mutatott a munkahelyi azbesztexpozíció mértékével. (De a kőzetgyapot pl. negatívnak bizonyult ugyanebben a vizsgálatban.)

Jól ismert tény, hogy a limfociták nem célsejtjei az azbeszt biológiai hatásainak, tehát a lehetséges magyarázatot a rostok felületén megkötött, majd leoldódó anyagok adhatják meg. FASY (1991) frappáns magyarázata szerint: a pontmutációkat kiváltó vegyület (pl. BaP) hatékonyságát szinergens módon növeli az elsősorban deléciókat okozó hordozó, az azbesztrost. Ezt a feltevést támasztják alá saját kísérleti eredményeink is.

Összefoglalva: a kommersz méretű azbesztrostok többnyire nem respirábilisak, és az elsődlegesen a légutakba jutott rostok a csillóshám működése következtében később lenyelésre kerülnek. A teljes populációt tehát ez az expozíciós út érinti, vagyis az orális (tápcsatorna-) expozíció tekinthető elsődlegesnek. Ez pedig azzal jár, hogy *populációs szinten más jellegű következményekkel* kell számolnunk, mint az az irodalomban dogmaként megjelenik (bronchuskarcinóma, vagy a pleura mezoteliómája). Ennek alapja, hogy az eltérő expozíciós utak eltérő hatásokat válthatnak ki. Ezt bizonyítják alábbi vizsgálataink (VARGA és SZENDI, 2006; VARGA és mtsai, 2006).

A környezeti karcinogén 1-nitropirén (1-NP) in vivo genotoxicitását és az azbesztek ezt potenciálisan módosító hatását vizsgáltuk patkányokban, 30 $\mu\text{mol}/\text{ttkg}$ dózis egyszeri orális (p.o.) illetve intraperitoneális (i.p.) adagolása után. Az állatoktól gyűjtött vizelet mutagenitását *Salmonella typhimurium* TA 98 és 100-as törzseivel teszteltük. A vizelet mutagenitási mintázata teljesen eltért a kétféle expozíció esetében. Az első 24 órás vizeletmintákban kereteltolósos mutagén(ek)et mutattunk ki, de csak a vizeletminták enzimatis dekonjugációját követően. Bázispár-szubsztitúció típusú mutagenitást csak az i.p. kezelt csoport vizelete jelzett. Minthogy a környezeti azbesztexpozíció karcinogén hatását nagymértékben fokozzák a rostok felületén megkötött *arén*molekulák, az ismertetett in vivo modell lehetőséget nyújt a rosthöz kötött nitroarének tanulmányozására is. Minthogy a „kereskedelmi méretű”, belégzett azbesztrostok

döntő mértékben nem érik el az alveolusokat, végül lenyelésre kerülnek, és a rostok felületén policiklusos aromás molekulák nagy számban lehetnek jelen. Így mindkét anyagcsoport kockázatbecslésekor figyelembe kell venni az eltérő toxikokinetikát.

Fontos kérdés, *a különböző expozíciós utak és az exponált populációban fellépő daganatok* – a túlélési esély szempontjából döntő fontosságú – *lokalizációja* közötti összefüggés. Ha feltételezzük a rostok orális expozícióját, és ismert a penetráció jelensége a bélfalon át, akkor tápcsatorna-, ill. hasüregi daganatokra számíthatunk. Azonban, nem mindegy, hogy ehhez valóban el kell-e érni a rostoknak a célszövetet, vagy esetleg más, lényegesen bonyolultabb, esetleg egymásra épülő (kaszkád-) mechanizmusok működnek a háttérben.

Mezoteliómát okozó rostok (pl. azbeszt) hatásmechanizmusának vizsgálatára dolgoztunk ki állatmodellt (VARGA és SZENDI, 2008). Patkányok nagy májlebenyének *peritoneum*borítékába keményszelatin-kapszulában különböző fajtájú, kémiailag tiszta, ill. *1-nitropirénnel* preparált azbesztrrostokat ültettünk be. Egyéves (krónikus) kísérleteink végén boncolás, makroszkópos és szövettani vizsgálatok történtek. Kísérleteink eredményei szerint, minthogy sem a szerpentin, sem az amfibolazbesztek nem okoztak mezoteliómát az egyéves expozíciós idő alatt, annak kialakulásában tehát nem a közvetlen fizikai kontaktust kell keresnünk a mezoteliósejtek és a rostok között, hanem egyéb, áttételesebb mechanizmusokat.

Azbesztrrostok a vezetékes ivóvízben: egy speciális expozíció

Az 1970-80-as évektől a figyelem egy kis időre a lenyelt azbesztrrostok felé fordult, mikor kiderült, hogy egyes azbeszttel szennyezett ivóvizet fogyasztó populációkban daganatincidencia-növekedés észlelhető, elsősorban Észak-Amerikában. A tumorok, melyeknek incidenciája és mortalitása – néhány tanulmányban, de *korántsem mindben* – összefüggést mutatott a vízvezetékben mérhető azbesztkoncentrációval, az *emésztőrendszer*t, a *tüdőket*, a *hashártyát (és a retroperitoneumot)*, a *pleurát*, a *prostatát*, a *veséket*, az *agyat* és a *pajzsmirigyet* érintették (IARC, 1977; CONFORTI és mtsai, 1981). Korábban már bizonyítottuk az azbesztrrostok jelenlétét az ivóvízben Magyarországon is (VARGA, 1990, 2012d).

Hazai viszonyok között azonban kizárólag az azbesztcement (AC, "eternit") csövek falából az *ivóvízbe mosódó rostok* jelenthetnek reális veszélyt. Ehhez azonban speciális kémiai körülmények kellenek (lágys és savas pH-jú víz, ún. agresszív széndioxid jelenléte). Fontos megemlíteni, hogy ezeket a csöveket elsősorban éppen olyan helyeken használják, ahol az acél vagy vascsövek esetében korróziós problémák jelentkeztek az agresszív széndioxid jelenléte miatt (VARGA, 1989).

Az ivóvízben jelenlévő azbesztrostok higiéniés jelentősége még ma sem teljesen tisztázott (VARGA, 2000; 2005), de mint ismert környezeti karcinogének, esetleges jelenlétük az ivóvízben mindenképpen figyelmet érdemel. Genotoxikus hatásuk nem bizonyított, viszont szinergens hatást fejthetnek ki a policiklusos aromás szénhidrogének, illetve az ivóvizek egyéb szerves szennyezői által kiváltott muta- és karcinogenezisben. Ennek számos módja képzelhető el, pl. a szerves anyagoknak a nagy fajlagos felület rostokon történő megkötődése és feldúsulása, a sejthártyára gyakorolt hatás, a membránon való átjutás elősegítése, vagy a vegyületek karcinogén anyagokká történő átalakításáért felelős enzimek indukciója (VARGA, 2000).

A tápcsatornába kerülő azbesztrostok az állatkísérletek szerint a vékonybél falán keresztül gyorsan penetrálnak, hamar megjelennek a nyirokban, a vérkeringésben, és sokáig kimutathatók különböző szervekben és testfolyadékokban (IARC, 1977; VARGA, 1989). Az emberi boncolások a cseplesz erős akkumulációs hajlamára hívják fel a figyelmet, a rostok tartós jelenléte pedig hashártyadaganatok kialakulásához vezethet. Az *állatkísérletek mégsem jeleznek daganatkeltő hatást* még folyamatos, nagydózisú azbesztetetés mellett sem (IARC, 1977; VARGA, 2000; 2005).

A kutatások paradoxona, hogy míg az inhalált rostok karcinogenitásban nagy szerepet tulajdonítanak a környezetből (pl. dohányfüstből) adszorbeált anyagoknak, a tápcsatornába került rostok esetében rajtunk kívül senki nem vizsgálta a felületen megkötött szerves vegyületek lehetséges hatását. Ez azért lenne elengedhetetlen, mert köztudott, hogy a kezelt ivóvizek jelentős mennyiségben tartalmaznak szerves mikroszennyező vegyületeket, melyek közül számosan biológiailag aktívnak (genotoxikusnak, mutagénnek és/vagy állatban karcinogénnek) bizonyultak (IARC, 1991; 1999; 2004; VARGA, 2012d). Az ivóvíz eredetű azbesztexpozícióval foglalkozó epidemiológiai tanulmányok azonban nem szenteltek figyelmet a szerves mikroszennyezőknek, pedig a mennyiségükben és összetételükben rejlő különbségek magyarázattal szolgálhatnának az ellentmondó végeredményekre (VARGA, 2000).

Amennyiben hasonló adszorpciós hajlam áll fenn az azbesztrostok és az egyéb vízmikroszennyezők között, mint az ismert a *policiklusos szénhidrogének* esetében (IARC, 1977), akkor az analógia kézenfekvő. Ha nem is állnak rendelkezésre az ivóvíz eredetű azbeszt és klórozási melléktermékek együttes hatását vizsgáló epidemiológiai tanulmányok, az állatkísérletekben talált kogenotoxikus hatás más – az ivóvízben jellemzőbben, nagyobb koncentrációban vagy nagyobb biológiai aktivitással jelenlévő – vegyületek esetében ugyanígy felléphet a rostkoncentráció és az adszorpciós kapacitás függvényében. E tekintetben elsődleges fontosságot kell tulajdonítanunk a pl. a humusztartalmú természetes vizek fertőtlenítésekor keletkező *klórozott furanonszármazékoknak*, melyek között van *IARC 2B kategóriás karcinogén* is (IARC, 2004). E vegyületekkel kapcsolatban éppen ezért minél előbb kísérletes bizonyítékokhoz kell jutnunk. Habár mindössze néhány tíz ng/l-es nagyságrendben vannak jelen, jelentősen járulnak hozzá a csapvizek mutagenitásához. A huminanyagokkal terhelt felszíni és főleg mélységi vízből előállított ivóvíz földrajzilag behatárolható népeiségeket

érint (pl. Finnországban, vagy az USA-ban [VARTIAINEN és mtsai, 1988; OKUN, 1992]). Magyarországon pedig a Dél-Alföld lehet érintett, mert ott a mélységi kutak huminsavas vizet szolgáltatnak, így a klórozáskor keletkezhetnek nagyobb mennyiségben furanonszármazékok is (VARGA, 2012d).

Korábban egyszerű *hplc*-vizsgálatokkal már bizonyítottuk, hogy az amfibol rostok (antofillit és krokidolit) vizes közegből is képesek a policiklusos aromás szénhidrogén modellvegyület – a benz[*a*]pirén – megkötésére (VARGA és mtsai, 1996), és bizonyítottuk az így kezelt rostok korai genotoxikus hatásait patkányok csontveléjében, gyomorszondával végzett (orális) expozíció során (VARGA és mtsai, 1996; 1996a). A kémiailag tiszta, kezeletlen UICC rostok nem voltak hatásosak. A kezelt állatok szérumából és vizeletéből viszont nem tudtunk mutagén hatást kimutatni Ames-tesztben (VARGA és mtsai, 1995; 1998). Ez pedig azt bizonyítja, hogy a rostokon szállított vegyületek áttételes hatásokon keresztül okozhatnak daganatot, mégpedig a *populációnak az arra metabolizmusa miatt érzékeny (fogékony) részében*.

Ha ma még nem is lehet közvetlen kockázatbecslést végezni a tápcsatornába került azbesztrostok daganatkeltő hatásával kapcsolatban, tekintélyes mennyiségű adat gyűlt össze mind a kísérletes kutatás, mind az epidemiológia területéről. Igaz, hogy az állatkísérletek nem bizonyították a tumorok kialakulását, az epidemiológiai vizsgálatok szerint az ivóvíz eredetű azbesztrostok fokozhatják a rákkockázatot. Napi 2 liter ivóvíz fogyasztását feltételezve Észak-Amerikában ez kb. 10 μ R. Ha kísérletes eredményeinkből kiindulva és az azbeszt környezeti ciklusát figyelembe véve az *azbesztexpozíció szupraindividuális következményeit* akarjuk számba venni, akkor a következőket kell feltételeznünk.

Miután a környezeti expozíciót okozó rostok mérete azt valószínűsíti, hogy a *fő expozíciós út az orális* (lenyelés), így a rostok a tápcsatornába kerülnek. A fenti állítás *a teljes populációt* érő környezeti (nem munkahelyi) eredetű expozícióra igaz. A belélegzett, respirábilis rostokkal ellentétben a közvetlen kontaktus a szövetek és a rostok között nem szükséges a daganatkeletkezéshez.

Ezért sokkal lényegesebb populációs toxikológiai szempontból az *azbesztrostok karrierfunkciója* (a felszínükön adszorbeált, feldúsított és elszállított anyagok). Emiatt valószínűleg *sokkal több, és különböző lokalizációjú* tumor lehet az expozíció következménye a populációban.

A környezeti azbesztexpozíció következményeinek *az alábbi részpopulációk* lehetnek fokozottan kitéve (hazai viszonyaink között):

1. Klórozási melléktermékeket tartalmazó, esetleg humuszos, AC csövekben vezetett lágy és enyhén savas pH-jú ivóvizet fogyasztók;
2. Nagy forgalmú, főközlekedési *utak mellett* élők;

3. Azbesztet tartalmazó épületek bontása és a törmelékek *lerakóhelye környékén élők*.

A nanoméretű részecskék populációs toxikológiája a szénnanocsövek példáján

Az egyenlőtlen expozíció determinánsai

Ma még a termelés dinamikus bővüléséhez képest relatíve keveset tudunk a nanotechnológia kockázatairól és esetleges késői – környezeti és toxikológiai – hatásairól. Ez a nagyfokú bizonytalanság határozza meg a kormányok, a gyártók, a civil szervezetek és a köz viszonyulását a nanotechnológia szabályozási kérdéseire. Ez épp úgy igaz a fejlett, mint a fejlődő országokra.

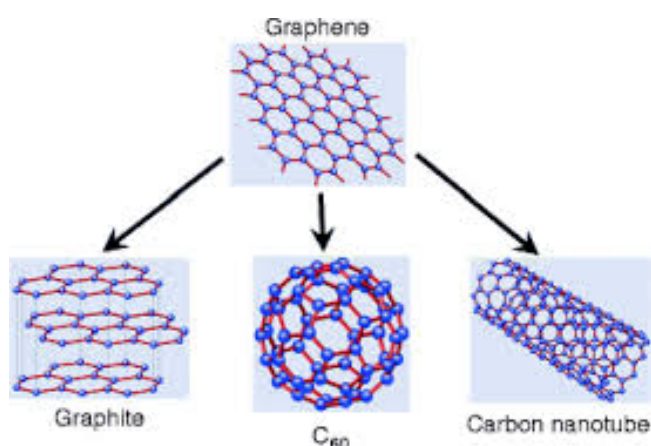
A környezet, ill. az emberi egészség hatékony védelme és a biztonságos munkavégzés a fejlődő országokban számos kedvezőtlen tényező kombinációja miatt szenved hiányt. Ez egyrészt a *szabályozás* engedékenysége, kijátszhatóságára, másrészt az *emberi tényezőre* vezethető vissza. Alulképzett alkalmazott ugyanis nem lehet tudatában a valós veszélyeknek (*szociális* tényező). Ebből is látható, hogy a nanotechnológia előnyei nem egyenlően oszlanak meg. Nemzetközi szinten a technológiai és gazdasági előnyök a fejlett országoknál jelentkeznek, míg a hátrányok leginkább a gyártásban résztvevő fejletlen vagy feltörekvő gazdaságokhoz kötődnek (SZENDI és VARGA, 2006). Itt is tetten érhető tehát a *környezeti igazságtalanság* egy példája.

A nanorészecskék toxikológiája

A környezettoxikológia jelenlegi legnagyobb kihívását jelentik a nanotechnológiai termékek és nanoméretű részecskék, mert alapvetően más toxikológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a klasszikus méretű porok.

Gyakorlatilag a toxikológia új fejezetét jelenti a nanotoxikológia (VARGA és EMBER, 2013). A mindössze 60 szénatomból álló fullerén előállítását követően nem sokkal megkezdődhetett a szénnanocsövek, egyéb fémes és nemfémes elemek és oxidjaik gyártása (SZENDI és VARGA, 2006). A nanoméretű partikulumok maximum néhány ezer molekulából vagy atomból állnak, méretük pedig legalább az egyik irányban 1 és 100 nanométer közé esik. Felszínükhöz viszonyított tömegük extrémén kicsi, azaz fajlagos felületük jelentékeny, akár 50 m²/g is lehet. Vízdékonyságuk többnyire rossz (kivéve néhány fénoxidot). A fullerének, a grafén és a belőlük származtatható szénnanocsövek (**1. ábra**) vízben kifejezetten rosszul oldódnak, viszont hetero- és homoaggregációs hajlamuk is erőteljes. Jól oldódnak ezzel szemben apoláros oldószerekben (VARGA, 2012c). A nanoméretű szilárd részecskék többféle úton is keletkezhetnek: természetes módon, célzott előállítással vagy melléktermékként. Széleskörű felhasználásuk miatt sok embert érhet

expozíció beléggzéssel, bőrön át, vagy orálisan. A nanoanyagok esetében sokszor alapvető toxikológiai adatok is hiányoznak (pl. NOAEL), ez pedig döntő jelentőségű lenne a kockázatbecslés szempontjából. Minden szervrendszer érintett a reaktív oxigénformák keletkezésében, és ez pl. szív-érrendszeri kockázatnövelő tényező. A mutagenitásra és karcinogenitásra vonatkozó adatok azonban gyakran ellentmondásosak (VARGA és EMBER, 2013). A szénnanocsövek mérettartománya és alakja pl. nagyon hasonló a bronchuskarcinómát és mezoteliómát okozó azbesztrostokéhoz, ill. azok elemi fibrillumaihoz (SZENDI és VARGA, 2006a; POLAND és mtsai, 2008). Ilyen irányú hatást azonban – nem túl meggyőző módon – csak a tanulmányok egy része mutatott ki.



1. ábra A grafénből származtatható nanostruktúrák

A grafit egyedi síkrácsát nevezzük grafénnek. A fullerén 60 szénatomból álló gömbszerű struktúra, míg a nanocső lehet egyfalú (single-walled, SWCNT), vagy állhat több, növekvő átmérőjű csőből (multi-walled, MWCNT) (<http://link.springer.com/>)

A nanotechnológia számos ígérete ellenére természetesen a vele járó kockázati tényezőket is figyelembe kell tehát venni. Fontos lenne egyre nagyobb hangsúlyt helyezni a nanotermékek környezeti és egészségügyi nyomon követésére, hogy kontrollálni tudjuk az előrehaladott technika és az ezzel járó károsító tényezők egyensúlyát. Nem tudjuk még, mivel számolhatunk, ha a talaj, a levegő és az ivóvíz szennyeződik. A szénelapú nanotermékek jelentős környezeti perzisztenciája pl. a C–C kötések nagy energiája miatt (mely nagyobb, mint a gyémánt esetében) az azbesztnél is komolyabb környezeti problémát fog okozni (SZENDI és VARGA, 2006).

A szénnanocsövek három ismert úton kerülhetnek be az állati és emberi szervezetbe: inhalációval, bőrön keresztül, és a tápcsatornán át. Veszélyt jelenthetnek a mérettartományuk miatt, ill. igen nagy *felület : tömeg* arányuk miatt is. Némelyek képesek arra, hogy bekerülve az emberi testbe lerakódjanak különböző szervekben, penetráljanak egyes sejtekbe, és gyulladásos válaszokat idézzenek elő, mint más, már ismert ultrafinom részecskék, melyekről tudjuk, hogy gyakran toxikusabbak, mint nagyobb méretű rokonaik (VARGA és EMBER, 2013; ZHANG és mtsai, 2014). Hogy melyek

lesznek a ténylegesen veszélyeztetett szubpopulációk, az a felhasználási területek függvénye lesz (gyógyszeripar, kozmetikumok, víztisztítás, élelmiszeripar, stb.).

Egyrészt már maga a mérettartomány is egy kockázati tényezőnek tekinthető, másrészt nagy felülettel rendelkeznek, melyre különböző toxikus anyagok kötődhetnek, ezáltal bekerülve az emberi szervezetbe. A fullerénekről pedig már tudjuk, hogy erősen lipofilek, ebből következően sejtmembránban dúsulnak, redox-aktívak, a keletkező reaktív oxigéngyökök lipid- és protein-peroxidációt okozhatnak (OBERDÖRSTER, 2004). Némiképp ebben is hasonlítanak az azbesztrostokra (SZENDI és VARGA, 2006a).

Szénnanocső-expozíció: környezettoxikológiai adatok

Az egereken, patkányokon végzett állatkísérletek tanúsága szerint az egyfalú szénnanocsővek belégzése idegentest-reakcióra utaló multifokális granulómák alakulnak ki (LAM és mtsai, 2004; SZENDI és VARGA, 2006a). A tüdő szénnanocső-expozíciója és az érrendszer oxidatív státusza közötti összefüggést is megvizsgálták. A szénnanocsővek tüdőexpozíciója az érrendszerben oxidatív és gyulladásos válaszokat hoz létre, mely szerepet játszhat az atherogenezisben. Az in vivo és in vitro elvégzett kísérletek azt bizonyítják, hogy a szénnanocsővek tényleges direkt és indirekt oxidatív hatással rendelkeznek, amely feltehetőleg mintegy prediszponáló tényezőként jelenik meg az atherogenezisben, mely aztán egyéb – akár letális – kardiovaszkuláris eseményekhez is vezethet (MØLLER és mtsai, 2014). Fontos populációs szintű megfigyelés, hogy a fokozott atherotrombotikus kockázatot hordozó populációk nagyobb érzékenységet mutatnak a nanorészecskék kardiovaszkuláris károsító hatásával szemben (ZHANG és mtsai, 2014).

Habár az adatok többsége a fullerénekre vonatkozik, és a nanocsővekkel kapcsolatban kevesebb genotoxikológiai és karcinogenitási adattal rendelkezünk, e végpontok vizsgálata éppen az egyes specifikus tulajdonságokból következne. Az SWCNT ultrastrukturális és morfológiai elváltozásokat, a sejt integritásának elvesztését, apoptózist és oxidatív stresszt okozott, in vitro (SHVEDOVA és mtsai, 2003). A kapott adatok az sugallják, hogy az SWCNT-expozíció dermális és pulmonális toxicitást okozhat, és az oxidatív stressz pedig az egyik legfontosabb sejtkárosító mechanizmus (ZHANG és mtsai, 2014). Ahol pedig felmerül az oxidatív stressz lehetősége, ott a genotoxicitás lehetőségét sem hagyhatjuk figyelmen kívül (SZENDI és VARGA, 2006).

Fontos, hogy a klasszikus toxikológiai paraméterek mellett genotoxicitási vizsgálatokat is végezzünk, melyek egyben a karcinogenitás szempontjából is fontosak lehetnek. Az *oxidatív mutagének elsődleges DNS-károsodásokat* okoznak (száلتörést, oxidált nukleotidokat, DNS-adduktumokat, stb.), melyek aztán a következő osztódás során mutációk keletkezéséhez vezethetnek. *Populációgenetikai* szempontból a mutáns allél megjelenése döntő lehet, ha a *mutáció ivarsejtben* történik. Szomatikus sejtben a mutációk daganatkeletkezéshez vezethetnek. Ha azonban ez *reproduktív korban* történik, az egyén utódnemző képességét is – több módon – befolyásolhatja, vagyis szintén

populációbiológiai jelentőségnek kell tekintenünk (VARGA, 2007a; 2013c; ZHANG és mtsai, 2014).

A szénnanocsövek potenciális genotoxicitása, mutagenitása és karcinogenitása

A nanopartikulumok genotoxicitása és ebből eredő karcinogenitásának egyik útja az ATP-szintézis gátlása, a másik az oxidatív stressz. Így a nanocsövek vagy DNS-szerkezeti/funkcionális eltéréseket hozhatnak létre, vagy a DNS-reparációban okoznak fennakadást (ZHANG és mtsai, 2014).

A genotoxicitási vizsgálatok első lépése jelen esetben is a *Salmonella*/Ames-teszt volt (SZENDI és VARGA, 2006a; 2008). A nem-konvencionális minták miatt a teszt több változatát is alkalmaztuk (klasszikus lemezinkorporációs, előinkubációs, ill. in vivo vizeletmutagenitás). A két in vitro rendszerben egyértelmű negatív eredményeket kaptunk. Az orálisan kezelt patkányok vizelete sem mutatott mutagenitást a vizsgált körülmények egyikében sem. Mindez igaz volt az SW és az MW típusú szénnanocsövekre is.

Miután a bakteriális tesztben a vizsgálati anyagaink nem bizonyultak mutagénnek, emberi sejteken folytattuk a kutatást. In vitro citogenetikai vizsgálatokat: mikronukleusz-tesztet (MN) és testvérkromatid-kicserélődési (SCE-) analízist végeztünk limfocitákon. Mivel a mikronukleuszok kromoszómális törtségékből vagy számfölötti kromoszómától származhatnak, negatív eredményeink alapján *klasztogén* és *aneugén* hatás sem igazolható a vizsgált magas (1 mg/ml) CNT koncentrációknál. Az MN-teszt ugyan negatív eredménnyel zárult mindkét nanocsőtípusnál, azonban az SWCNT-kezelés határozott mitózisgátlással járt, amely jól definiálható *markáns citotoxikus* hatás. Ugyanezt a hatást az SCE-analízis során is észleltük, ugyanis az osztódási kinetika vizsgálata M1 irányú eltolódást jelzett, mely olyan fokú volt, hogy az SCE-analízist lehetetlenné tette. Ehhez ugyanis M2, azaz második metafázisban lévő osztódó sejtek kellenek. Az 1 mg/ml MWCNT-vel (mely nem mutatott citotoxicitást) végzett SCE-analízis pedig negatív eredménnyel zárult.

Igen fontos végpont lehet a karcinogenitás, nevezetesen a mezotelióma-indukció, minthogy a szénnanocsövek az azbesztrostokhoz alakban és méretben is hasonlítanak. Ma még csak annyit mondhatunk, hogy a CNT-expozíció *biztosan* kapcsolatban van a *tüdőfibrozissal* és *feltehetőleg az emelkedett rákkockázattal* (MØLLER és mtsai, 2014). Ez az emelkedett daganatkockázat azonban nem feltétlenül mezoteliómák létrejöttéből adódik. Sajnos az irodalomban fellelhető kísérletek a legellentmondásosabb eredményekre vezettek (ZHANG és mtsai, 2014). POLAND és mtsai (2008) 7-napos hasúri expozíciót követően, egerekben kialakuló granulómákat a mezotelióma korai biomarkerének tekintik, holott az emberi léptékben 30-40 év is kell a tumor megjelenéséhez. Másrészt a granulóma egyáltalán nem tekinthető a mezotelióma specifikus előjelének, számos por és xenobiotikum képes kiváltani. Csak azért, mert a

granulómákat az azbesztrostok is kiváltják, nem vádolhatjuk a szénnanocsöveket is azbeszttel megegyező patológiával (VARGA, 2012c). De az olyan kezelésekkkel sem tudunk mit kezdeni környezettoxikológiai szempontból, ahol *p53*-génkiütött egerekben intraperitoneálisan MWCNT-vel indukáltak mezoteliómát (TAKAGI és mtsai, 2008). Ugyanis a *p53* inaktivációja az azbesztrostok karcinogenitálásában kulcslépés, így szerepük nem is kerülhető meg az *in vivo* kísérletek során sem. SAKAMOTO és mtsainak (2009) eredménye is meglepő, akik – beszámolójuk szerint – herezacskóba egyszer injektált (extrém méretű: 100 x 100-20 000 nm) MWCNT-vel 85,7%-ban (!) váltottak ki mezoteliómát F344 patkányokban, míg ugyanez krokidollal nem sikerült.

Ismert, hogy minél vékonyabbak és hosszabbak az *i.p.* adott MWCNT-k, annál erősebb az azbeszt által indukálthoz hasonló gyulladásos reakció (POLAND és mtsai, 2008). Minthogy a szénnanocsöveknél nincsenek olyan standardok, mint az azbeszteknél a UICC minták, így ez erősen befolyásolja az eredmények összehasonlíthatóságát.

Az irodalomban közölt tanulmányok számos hibáját saját, az azbeszteknél már ismertetett peritoneum-kontaktexpozíciós modellünk alkalmazásával kívántuk kiküszöbölni (VARGA és SZENDI, 2010). F344 patkányokban a peritoneumból képzett zsebbe ebben az esetben SW- ill. MWCNT-t tartalmazó zselatinkapszulákat ültettünk, illetve 1-NP-vel előkezelt nanocsöveket is hasonlóan vizsgáltunk meg. 12-hónapos krónikus kísérletünkben azt állapítottuk meg, hogy sem a kémiai tisztaság, sem pedig az 1-NP-vel előkezelt nanocsövek nem okoztak ilyen nagy dózisban, a peritoneum mezoteliómájával közvetlen, hosszú idejű kontaktus során sem mezoteliómát. Ezeknél az állatoknál az egyéves expozíció ekvivalens az embernél 35-40 évvel, amely időtartam az aránylag igen hosszú latenciaidő után kialakuló mezoteliómának is elegendő lenne.

Minthogy az *egészen extrém* vizsgálati körülmények között született eredmények az emberi expozíciók szempontjából *irrelevánsak*, lényeges tisztázni, hogy a lehetséges hatásmechanizmusok tanulmányozása mellett milyen tényleges expozíciós utakat érdemes figyelembe venni. A szénnanocsövek felületi töltésükből fakadó aggregációs hajlama miatt valószínűleg nanométeres nagyságrendjük ellenére a *nanocsövek is, miként az azbesztrostok, végül a tápcsatornába kerülnek*, belégzés után is. A nanocsövek egy része ekkor változatlan formában ürül a széklettel, mások az vékonybél epiteliájával között átjutva eléri a keringést (ZHANG és mtsai, 2014). Még feltáratlan, hogy jelenlétük hogyan befolyásolja a bél immunvédelmi képességét, ill. a mikrobiótát. A bél mikrobiotájának – mely igen változatos geográfai, életkor, és táplálkozási szokások szerint is – igen fontos immun- ill. biotranszformációs "szerv", ezért ennek bármilyen megváltozása komoly megbetegedésekhez vezethet (YATSUNENKO és mtsai, 2012). Hosszan tartó expozíció vagy sérült bőr esetén a CNT-k perkután is bejuthatnak a vérkeringésbe. A vese glomerulusain is átjuthatnak a túszerű nanostruktúrák, így a vizeletből is kimutathatók (ZHANG és mtsai 2014).

Az orális expozíciót modelleztük következő állatkísérletünkben. Patkányok három különböző – vad típusú – törzséből származó csoportjait (Long-Evans, F344,

Wistar) gyomorszondán keresztül, szénnanocsövekkel kezeltünk. Genotoxikológiai végpontként perifériás limfocitákból sejtszintű *mikrogél-elektroforézissel (üstökös-assay)* az egy- és kétszálas töréseket, mint elsődleges DNS-károsodást vizsgáltuk. Eredményeink egyértelműen a genetikailag eltérő patkánytörzsek eltérő reakcióját mutatják a limfociták oxidatív károsodása (egyszálas és kétszálas DNS törések) szintjén. Korábban bizonyítottuk, hogy a patkánytörzsek között pl. az indukált ROS-termelésben különbségek vannak, úgy a velük szembeni védekezésben (pl. szuperoxid-dizmutáz emelkedett aktivitása) is lehetnek ilyenek (SZÚCS és mtsai, 2004). Ez pedig már jelentősen befolyásolhatja az állatok érzékenységét a szénnanocsövek indirekt genotoxikus hatásaira. Ennek *humán relevanciája* is lehet, nevezetesen *az eltérő genetikai összetételű populációk fokozott vagy éppen csökkent sérülékenysége a környezeti nanorészecske-expozícióval szemben*. Ennek hátterében enzimaktivitásbeli különbség, vagy eltérő DNS-reparációs kapacitás, de akár a bélfal eltérő áteresztőképessége is lehet.

Kísérletünk nyivánvalóvá tette, hogy a nanocsövek orális expozíciót követően a bélből bekerülhetnek a keringésbe, vagy legalábbis gyomor–bélrendszerben jelenlévő anyag áttételesen hat a vér alakos elemeire. 24 órán belül már – megfelelően érzékeny módszerrel – hatásuk kimutatható a DNS-száltörések szintjén.

Környezet- és populációs toxikológiai megfontolások a nanocsövek esetében

Minél inertebb biológiailag egy nanoméretű részecske, annál biztonságosabbnak tekinthető populációs toxikológiai szempontból. A magas *antioxidáns és DNS-reparációs kapacitással* rendelkező populációk toleránsabbak a nanotoxicitással szemben. Ezek döntően a *fiziológiai állapottól*, ill. a *genetikai háttértől* függnék. A *szociális tényezők* viszont jelentős szerepet kapnak a fiziológiai állapot szintjének meghatározásában. Az oxidatív károsodás mérésével (oxidált DNS, -lipidek) biomarkerekhez juthatunk az oxidatív stresszt okozó anyagokkal exponált populációkban (légszennyezők, lenyelt rostok, nanotermékek). Bőrirritációt írtak le gyulladásos reakción és ROS-felszabaduláson keresztül mindkét szénnanocső-alaptípus esetében (ZHANG és mtsai, 2014), így *emberi bőrön* nanocsövet tartalmazó termékek használata is erősen megfontolandó.

Mindezt összegezve mely részpopulációkat érhet nagyobb expozíció és melyek lehetnek erre fokozottan érzékenyek?

- A nanotechnológiai *termékek gyártói* belélegezve, ill. bőrön át exponálódhatnak. Megfelelő védőruházattal ez kiküszöbölhető, azonban ennek használata erősen függ a munkások percepciójától, értelmi szintjétől (iskolázottság = *szociális tényező!*). Végző soron valószínűleg elkerülhetetlen a szénnanocsövek belégzése, amely a légutakban az aggregáció miatt olyan méretűvé válik, melynek nagy része azután a csillóshám segítségével a garatba, majd a tápcsatornába kerül. Mindez függ a védőruházat használatától.

- A bőr expozíciója esetén a sérült, erodálódott bőrűek dermális abszorpciója megnő, így a *dermális toxicitásra* is megnő az esély.
- Az abnormális, sérülékeny vagy megbomlott egyensúlyú *bélflórával* (mikrobiótával) rendelkezők tápcsatornájából megnő a nanostruktúrák keringésbe jutásának esélye. A bélflóra mikroba-összetételének életkori, táplálkozási és földrajzi különbségei ismertek, laboratóriumi vizsgálatok alkalmazásával kiválaszthatók a fokozott kockázatú populációk. (Az előnyös mikrobiom ma már akár visszaállítható.)
- Az állatkísérletek szerint a genetikai háttér is nagyban befolyásolja a nanocsövek vérkeringésbe jutását, ill. a vizelettel történő ürítést. Emberi populációkban még várat magára (a GST-polimorfizmusokon kívül) az expozícióra *hátrányosan reagáló egyéb genotípusok* azonosítása. Az oxidatív DNS-károsodások reparációjának csökkent szintjét hordozó genetikai polimorfizmusok minden bizonnyal ilyenek lehetnek.
- Bizonyos táplálkozási szokások (antioxidánsok bevitele) nagyban befolyásolják az oxidatív károsodások létrejöttét. A táplálkozás minősége *gazdasági-szociális* tényező. A gazdaságilag leszakadó társadalmi csoportok "minőségi éhezése" csökkent antioxidáns-bevitellel is együtt jár.

Nem indokolt tehát a nanotoxikológiai kutatásoknak az a főcsapása, mely szerint a belégzett és tüdőbe jutó nanorészecskék jelentenék a legfőbb expozíciót. Pedig a szénnanocsövek kutatása ma elsősorban az inhaláció hatásaival foglalkozik, mely tkp. az *azbesztkutatás dogmáinak továbbélését* jelenti. Így nem is meglepő, hogy elsődleges fontosságot tulajdonítanak a nanocsövek hosszúságának, és ezt a CNT-k kockázatának megállapításához is kizárólagosan akarják alkalmazni. Azonban a nanocsövek új felhasználási területe pl. a védőoltások hatékonyságának növelése, mely parenterális expozíciót jelent, ráadásul elsősorban gyermekek körében (BOYLES és mtsai, 2014). Gyermekek expozíciója esetén pedig egy újabb 10-es bizonytalansági tényezőt kellene alkalmazni, vagyis 10-ed részére kell az eredetileg kalkulált egészségügyi határértéket csökkenteni (VARGA, 2002). A mai napig rajtunk kívül igen kevesen tanulmányozták a gyomor-bélrendszeri abszorpció hatásait. Pedig a 200 m²-es felületű nyálkahártya jelentős felszívódási esélyt jelent, tekintve, hogy a nanorészecskék jelen vannak az élelmiszerben (adalékként, vagy szennyezésként a csomagolóanyagokból, konyhai eszközökből), vízszennyezőként, gyógyszerekben, fogászati implantátumokban, stb. (BUSSY és KOSTARELOS, 2013).

Konklúzióként azt is kijelenthetjük, hogy a szilárdrészecske- (partikulum-) expozíciók populációs hatásainak kísérletes vizsgálatánál kizárólag *a valós emberi expozíciós helyzeteket* kell figyelembe vennünk. Emellett a kapott eredmények etikus kezelése igen fontos. POLAND és mtsai már említett 2008-as, mindössze néhány napos vizsgálatuk eredményeit egy médiakampányra használták fel, mely mezoteliómák előidézésével vádolta meg a szénnanocsöveket (VARGA, 2012c). Ez az állítás viszont a mai napig sem tekinthető bizonyítottnak.

Geológiai eredetű vizek, mint környezeti expozíciók

A következő fejezetben ásvány- és termálvizek (gyógyvizek) fogyasztása, ill. használata (fürdés) által közvetített toxikus expozíciókat vizsgálunk populációs szempontból.

Lehetséges toxikus expozíciók palackozott (ásvány-) vizek fogyasztásakor

A palackozott vizek populációs toxikológiai jelentősége abban áll, hogy ma már – feltételezésünk szerint, mert szociológiai kutatások nem állnak rendelkezésre – a legszegényebbek kivételével a népesség szinte minden rétege ezeket fogyasztja ivás céljából, nem pedig a csapvizet. Ez a tény pedig a víztoxikológiában is paradigmaváltást követel. Elterjedt, de téves nézet, hogy a palackozott vizek (Közép-Európában ez döntő többségében természetes ásványvizet jelent), biztonságosabbak és egészségesebbek a csapvíznél. A klór és egyéb fertőtlenítőszeresek melléktermékképzése – az ivóvízkezelés során, ill. a hálózatban – jól ismert (IARC, 1991; 1999; 2004). A palackozott vizek esetében azonban hetekig-hónapok telhetnek el palackozásuk és elfogyasztásuk között. Ez alatt a különböző (kedvezőtlen, vagy akár extrém) tárolási körülmények jelentősen ronthatják a víz minőségét. Mikrobiológiai szempontból pedig – tekintve, hogy tartós fertőtlenítő hatású szer (pl. klór) alkalmazása a palackozott vizek esetében tilos (65/2004; 59/2006 RENDELETEK) – a palackozott víz *ab ovo* nem lehet jobb minőségű a korrekt módon fertőtlenített csapvíznél.

Az ásványvizek fogyasztásának ma konjunktúráját éljük. Magyarországon az 1970-es évek jelentéktelen ásványvíz-fogyasztását feltornászta a németországi-ausztiai 110 l/fő/év-es szintre. A statisztikák azonban *jelentősen torzíthatják a tényeket*: a népességen belüli megoszlásban nagy különbségek lehetnek, nevezetesen nyugaton a megoszlás feltehetően lényegesen homogénebb. A hazai szélsőséges SES-különbségek miatt ugyanis (a TÁRKI adatai szerint) *a fogyasztásukban depriváltak aránya 37%*. Valószínűsíthető, hogy ezek a háztartások ivóvízként *a sokkal olcsóbb csapvizet* fogyasztják, vagy még azt sem tudják megfizetni, és így nem biztonságos *kutak vizét* isszák. (Magyarországon 1 millió ember mélyszegénységben él, akik a közüzemi díjakat sem képesek fizetni!) Következésképp, a többiek viszont ásványvízből *a statisztikai átlagnál jóval többet* fogyaszthatnak.

A toxikológiai szempontból orális expozíciót (és gyomor–bélrendszeri abszorpciót) jelentő ásványvizekre is igaz lehet az, ami termálvizekre, hogy a szervesanyag-frakció jelenléte nagyban befolyásolhatja az oldódási, ill. felszívódási viszonyokat (VARGA, 2014). Erre vonatkozóan igen kevés adat áll rendelkezésre. Fontos azonban megemlíteni, hogy legalább annyi káros (toxikus) mikroszennyező szerves anyag található az ásványvizekben, mint a vezetékes csapvízben (VARGA, 2012d). Míg az utóbbiaknál a klórozási

melléktermékek jelenléte aggályos, az ásványvizek esetében a mélységben – természetes szintézissel – keletkező és így autochtonnak tekinthető vegyületek (pl. az aromás, ún. BTEX-ek: benzol, toluol, etilbenzol és xilol) említendők (PAGE és mtsai, 1993).

Egy másik megfontolandó veszély a vizek palackozásánál lép fel. A különböző színű és méretű *PET (polietilén-tereftalát)* palackok szinte teljesen kiszorították a nemzetközi és a hazai piacról is elődeiket, az üveges vizeket, számos előnyük miatt. Kémiaileg ellenálló, nem vízáteresztők, könnyek, vékonyak, mégis ütésálló, színtelenek, átlátszóak, de könnyen színezhetők és újrahasznosíthatók is (CERETTI és mtsai, 2010). Az ásványvízfogyasztás nagymérték emelkedése magával vonta a műanyagpalackok gyártásának növekedését is: 2005-ben az összes palackozott ásványvíz mennyisége Magyarországon 700 millió palack volt, ez a szám már 890 millióra emelkedett 2009-ig. (KISS és mtsai, 2009).

A forrásnál fogyasztott vizek hatása egyébként is jelentősen eltérhet sok tekintetben a palackozott, tárolt víztől, pl. anyagok oldódhatnak be a palackokból (VARGA, 2012d). A hatályos hazai jogszabályok szerint megengedett ózonos oxidációval kezelt palackos vizekben pedig aldehidek és ketonok képződhetnek szerves prekursorokból (VARGA, 1991; 65/2004; 59/2006 RENDELETEK).

A gyártás során használt, illetve a palackból lebomló anyagok bármelyike át- vagy beoldódhat az ásványvízbe, ezáltal a vizek potenciálisan egészségkárosítóak. Egyik lehetséges szennyezőanyag a *formaldehid* (WEGELIN és mtsai, 2001; NAWROCKI és mtsai, 2002; MUTSUGA és mtsai, 2006). Az IARC a formaldehidet genotoxikusnak, és 1. kategóriájú – azaz bizonyítottan – *humán karcinogénnek* nyilvánította (IARC 2006). A káros termékek közé tartozhat az *acetaldehid* is (NAWROCKI és mtsai, 2002), amely az IARC szerint *2B osztályú karcinogén* (IARC, 1999), valamint ismert *teratogenitása* is (LAMBERT és HE, 1988).

Az irodalom szerint a PET-palackokból adalékanyagok oldódhatnak a vízbe, például *ftálsav-észterek* (MONTUORI és mtsai, 2008), amelyeket a palack tulajdonságainak (rugalmasság, hajlíthatóság) javítására használnak. Több ftalát toxikus hatását bizonyították állatkísérletesen: here- és májkárosítók, májrákot okozhatnak patkányokban, ezen kívül *teratogének* lehetnek (CERETTI és mtsai, 2010). Emberekre vonatkozóan felvetették a ftalátok *endokrindiszruptor* szerepét (WAGNER és OEHLMANN, 2011). de hasonló hatású lehet az *antimonszennyezettség*, vagy a polikarbonátban tárolt vizek BPA- (*biszfenol-A*) tartalma is (BACH és mtsai, 2011). Nővéreknél (SUN és mtsai, 2014) azt találták, hogy a BPA- és a ftalátexpozíció összefügghet a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának kockázatával, de csak a középkorú nők kohorszában. A különbséget a hormonális státusz magyarázhatja, de a magasabb értékek kormegoszlása a részpopulációk különböző belső dózisain keresztül eltérő kockázatokat jelez.

Populációk eltérő érzékenysége a beoldódó anyagokra

CALAFAT és mtsai (2008) az Egyesült Államok népességében vizsgálták a *biszfenol-A*-expozíciót. Ez a vegyület, mely a műanyag csomagolóanyagokból, tárolóedényekből, bevonatokból, palackokból oldódik ki, nagy dózisban ösztrogénhatásúnak bizonyult kísérleti állatokban. A LOAEL értékeknél kisebb dózisokban pedig csökkent spermiumtermelést, nagyobb prosztataterfogatot, fejlődési rendellenességet, stb. okozott. Az eredmények azt sugallják, hogy jelentős különbségek vannak társadalmi és etnikai csoportok között a biszfenol-A-expozíciókban vagy az annak hatására kialakuló, és biológiailag monitorozható *belső dózisokban*. A *nembeli* különbségek a különböző mértékű expozícióból, de toxikokinetikai eltérésekből is fakadhatnak.

A jövedelemkülönbségek hatásai is az expozíciókülönbségekkel hozhatók összefüggésbe, az etnikumoknál és az életkori eltéréseknél toxikokinetikai tényezők ill. gyermekeknél a testsúlyukhoz képest nagyobb relatív expozíció játszhat szerepet (CALAFAT és mtsai, 2009). Mindez szintén jó példája az egyes részpopulációkat érő expozíciók jelentős különbségének, vagy az expozíciókra adott jelentősen eltérő válaszoknak.

A hazai vizek fogyasztásának toxikológiai kockázata

Eltekintve egy magyar kutatócsoport analitikai méréseitől, nincs tudomásunk hazai palackozott ásványvizek toxikológiai vizsgálatáról (KERESZTES és mtsai, 2008; 2013). Ezért az ásványvízfogyasztás populációs jelentőségére tekintettel kísérletsorozatot indítottunk, hogy információkat nyerjünk a hazai helyzetről. A Magyarországon palackozott ásványvizek ugyanis jelentősen különböznek az európai piac vezető márkáitól, mivel döntő többségük összásványianyag-tartalma meghaladja az 500 mg/l-t, sőt a leginkább kedvelteké az 1000 mg/l-t is. Az európai piac az ún. *oligominerális* vizeket preferálja, melyek 50-500 mg/l közötti sótartalommal jellemezhetők.

Kísérleteinkben csak hazai ásványvizeket vizsgáltunk. *GC-technikával* követtük a palack anyagából kioldott ftalátvegyületek fajtáit és mennyiségeit, valamint *Salmonella/Ames-tesztben* vizsgáltuk a töményített víz esetleges genotoxicitását a palackok különböző tárolási paraméterei mellett: *fényben, sötétben, szobahőn és 37°C-on* (VARGA, 2012d). A különböző körülmények vizsgálata azért fontos, mert a PET-palackok degradációjának mértéke változhat a környezeti paraméterekkel, ennek köszönhetően a nem megfelelően tárolt ásványvizek fokozott kockázatot jelenthetnek az egészségre. A követéses vizsgálat során a kezdeti 0. napos, frissen palackozott vizeket használtuk, önkontrollos kísérletben. Ugyanannak a márkának több esetben rendelkezésre állt a széndioxid-mentes és a különböző fokban széndioxiddal dúsított verziója is, valamint egyeseknél az üvegbe és PET-palackba töltött vizekkel is külön tudtunk dolgozni. Ezek mellett lehetőségünk nyílt ballonos vizet is vizsgálni. Ez utóbbi azért fontos, mert a ivóvíz-automaták terjedésével (iskolák, hivatalok, egyéb középületek) egyre nagyobb lesz az exponáltak száma is. Eredményeink szerint számos minta a tárolási idő és

mód függvényében (főleg 1 hónap után) jelentős mennyiségű, háromféle ftalátot tartalmazott ill. mutagenitást mutatott. Mivel azonban a vizek 1000x-es koncentrátumából indultunk ki a kimutható hatás elérése miatt, így a valós, mindennapos expozíciót jóval meghaladó koncentrációkat kellett alkalmaznunk. Mindazonáltal, tekintve, hogy a genotoxikus hatásoknak nincs küszöbdózisuk (sztochasztikus dózis–hatás-görbe!), egy ilyen általános, *nagyméretű populációt érintő expozíció* mindenképp figyelmet érdemel.

Régről ismert környezetszennyező anyagok, mint pl. DDT, a poliklórozott bifenilek, a policiklusos aromás szénhidrogének stb. feltételezetten ösztrogénszerű hatással is rendelkeznek (*endokrin-disruptorok*). Felmerült pl. a PET-palackoknál tárgyalt *ftalátok* kapcsán az összefüggés az anogenitális fejlődési rendellenességekkel (SWAN és mtsai, 2005), az obezitással, illetve az inzulinrezisztenciával (GRÜN és BLUMBERG, 2009), és a csökkent tesztoszteronszinttel (PAN és mtsai, 2006). HAUSER és CALAFAT (2005) felveti a kapcsolatot a sperma minőségromlása, az emlőfejlődési zavar és a *ftálsavészter-expozíció* között. Ezeket a hatásokat azonban nemcsak a ftalátok okozhatják: oka lehet *antimonnal* való szennyezettség, vagy a vizek *biszfénol-A*- tartalma is (BACH és mtsai, 2012).

A nemi szerepek esetleges változása, a szexuális aktivitás csökkenése vagy a megtermékenyítő- és fogamzóképeség drasztikus hanyatlása pedig *populációbiológiai* probléma. Jelentősen befolyásolja az *utódgenerációk egyedszámát és nemi megoszlását* is. Különösen igaz ez a természetes élőlénypopulációktól nagyban eltérő, *társadalmasodott emberi népességben*.

Fürdésre, rekreációra és balneoterápiára használt vizek populációs toxikológiája: balneotoxikológia és balneoprevenció

A *balneológiai prevenció (balneoprevenció)* viszonylag új fogalomnak tekinthető a szakirodalomban (VARGA, 2006a; 2007c). Ez a diszciplína két eltérő kutatási irányt foglal magába. Egyrészt a balneoterápia *különböző betegségekkel szembeni profilaktikus* hatásának vizsgálatát jelenti, mely elsősorban (kísérletes) epidemiológiai módszerekkel kutatható (VARGA és SZUETTA, 2008; VARGA, 2012). Ehhez a ponthoz sorolható még az ásványvizet fogyasztó populációk epidemiológiai vizsgálata is.

A balneoprevenció másrészt – és szempontunkból most ez a fontosabb – a gyógyvizek és gyógyiszapok kémiai (elsősorban szerves) anyagainak *toxikológiai* jellegű kutatását is jelenti, mely anyagok között geokémiai okokból mutagén, karcinogén vagy egyéb specifikus toxicitással rendelkező vegyületek lehetnek (VARGA, 2012b). Ez utóbbi kutatási irány csak nagyfelbontású analitikai műszerekkel, valamint *in vitro* és *in vivo* biológiai tesztekkel művelhető. Ennek az irányzatnak éppen az a célja, hogy a gyógyvizek és peloidok felhasználásának kockázatát csökkentse, ha valamely összetevőjükéről bebizonyosodik, hogy toxikus.

Nem csak a gyógyvizek hatékonyságának tényezőiről, de toxikológiájukról sem tudunk sokat. A *balneotoxikológia* végső célja lenne az esetleges toxikus tulajdonságok valamint a vizek, iszapok egyes alkotói közötti összefüggés kimutatása. A legfontosabb haszon lehet a gyógyvíz, ásványvíz és gyógyiszapkincsünk ártalmatlanságáról vagy éppen specifikus toxikus hatásairól nyert alapvető és eddig teljesen hiányzó információk sokasága (VARGA, 2011a; 2012a). Ezek segítik a használatból fakadó kockázat, ill. várható haszon elemzését, mind prevenciós, mind terápiás szempontból. Ilyen jellegű vizsgálatokat a nemzetközi irodalomból nem ismerünk. A pontos minőségi és mennyiségi kémiai analízis (beleértve a szerves anyagokét) képezi e vizsgálatok alfáját és ómegáját. Erre épül a toxikológiai vizsgálatok speciális szempontok szerint válogatott rendszere.

Az expozíció fajtái és az exponált csoportok

Fürdőzés és a balneoterápia során az orálistól eltérő felvételi utakon jöhet létre a vizek, iszapok anyagainak felszívódása. A szerves ionok jelentős mérték (terápiás hatású) felszívódása nem bizonyított, néhány gáznemű alkotó kivételével (VARGA, 2014). A szerves anyagokról pedig még igen kevés adat áll rendelkezésre (VARGA, 2012; 2012d). A leginkább frekvenciált felvételi módnak az *inhaláció* (illékony vegyületek esetében) és a *dermális abszorpció* tekinthető (McKONE, 1987; JO és mtsai, 1990; 1990a). A dermális expozíció természetesen a vízben töltött idő függvénye, míg az inhaláció függ a víz- és léghőmérséklettől, a respiráció erősségétől (mozgás intenzitása), a víz turbulenciájától, a légtér szellőzésétől, stb.

Biológiai minták, pl. fürdővendégek vizeletének mutagenitás-vizsgálata a különböző vizekkel végzett fürdőkúra egészségi, higiénés-toxikológiai hatásainak vizsgálatára is igen fontos adatokat szolgáltatna, hiszen a vendégek többirányú (inhalációs, dermális, néha orális) és komplex expozíciója a fürdővíz nem csak illékony anyagaival, csak így lenne vizsgálható egzakt módon (VARGA, 2012d). Ilyen adatokat eddig még nem jelentek meg az irodalomban. A termálvizek esetében azt sem tudjuk pontosan, milyen szerves anyagokkal számolhatunk, de azok inhalációja és dermális expozíciója a fürdőzők/úszók esetében jelentős lehet. Ennek nagyságrendje az úszás gyakoriságának (fizikai aktivitás), a beltérben töltött időtartamnak, a légzési volumennek és -frekvenciának a függvénye.

A víz hőfoka nagyban hozzájárult a hatásokhoz, vagyis a termálvíz illékony anyagainak párolgásához. Ennek is betudható az a tény, hogy kb. 99 % az inhaláció és a dermális expozíció hozzájárulása az összes egészségi kockázathoz (HASSANIEN és mtsai, 1999)

A gyógyhatású vizek hazai (és Kárpát-medencei) sűrű előfordulása kiaknázandó kincs a profilaxis szempontjából. A hatékony prevencióhoz azonban az kellene, hogy pontosan a *magas kockázatú* csoportok eljuthassanak a gyógyfürdőkbe. Bizonyos, hogy morbiditásban és mortalitásban, valamint várható élettartamban is mérhető hatást tapasztalnánk. A fürdők hozzáférését a betegek számára az OEP adataiból tudhatjuk.

Az expozíció becslése

A prevenciós célú alkalmazás a társadalombiztosítás által nem támogatott tevékenység Magyarországon. Sőt ma már a gyógyfürdők terápiás célú igénybevétele is csak korlátozottan támogatott, néhány alkalomra érvényes és bizonyos önrész megfizetését igényli. Ez pontosan a leginkább rászorultak esetében okozza a legnagyobb nehézséget. A terápiás célú használat mellett jelentős a közép- és tehetősebb rétegek wellness célú fürdőhasználat is. Ez utóbbiról nincs adatunk, de a támogatott *gyógymedencés kezelések éves 3 millió körüli száma* önmagában *napi 8 ezres* betegszámot jelent Magyarország gyógyfürdőiben. Durva becsléssel így *évente 1,5-2 százezer* pácienszt foglalhat magába az a főleg mozgásszervi betegségekben szenvedő részpopuláció, mely exponálódik a gyógy- és termálvizek számos szerves anyagával a korábban említett expozíciós utakon keresztül.

Az expozíció mértékét jelen esetben a termálvízből felvehető anyagok koncentrációjának és az expozícióban töltött időnek a szorzata adja meg (VARGA, 2007a, c; 2012b). Ez pontosan sajnos nem számolható. A páciensek 15-30 alkalommal használhatják támogatással évente a gyógyfürdőt, alkalmanként *minimálisan* 30 percig kell vízben lenniük. Ennél azonban valószínűleg jóval hosszabb ideig fürdőznek, ill. a medence partján tartózkodva (főleg fedett fürdőknél) inhaláció útján folyamatosan tovább exponálódnak. Az egyéb gyógyvizes kezelések (pl. tangenter, vízi torna, súlyfürdő, stb.) még további expozíciót jelentenek.

A gyógyiszapkezelések a helyben rendelkezésre álló gyógyvízzel előkezelt iszappal történő – egésztest-, részleges vagy lokális – kezelést (pakolást, göngyölést) jelentik. Magyarországon évi 500 ezret meghaladó kezelés zajlik. Egy beteg 15 vagy 30 ízben kaphat 20-30 perces kezelést évente, vagyis 17-33 ezres lehet az exponált részpopuláció mérete.

Balneotoxikológiai vizsgálmódszerek

A toxikológiai vizsgálmódszerek közül legegyszerűbbek, de stratégiai szempontból talán legfontosabbak az ökotoxicitás-vizsgálatok. Ezek előnye, hogy a környezeti mátrix (gyógyvíz, iszap) közvetlenül vizsgálható az egyszerű élő rendszerekben (csíranövényteszt, *Eisenia* teszt). A közvetlen vizsgálat abszolút előnye, hogy a mintákat nem kell bonyolult extrakciós eljárásoknak kitenni, melyek során megváltozhatnak, elveszhetnek a hatásért felelős anyagok. Hátrányuk viszont, hogy alacsonyabbrendű organizmusokat használhatunk, így az emlőstoxicitási vizsgálatokhoz képest csak limitált és indirekt információt kaphatunk a valós emberi kockázatról (GERENCSÉR és VARGA, 2008; 2008a).

A baktériumokon végzett mutagenitási teszt (Ames-teszt) gyakran alkalmazott módszer környezeti minták esetében is. Vízből töményítés, iszap esetében különböző oldószeres kivonás szükséges. Ezek a módszerek pedig óhatatlanul veszteséggel, esetleg mtermékképzéssel járnak együtt. Az Ames-teszt előnye azonban nagy érzékenysége, szelektivitása és specifitása. Közvetetten nem csak a mutagén, de egyéb genotoxikus, sőt

karcinogén hatások kimutatására is alkalmas. A különböző előállított frakciók és a felhasználható legkülönbözőbb típusú toxicitásra érzékeny törzsek kombinálásával rejtett hatások is kimutathatók.

A gyógyvizek és peloidok (gyógyiszapok) kivonataival kezelt laboratóriumi kisemlősökön számos toxicitási és genotoxicitási végpontot vizsgálhatunk. A *modern analitika és toxikológia módszertanával*, kitartó munkával feltérképezhető lenne hazai vizeink és iszapjaink ártalmatlansága vagy hatékonyságáért felelős összetevőinek mibenléte. Kevés ország rendelkezik még ma is a hazaiakhoz mérhető lehetőségekkel a gyógyvizek és egyéb természetes gyógytényezők terén. A balneoprevenció kedvező lehetőségeit tehát a magyar lakosság legszélesebb köre számára hozzáférhetővé kell tenni ahhoz, hogy *valóban populációs szintű haszon* legyen mérhető. Ennek érdekében kezdtük el a hazai termál- és gyógyvizek balneoprevenciós célú kutatását is, mind populációs toxikológiai szemlélettel, analitikai és kísérletes toxikológiai módszerekkel. Ezek eddigi eredményeit ismertetjük a következő fejezetekben.

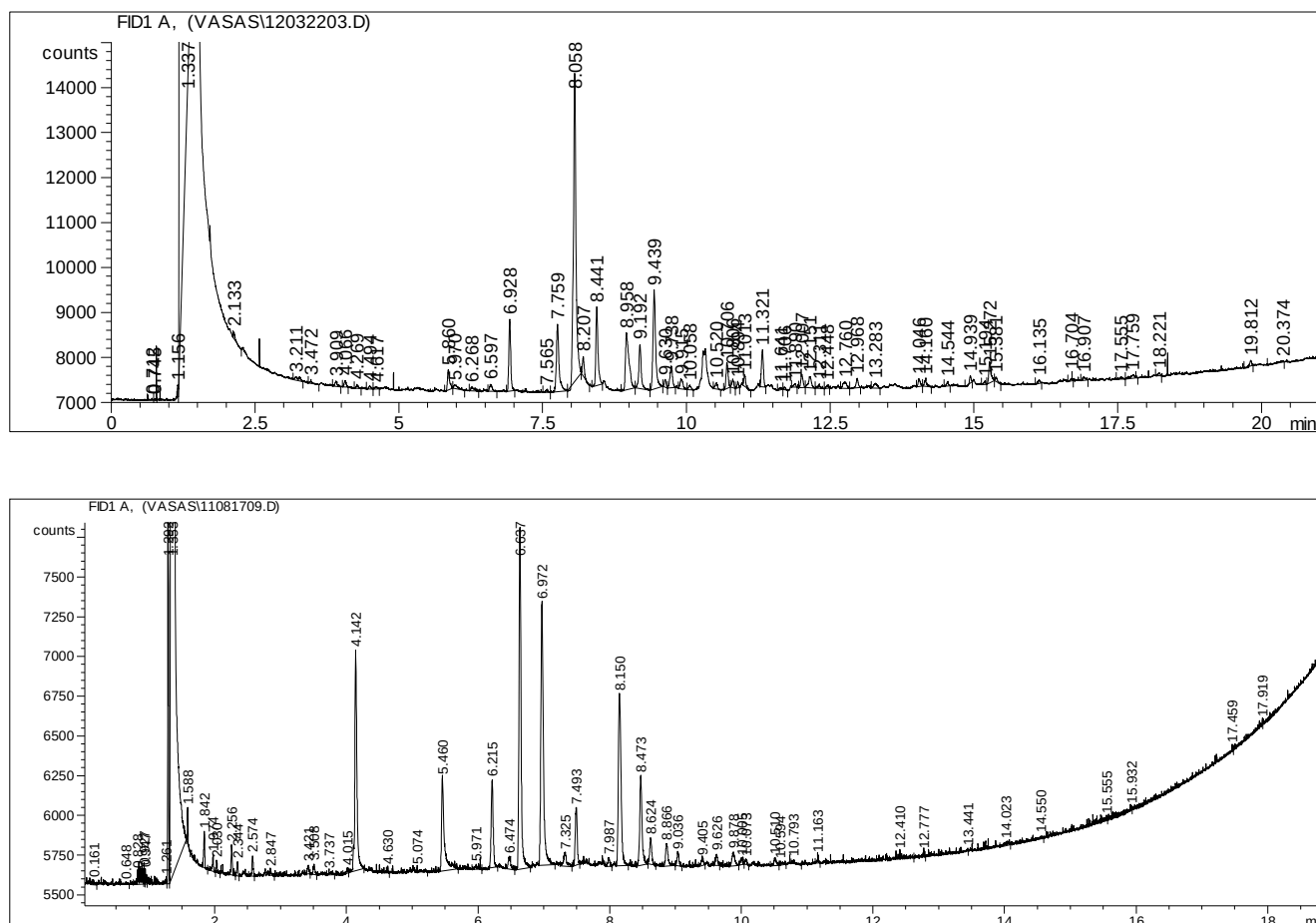
Szerveskémiiai analitikai vizsgálatok hazai termálvizekkel

A Kárpát-medence országainak gyógyvíz-definíciója (DOMAHIDI és mtsai, 2009; VARGA, 2010) teljesen figyelmen kívül hagyja az oldott szerves, kolloid, szuszpendált, stb. frakciókat. A gyógyvizek azonban nem egyszerűen szervetlen sók és gázok oldatai, de szerves vegyületek ezreit, közöttük biológiailag igen aktívakat tartalmazhatnak. Már pusztán elméleti alapon is, e vegyületek szerepe mind a gyógyhatásban, mind az esetleges toxicitásban fontos kell legyen. Ez a feltevés az ún. *szerveshipotézis* (VARGA, 2010). Minden ismert ásvány-, ill. termálvíz tartalmaz ugyanis valamennyi szerves frakciót. A nagy érzékenységgű analitikai vizsgálatokkal a gyógyhatású vizekben számos, akár nyomnyi mennyiségben jelenlévő, biológiailag aktív szerves molekulát mutattak ki GC, hplc, valamint az ezeket kiegészítő tömegspektrometria (MS) segítségével. Ez fokozottan igaz a nagy mélységből feltörő termálvizekre, ahol az egyszerű alifás szénhidrogénektől az egyszerű aromásokon (BTEx) át a polikondenzált gyűrűs vegyületekig számos anyag mutatható ki (AGYAGÁSI, 1983; KÁRPÁTI és mtsai, 1999; SAJGÓ és mtsai, 2007; 2007a). A nemzetközi irodalom még a hazainál is szegényesebb: egy spanyolországi és egy olaszországi gyógyfürdőről vannak hozzáférhető műszeres analitikai adatok (DiGOIA, 2006; GONZALES-BARREIRO és mtsai, 2009).

A fenti néhány adat kivételével azonban a termális vizekben található szerves vegyületeket, pontos biológiai aktivitásukat egyenként sem ismerjük, nemhogy lehetséges interakcióikat. Ráadásul a szerves molekulák még komplexeket is képeznek természetes talajösszetevőkkel, pl. huminanyagokkal. Ez a jelenség a felszívódást segítheti, és az oldódási viszonyokat is megváltoztathatja (VARGA, 2006a; 2010).

Ahhoz, hogy legalább tájékoztató adatokhoz jussunk a termálvizek szerves frakcióiról, el kellett kezdenünk módszeresen megvizsgálni a hozzáférhető hazai vízmintákat analitikai szempontból. A Kárpát-medence, és különösen annak központi része: a Pannon-medence

geotermikus gradiense kiemelkedően sok termálvíz jelenlétéért felelős a térségben, és vannak termálkarsztvíz-eredetű ill. oligocén-miocén korú vízáadó rétegekből táplálkozó kutak is, a mai Magyarországon >1300. Vizsgálataink során előbb az országos jelentőség, gyógyvízzé minősített vízzel rendelkező fürdőket, illetve azokhoz földrajzilag közel eső, esetleg más geológiai eredetű forrásokat (kutakat) is mintáztunk.



2. ábra: Hajdúszoboszló (fent) és Kakasszék (lent) gyógyvizének gázkromatogramja (VARGA, 2012d)

Célunk alapvetően egy olyan ujjlenyomat elkészítése volt mindegyik vízmintáról, melynek alapján az adott termálvíz azonosítható. A továbbiakban pedig az analízis eredménye hatástani vizsgálatban és főképp toxicitási vizsgálatban lehet a segítségünkre, az aktivitással összefüggésben. Az eddigi vizsgálatok egyik tanulsága az volt, hogy az ujjlenyomatok különbözősége különböző hidrogeológiai eredetre utal, vagyis ez utóbbi szoros összefüggésben áll az adott termálvíz illékony szervesanyag-tartalmával. Másrészt a szerves anyagok minőségi különbségei és megoszlásuk nincs összefüggésben a szervetlenanyag-tartalommal. A szerves anyagok mennyisége pedig *inkább korrelál a vizek hőmérsékletével*. Két példát látunk a **2. ábrán** sokféle és nagy mennyiségű szerves anyagot tartalmazó termálvízre. Kérdés, hogy az ujjlenyomat-gázkromatogramoknak az

egyedi vizek azonosíthatóságán kívül van-e toxikológiai relevanciájuk is. Vizsgálatainkat ennek az alapvető kérdésnek a megválaszolása irányában folytatódtak.

Toxikológiai vizsgálatok hazai gyógy- és termálvizekkel

Feltételeztük, hogy a magas szervesanyag-tartalommal bíró vizek biológiai aktivitását az igen kis koncentrációkra is érzékeny, klasszikus Ames-tesztben könnyen tudjuk vizsgálni. Ezért az analitikai vizsgálatok során jelentős szervesanyag-diverzitást, ill. mennyiséget mutató vizeket – töményítés után – vizsgáltuk. A töményített minták csak a szerves frakciót tartalmazták, így minden kimutatott hatás *csakis szerves anyagokhoz* köthető.

Kakasszék, Gyula és Rábasömjén gyógyvizeinek etanolos, 1000 x-es koncentrátumait vizsgáltuk Ames-tesztben, klasszikus lemezöntéses eljárással. A *TA 98-as* törzsben nem volt egyik esetben sem eltérés a negatív kontrollhoz képest. A *TA 100-as* törzsben sikerült mérhető eltéréseket kimutatni Gyula (GLA) és Rábasömjén (RBS) vízkoncentrátumával. Mindkét esetben a metabolikus aktiválás nélküli (–S9) rendszerben a *TA 100-as* kontrolljához képest szignifikáns *csökkenés*, míg a metabolikusan aktivált rendszerben (+S9) szignifikáns *telepszám-emelkedés* volt detektálható ($p_{GLA}=0,002$; illetve $p_{RBS}=0,019$).

Ezek az eredmények akkor válnak értékelhetővé, ha összevetjük a (gázkromatogramokkal jellemezhető) illékony frakciók genotoxikológiai eredményeivel. Az illékony frakciók vizsgálatához azonban speciális körülményeket kellett kialakítanunk.

Kakasszék, Gyula és Rábasömjén gyógyvizei illékony szerves anyagainak (geno)toxikológiai vizsgálatát az Ames-teszt illékony anyagokra fejlesztett verziójával (VARGA, 2012d) tudtuk elvégezni. Ennek lényege, hogy 2 liternyi eredeti vízmintákat exszikkátor edények aljába mérjük, majd a baktériumtenyészeteket tartalmazó Petri-csészéket a közvetlenül a víz fölötti porcelán platformon helyezzük el, több rétegben, de a Petri-csésze fedele nélkül. A vizet mágneses keverővel folyamatosan kevertetjük, ami elősegíti az illékony anyagok párolgását és permanens jelenlétét a belső légterben. Az exszikkátort légmentesen zárjuk, és az edényt 37 fokban termosztátban tartjuk 48 órán keresztül. Így a baktériumokat – növekedésük közben – hosszasan exponáljuk a víz illékony anyagaival.

A *kakasszéki* víz esetében (amelyről már tudtuk, hogy szerves anyagban leggazdagabbnak bizonyult az összes vizsgált hazai vízminta között) a *TA 100-as* törzs telepszámai redukált revertánsszámot (genotoxicitást *csökkentő* hatást?) jeleztek. Mind a metabolikus aktiválással, mind az a nélkül vizsgált lemezeken a háttérhez képest *felére* (!) csökkentek a telepszámok. Emellett még *Gyula* gyógyvize esetében is 40 %-os csökkenést tapasztaltunk, de ott csak metabolikus aktiválás nélkül. Ennél kisebb fokú csökkenést mutatott *Rábasömjén* vize.

Elmondhatjuk tehát, hogy a töményített vízmintákban kimutatható biológiailag aktív anyagok jelenléte. Ezek egy része – egyelőre ismeretlen mechanizmus alapján – a spontán mutációs frekvenciát *csökkentő hatással* rendelkezhet, mint azt a TA 100-as *Salmonella* törzsben kifejtett hatás alapján megállapíthattuk. A *kakasszéki* magas illékony szervesanyag-koncentrációt tartalmazó víz esetében a hatás egyértelműen ezekhez az illékony anyagokhoz kötődött, míg pl. a rábasömjéni vízmintánál inkább a nem illékony frakciókhoz köthető ez, a genotoxicitást egyik vagy másik irányba befolyásoló effektus. A hatás az utóbbi esetekben egyértelműen *metabolizmusfüggő*. Miután az *in vitro* rendszerben modellezett metabolizmus fokozta a genotoxikus aktivitást, ebben az esetben vizsgálnunk kell a valós expozíciós helyzetet is, vagyis a fürdőzők bőrén lezajló folyamatokat, az egészséges és a beteg emberi bőr lehetséges metabolikus útjait. Ezek az információk emberi bőr eredetű sejteken (pl. keratinociták) vagy pl. *in vitro* bőrmoddellen végzett vizsgálatokból szerezhetők meg, melyek a humán toxikológiai kockázatbecsléshez elengedhetetlenek.

Üstökös elektroforézissel, *HaCat* sejteken (emberi keratinocitákon) végeztünk vizsgálatokat három gyógyvízkivonattal (1000x-es szervesanyag-koncentráttal). Az illékony anyagokat exszikkátor módszerünkkel ezekben a sejtenyészetekben nem tudtuk tanulmányozni, mert a tenyésztés speciális feltételeket igényel. Az *elvégzett in vitro expozíciót követően negatív kontrollhoz képest egyik vízminta koncentrátuma sem mutatott szignifikáns genotoxikus (DNS-szálltörő) hatást a mikrogél-elektroforézis rendszerben*. A vizsgált paraméter a "tail moment", azaz a magban maradt DNS és az elvándorolt DNS-fragmentumok ("csóva") intenzitásbeli különbségének (lásd még 3-4. ábra) jelzőszáma volt. (A negatív kontrollt az oldószerrel, míg a pozitív kontrollt UV-besugárzással kezeltük.)

A termálvizek szerves anyagainak protektív hatásai

Mint lehetséges biológiai aktivitást, az UV-sugárzással szembeni szenzibilizáló vagy éppen védő hatás lehetőségét vizsgáltuk öt különböző gyógyvíz kivonatával. Az ilyen típusú vizsgálatoknak a nemzetközi irodalomban nincs előzménye. A koncepciót két tényre alapoztuk:

- (i) a balneoterápiával kapcsolt fényterápia hatékonyságára pl. pikkelysömör (psoriasis) kezelése esetében (ABELS és KATTAN, 1985; PERONI és mtsai, 2008), illetve
- (ii) az irodalomban közölt egyetlen gyógyiszap-fotobiológiai vizsgálat eredményére (HINCÚ és mtsai, 2010).

Vizsgálatunkban az öt magyarországi gyógy/termálvíz szerveskoncentrátumaival, általunk módosított Ames-tesztben UVB/C-besugárzást végeztünk a baktérium-tenyészeteken (VARGA és mtsai, 2015). Meghatároztuk a germicidlámpás besugárzás *letális dózisát*, majd ezzel a dózissal exponáltuk a vízkoncentrátumokkal kezelt, ill. előkezelt tenyészeteket. Az ötből négy vízminta esetében *jól mérhető*

túlélést detektáltunk a TA 100-as baktériumoknál, mely hatást a metabolikus aktiválás jelentősen fokozott (> 60%-ig!). Azaz módszerünkkel biológiailag aktív, protektív anyago(ka)t találtunk a vizek szerves frakcióiban. A minták gázkromatogramjait elemezve pedig meglepő hasonlóságokra derült fény: a négy hatékony mintából három 2-2 azonos jellemző csúcsokkal rendelkezett. MS-sel sikerült is néhány jellegzetes vegyületet (fenolokat, krezolokat) azonosítani.

Amennyiben sikerül ezeket az igen fontos biológiai hatásokat emberi sejtek tenyésztésében, állatmodellben és a gyógyvízfelhasználók körében elvégzett (akár molekuláris) epidemiológiai vizsgálatokban is megerősíteni, akkor elmondhatjuk, hogy

- egy jól körülírható, definiálható szubpopulációban (betegcsoportban!)
- jól definiálható környezeti (fotobiológiai) expozíció DNS-károsító hatását
- jól definiálható kezeléssel (gyógyfürdőzéssel) csökkenteni lehet,
- és ennek a jelenleg növekvő mérték környezeti UV-expozíciónak *a populációs szintű következményeit (bőrrák, melanóma gyakoriságát)* befolyásolni tudjuk.

Partikumexpozíciók a balneoterápia során: peloidok

Jól ismert, hogy az iszapok több ezer éves geológiai képződmények is lehetnek, amelyek kialakulásában fontos szerepet játszott a magas hőmérséklet és a nagy nyomás, amely nemcsak a terápiás szempontból hasznos alkotórészek, hanem a káros, esetlegesen toxikus alkotók képződéséhez is vezethetett. A gyógyiszapok (peloidok) a balneoterápiában is használatosak csakúgy, mint a gyógyvizek. Alkalmazásuk során gyakorlatilag egy durva diszperz rendszerrel van dolgunk, melynek vízfázisát a helyben rendelkezésre álló gyógyvíz, ha ez nincs, forró csapvíz alkotja.

Magyarországon öt törzskönyvezett gyógyiszap van forgalomban. Ezek közül a TB-támogatott kezelések során leggyakrabban alkalmazott kettőre: a *hévízi* és a *kolopi* iszap vizsgálatára volt lehetőségünk.

Ökotoxikológiai és ökogenotoxikológiai vizsgálatok a hévízi és a kolopi iszappal

A gyógyiszapokat (vagy peloidokat) a balneoterápiában és balneoprevenecióban betöltött szerepük alapján szerepeltetjük ebben a fejezetben, hiszen a szilárd, partikuláris expozícióknál is említhettük volna. Mintáink közül a *hévízi iszap* a kevert peloidok csoportjába tartozik, mert jelentős mennyiségben (20-25%) tartalmaz szerves anyagot (tőzeg) a vulkanikus eredetű, szervesetlen komponensek mellett. A *kolopi iszap* a szervesetlen iszapok közé tartozik, szervesanyag-tartalma minimális.

A TB szerinti – évi ötszáz ezret is meghaladó – kezelésszám azt jelzi, hogy a gyógyfürdőket látogatók (páciensek) nagy számban exponálódnak a gyógyiszapokkal is. Nyilvánvaló,

hogy az expozíciós út ebben az esetben kizárólag a dermális expozíció lehet, ezért elsősorban a bőrbe potenciálisan behatoló, bőrön át felszívódó anyagokra és viselkedésükre kell koncentrálnunk. Ezek pedig méretük miatt nyilvánvalóan nem a részecskék maguk, hanem a belőlük esetlegesen kioldódó, felületükről lemosódó ionok, ill. vegyületek lehetnek. Fontos kérdés az is, hogy magában a bőrben milyen metabolikus folyamatok zajlanak, vagyis mekkora esély van az anyagok metabolikus átalakulására lokálisan. Miután azonban a gyógyiszapok esetében semmilyen toxikológiai adat nem áll rendelkezésre, ezért teljeskörű felmérésre van szükség *az ökototoxicitástól a populációs humán genotoxicitásig*, különböző tesztobjektumok felhasználásával. Így fogunk előbb-utóbb a környezetvédelemtől a humán toxikológiai kockázatbecslésig használható profilhoz jutni.

Ökototoxicitás-vizsgálatot végeztünk fehérmustár- (*Sinapis alba*) magokkal. Peloidokból desztillált vízzel talajkivonatot készítettünk, és ebbe telepítettük a magokat, nem mutattunk ki eltérést a kontrolltól. Ha talajként teszteltük az iszapokat, akkor a hévízi minta esetében nem, de a kolopi peloidnál a kontrollhoz képest szignifikáns eltérést kaptunk (GERENCSÉR és VARGA, 2008; GERENCSÉR és mtsai, 2010) Az eredmények alapján arra következtethetünk, hogy a hévízi iszap több olyan vízdékony, biológiailag aktív anyagot tartalmaz, amely képes a gyökérképződést, a gyökerek fejlődését károsan befolyásolni.

A trágyagilisztát felhasználó *Eisenia fetida*-tesztben az állatokat 100%-os hévízi iszapba telepítettük, majd 3 végpontot követtünk figyelemmel hétről-hétre: a túlélést, a testtömegben bekövetkező változások mértékét, a szaporodás ütemét. A vizsgálat során letalitást nem észleltünk, de a giliszták testtömege a hévízi iszap esetében elmaradást mutatott, továbbá a betelepített állatok egyáltalán nem szaporodtak. A trágyagiliszták növekedését és szaporodását a vizsgálati edénybe telepített állatok populációjának nagysága és a rendelkezésre álló szerves anyagok minőségi és mennyiségi mutatói is befolyásolják (NEUHAUSER és mtsai, 1980; JAWERIA és mtsai, 2005).

Az iszapokat szerves trágyával egészítettük ki (40 m/m %), hogy a szaporodásban és a testtömeg-gyarapodásban tapasztalt különbségek okát tisztázzuk. A 8 hétig tartó vizsgálat során letalítás nem történt, míg a giliszták reprodukciós képessége a kolopi iszapban jelentősen elmaradt a kontrollhoz képest, sőt a hévízi peloidhoz képest is (GERENCSÉR és VARGA, 2008a; GERENCSÉR és mtsai, 2010). A kolopi peloid esetében tapasztalt különbség (fehér mustár gyökérnövekedési és *Eisenia*-teszt) nem magyarázható egyszerűen a tápanyag-ellátottság hiányával, hiszen a csírázáshoz, a gyökérnövekedéshez nincs szükség külső tápanyagokra, továbbá a giliszták szaporodásában tapasztalt különbséget sem az alacsony szervesanyag-tartalom okozza, mert akkor már a testtömegben is jelentős eltérést kellett volna tapasztalnunk. Ezért az eredményekből arra következtethetünk, hogy a kolopi iszap a tesztobjektum életfolyamataira toxikusan ható vegyületeket tartalmazhat.

Az iszapok genotoxikológiai minősítését is elvégeztük humán és patkány limfocitákon, valamint *Eisenia* cölomasejteken (GERENCSÉR és mtsai, 2011; 2015).

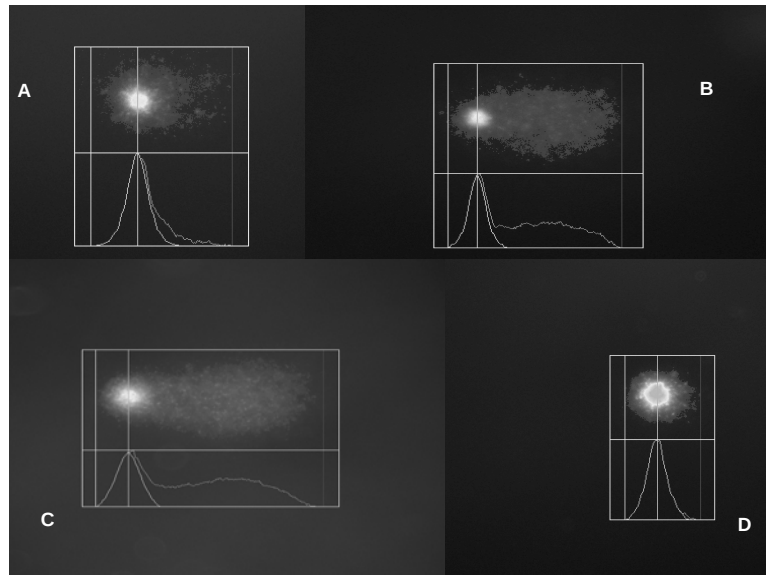
A DNS-károsodás vizsgálatára *in vivo* üstökös gélelektroforézist alkalmaztunk. A gilisztákat peloidban tartottuk, és a belőlük izolált cölomasejteken végeztük a tesztet (SATHYA és mtsai, 2009). Az iszapok közül a hévízi genotoxicitását mutattuk ki (**3-4. ábra**). Hasonló eredményt kaptunk a humán limfociták *in vitro* vizsgálatából. (Ezzel szemben a patkány limfocitáknál sem a kolopi, sem a hévízi iszap nem okozott száltörést). A teszt eredményei alapján elmondhatjuk, hogy a hévízi peloidnak lehet DNS-károsító hatása. Természetesen két, egymástól minden szempontból különböző faj eredményei között nem vonhatunk párhuzamot. A giliszták jóval hosszabb idejű *in vivo* expozíciónak voltak kitéve (3 hét), mint a humán limfociták (*in vitro*, 1 óra), továbbá egész testfelületükön (sőt még a tápcsatornán keresztül is!) érintkeztek az iszapban lévő komponensekkel. A 3 sejttípus közötti különbség természetesen az eltérő genetikai háttérnek, a DNS-reparációs mechanizmusok különbözőségével, sebességével is magyarázható. HERTEL-AAS és mtsai (2011) kimutatták, hogy a különböző fajokban a reparációs mechanizmusok sebessége eltérő, ők az *Eisenia fetida* esetében azt találták, hogy ezeknek a javító folyamatoknak a beindulásához jóval hosszabb idő szükséges, mint a legtöbb emlős (humán, rágcsálók) és ízeltlábúak esetében.

Természetesen az Ames mutagenitási teszt ez esetben sem hagyható el, így az iszapok vizsgálatára is adaptáltuk a módszert. Először az eredeti intakt állapot (*in toto*) vizsgálhatóságát próbáltuk ki, majd talajként kezelve a mintákat különböző talajkivonatokat állítottunk elő.

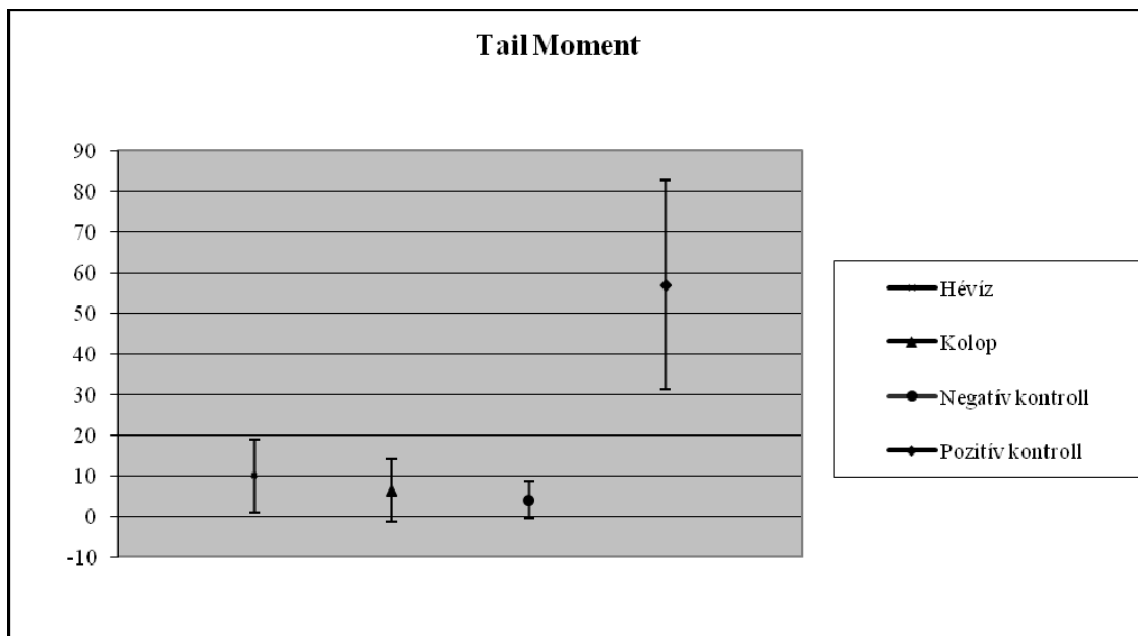
Az egyébként igen érzékeny előinkubációs tesztben nem tudtunk sem a hévízi, sem a kolopi mintából mutagenitást kimutatni. Ennek lehetséges oka a túl kicsiny vizsgálható koncentráció (SZENDI és mtsai, 2011; VARGA, 2012d). Ezután a klasszikus talajkivonat-vizsgálatokat alkalmaztuk (LASSÚ, 1988). Vizes, sósavas, metanolos és toluolos kivonatokat vizsgáltunk lemezinkorporációs módszerrel, majd megismételtük a sorozatot az iszapminták három hónapos tárolását követően. Mindkét peloidkivonatos kísérletben több, statisztikailag szignifikáns eltérést tapasztaltunk, amikor metabolikus aktivációt (+S9) alkalmaztunk (14 vs. 4). *Tehát az indirekt mutagének jelenléte mindkét iszapmintában jelentős.* Szervetlen oldószerek (desztillált víz, sósav) használata esetén kétszer több statisztikailag szignifikáns eredményt kaptunk (12 vs. 6), mint a szerves oldószereknél (metanol, toluol), mindkét kísérletben és peloidmintánál. (A szervetlen oldószerek hidrofil szerves anyagokat is oldhatnak.)

A Hévízi-tóból származó gyógyiszap szervesanyag-tartalma jelentős, *ezért szerves kivonataikban magasabb mutagén aktivitást vártunk.* A kolopi gyógyiszap a szervetlen iszapok csoportjába tartozik, rendkívül kevés szerves anyagot tartalmaz. Ennek ellenére a szerves oldószerekkel készített kivonatok esetén tapasztaltunk mutagenitást. A TA100-as tenyészeteknél, metabolikus aktiváció

után (+S9) több pozitív eredményt kaptunk mindkét peloidnál. Így feltételezzük, hogy a peloidminták *főként bázispár-szubsztitúciót okozó indirekt* mutagéneket tartalmazhatnak (SZENDI és mtsai, 2012; VARGA, 2012d).



3. ábra: Az Eisenia cölomasejtjeinek DNS-károsodása (fluoreszcenskép-analízis). Kolop (A), Hévíz (B), pozitív kontroll (C) és negatív kontroll (D). Mikrogél-elektroforézis során az üstökös csóváját a száltöréskor keletkező DNS-fragmentumok alkotják. (VARGA, 2012d)



4. ábra: Peloidok hatása az Eisenia cölomasejtekre: tail-moment átlagok (± SD).

A tail-moment a csóva és a mag közötti intenzitáskülönbség. (VARGA, 2012d)

Magyarországon a hévízi gyógyiszap szervesanyag-tartalma jelentős, de a többi hazai gyógyiszapra ez nem jellemző. VENIALE és munkatársai bizonyították is, ami tapasztalatból tudható: a magas szervesanyag-tartalmú iszapokban magas mikrobiológiai aktivitás várható. Az iszapkivonatos vizsgálataink ismételt eredményeiben *fluktuációt tapasztaltunk*, amit a *mikroorganizmusok* aktív jelenléte magyarázhat (VENIALE és mtsai, 2007; SZENDI és mtsai, 2012).

Az iszapokban előfordulhatnak potenciálisan veszélyes szervesanyag-alkotók is (As, Hg, Cd, Pb, Se, stb.), valamint az esetenként jelen lévő radioaktivitás is további kérdéseket vet fel. A gyógyiszapokból készült kozmetikai, illetve a gyógyászatban is *alkalmazott termékek otthoni felhasználása újabb problémákat generál*. A háztartásokban használatba kerülő eredeti peloidkészítmények – amelyek feltehetően nagyszámú mikroorganizmust tartalmaznak – a kezelést megelőzően, vízzel keverve lehetőséget biztosítanak a mikrobiológiai érési folyamatokhoz. E körülmények fontos szerepet játszhatnak a *toxicitásban* is.

A kockázatbecslés szempontjából, mivel bakteriális rendszerben dolgoztunk, az így kapott eredmények humán viszonyokra közvetlenül nem extrapolálhatók. Ezen kívül peloidkivonatos kísérleteinkben, Ames-tesztben, a gyógyiszapok szerves és szervesetlen komponenseit magasabb koncentrációban alkalmaztuk, mint amennyivel az emberi szervezet érintkezhet egyszeri iszapkezelés alkalmával. A *metabolikus aktivációval kapott eredményeink potenciális, indirekt kockázatot jeleznek*, mivel az emberi bőr metabolizmusban betöltött szerepe elhanyagolható a májenzimekhez képest. Azonban a felszívódó indirekt mutagének a szérumban oldódva már könnyen elérhetik a metabolizáló szerveket (VARGA, 2012d).

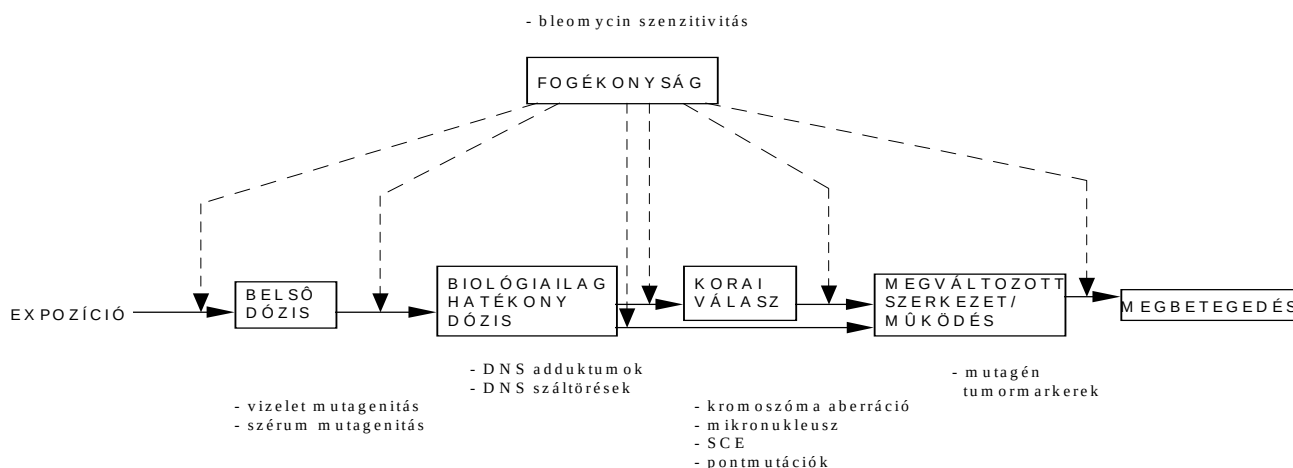
Az ökögenotoxikológiai vizsgálatok eredményei azért is fontosak, mert pl. a giliszták teljes testfelületükön, hosszú időn keresztül vették fel az iszapok anyagait, így expozíciójuk kifejezettebb volt, mint bármelyik másik, általunk vizsgált testben. Meglehet, a cölomasejtek károsodása is az iszap (mikrobiális) *érési folyamatainak* a krónikus expozíció során a genotoxicitásban bekövetkező változásait jelzi vissza. Az említett körülmények tekintetében az iszapok frakcionált vizsgálata, a kapott mutagén frakciók további kémiai analízise, a komponensek elkülönítése és a toxikus összetevők azonosítása szükséges. A *gyógyiszapok otthoni használatát megelőző minőségi, aktuális toxicitást felmérő vizsgálatok, gyorsesztek alkalmazása (minőségbiztosítás!) alapvető fontosságú a toxikus mellékhatások elkerülése érdekében*. Ehhez az általunk kifejlesztett metodikák hasznos segítséget nyújtanak. Az *Eisenia* cölomasejtek ökögenotoxikológiai vizsgálata pedig a *környezetvédelmi* (hulladékminősítési, hulladék-elhelyezési) tanulmányok használható, egzakt vizsgálómódszere is lehet.

Foglalkozási csoportokat érő expozíciók: vizsgálati stratégiák mutagén-karcinogén expozíciókban

A munkahelyi környezet – ahol egy-egy xenobiotikum legmagasabb környezeti koncentrációi mérhetők – fokozott expozíciót jelent az ott dolgozó részpulációknak. A foglalkozásszerűen exponált csoportok védelmét és a munkahelyi *kémiai biztonságot* civilizált országok törvényileg szabályozzák. Azonban számos *társadalmi tényező* (iskolázottság, értelmi szint, higiénés szokások, stb.) valamint *biológiai tényező* (metabolikus eltérések, DNS-reparációs kapacitás, stb.) is befolyásolja az expozíció következményeit. A genotoxikus expozíciók következtében potenciálisan keletkező mutációk hosszabb távon következményekkel járnak vagy *az egyén szintjén* (karcinogenezis) vagy *populációs szinten* (allélkombinációk, polimorfizmusok gyakoriságának megváltozása, genetikai betegségek megszorodása), attól függően, hogy a változás testi sejtet vagy ivarsejtet érintett. (Ez nem jelenti azt, hogy a testi sejtek mutációjának ne lehetne populációs szintű következménye, lásd előbb.)

A környezeti genotoxikus anyagok kimutatása gyorsesztekkel az *elsődleges megelőzést* szolgálja, mert a felismert mutagén-karcinogén anyagokat eltávolíthatjuk a környezetből, illetve az exponált egyének védelmét biztosíthatjuk. Felfoghatjuk továbbá ezeket, mint a környezeti expozíció mérésére szolgáló vizsgálatokat, amennyiben mutagén-karcinogén expozícióról van szó. Ilyenkor a genotoxikus hatások és anyagok mérése környezeti mintákból (talaj, víz, levegő, stb.) történhet, amely tevékenység a *környezeti monitor* témakörébe tartozik. A vizsgálatok döntő többsége alacsonyabbrendű organizmusokon, sejttenyészeteken, kísérleti állatokon történik. A genotoxikológiai módszertan egyes részeit azonban expozíciós szituációkban *biológiai markerek* vizsgálataként is alkalmazhatjuk humán mintán végezve, *in vivo* körülmények között. Az expozíciótól a

megbetegedésig vezető folyamat (5. ábra) fázisainak egyes biomarkereit genotoxikológiai tesztekben vizsgálható végpontokként jellemezhetjük.



5. ábra: Példák genotoxikológiai tesztben vizsgálható markerekre a környezeti eredetű megbetegedések kialakulásában

Alkalmazási lehetőségek valós expozíciókban

A genotoxikológiai módszerekkel nyert adatokból ma már csoportszintű következtetések levonására vagyunk képesek a direkt vagy indirekt genotoxikus anyagokkal ([pro]mutagénnel, [pro]karcinogénnel) exponáltak tekintetében. Nem egységes az álláspont ugyan az egyes vizsgált végpontok prediktív/preventív értékét illetően, de ezek kombinálásával hatékony rendszert állíthatunk fel egy-egy foglalkozási expozíció valós kockázatának becslésére. *Hagyományosan a környezeti minitorozással ellenőrzött határértékek rendszere szabja meg, hogy mekkora expozíciók jöhetnek létre a munkahelyeken, de ezek nem vehetik figyelembe a csoportok eltérő érzékenységet.* Ezért jön létre mégis a munkavállalók egy bizonyos százalékánál munkahelyi eredetű megbetegedés. Fontos tehát, hogy minél hamarabb felismerjük azt, hogy a munkavállalók

- *melyik csoportja lehet fokozottan érzékeny az egészségügyi hatértéket egyébként nem meghaladó környezeti koncentrációkra, illetve annak felderítése, hogy*
- *kidolgozható-e ténylegesen biztonságos környezeti expozíciós határérték adott specifikus érzékenységű csoportokra a biomarkerek vizsgálata alapján.*

A fentebb említett genotoxicitásvizsgálati lehetőségek közül válogatva kidolgoztunk egy olyan megelőző célú vizsgálati rendszert, mely operatív lehetőségeket nyújt a genotoxikus expozíciók hatásainak és következményeinek minimalizálásában (VARGA és mtsai, 1998a,

1999a). Célunk olyan szűrési stratégia megvalósítása volt, mely karcinogén-expozícióban dolgozó csoportok körében lehetővé teszi a kockázatbecslést. Az általunk kidolgozott protokoll a környezeti eredetű daganatos megbetegedés kialakulásának négy elemét, *(i) a belső dózis, (ii) a biológiailag hatékony dózis, a (iii) korai válasz és (iv) a fogékonyság biomarkereit* vizsgálja. Korábbi önkontrollos vizsgálatokban több foglalkozási csoport: citosztatikumokkal dolgozó nővérek, aszfaltútépítő, műanyagipari, dohánygyári és cipőgyári munkások vettek részt. Ezekben már kipróbáltuk a stratégia egyes elemeit. Kérdőíves módszerrel tájékozódunk az expozíciós és életviteli adatokról. A karcinogének belső dózisát a vizelet mutagenitásával jellemeztük. Az Ames-tesztben kapott nettó revertánsszámokat a vizelet kreatinin koncentrációra standardizáltuk. A cipőgyári és a műanyagipari munkások, valamint az *onkológiai osztályokon* dolgozók vizelete *szignifikánsan magasabb mutagénaktivitást* mutatott, mint az útépítőké. Az emelkedett mutagenitás a dolgozók mintegy 20%-át érintette (VARGA és mtsai, 1999a). Egy bizonyos *adaptációs mechanizmust* is megfigyeltünk: hosszabb távollét után (pl. nyári szabadság) visszatérve, többeknél markánsan megemelkedett vizeletmutagenitást észleltünk. Ezt pedig a folyamatos munkavégzéssel párhuzamos hozzászokás magyarázhatja.

Pécsi egészségügyi intézményekben végzett legutóbbi vizsgálataink során – a fenti négy szintű biomarkervizsgálati stratégiát részben megvalósítva – az első és harmadik szintről vannak eredményeink (SZENDI és mtsai, 2007; 2009). Ez vizeletmutagenitási és citogenetikai vizsgálatokat jelent. Mindazonáltal gyakorlati jelentőségű eredményeket így is produkáltunk ebben a foglalkozási csoportban. Be tudtuk azonosítani az elszennvedett magasabb expozíciókat, ill. egy magas mikronukleusz-gyakoriságot hordozó eset hátterét is sikerült feltárni rokonok bevonásával a citogenetikai vizsgálatba.

Nagyban befolyásolja amunkahelyi expozíciók kimenetelét az exponáltak képzettsége. Ez a tényező az általunk, egészségügyi intézményekben végzett vizsgálatok során nem volt befolyásoló tényező. Az exponált személyzet (orvosok, fizikusok, asszisztensek, nővérek) ugyanis tisztában voltak szakmájuk biztonsági szabályaival, így *fegyelmetlenségből fakadó* többletexpozíciók kialakulásával nem kellett számolnunk. A vizsgálatok során kapott eredmények a normál munkavégzés során elszennvedett expozíciók következménye volt. Ugyanez nem feltétlenül mondható el más szakmák és expozíciók esetében, *ahol kevésbé kvalifikált embereket* találunk az exponáltak között (aszfaltútépítők, betanított gyári munkások, stb.).

Kitekintés

A környezettoxikológia (és -higiéne) itt vázolt *szupraindividuális attitűdje* persze nem jelentheti azt, hogy az emberi közösségek környezeti ártalmakkal szembeni megvédéséhez ne lenne szükség az *individuális és infraindividuális* szinteken bekövetkező

változások alapos ismeretére. Más azonban a megközelítés, illetve más a paradigma is (VARGA, 2013a).

Egy olyan *szupraindividuális szemléletű alaptudományról* van tehát szó a környezettoxikológia esetében, amelyre bátran felépülhet egy környezet-egészségügyi *cselekvési stratégia*, a prevenció érdekében meghozott intézkedések összessége. Célunk eléréséhez a modern tudomány minden eszköze bevethető és minden területe felhasználható: a kísérletes ökológiától a környezatkémián és -toxikológián keresztül a különböző "omikákig" (*omics*), nem ignorálva közben olyan tényezőket sem, melyek a populációk sérülékenységeinek vagy fokozott érzékenységeinek, fogékonyságának determinánsai.

Mert vannak ugyan naponta újabb felfedezések a biológiai tényezőket illetően is, de a determinánsok között már nagyon sok olyat is találunk, amely nem az ember biológikumából fakad, hanem a *szociológia*, a *társadalom-egészségtan* vagy a *történeti egészségtan* által feltárt összefüggésekkel magyarázható. És ez maximálisan visszaigazolja a bevezetésben idézett *Nature* szerkesztőit.

Az itt felvetett témákat alapvetően *szupraindividuális módon megközelítő biológus* gondolatainak visszajelzését örömmel érzékeli a kérdésben érintett társtudományok oldaláról, a legfrissebb orvosi, szociológiai, stb. szakirodalomból. Csak utalunk itt a *transzlációs* medicinára, az *Ecohealth* modellre, a *Conservation medicine* (Ecological health) nevű, relatíve új tudományterületre; de említhetjük az egyik legújabb "omikát" is: a teljes emberi élet során összegyűjtött expozíciókkal foglalkozó *expozomikát*.

A dolgozat ***függelék*** részét képezik a saját eredményeket és a vizsgálati módszereket részletesen bemutató fejezetek, a megjelent publikációk alapján:

- F1. Különböző hazai levegőminták azbesztrosttartalmának vizsgálata (VARGA, 2005a)
- F2. Karcinogén nitroarén és azbesztrostok genotoxikus kölcsönhatásainak vizsgálati lehetősége in vivo modellben (VARGA és SZENDI, 2006; VARGA és mtsai, 2006)
- F3. Rostexpozíció lehetséges következményei: krónikus kontaktexpozíciós in vivo modell peritoneális mezotelióma kialakulásának vizsgálatához (VARGA és SZENDI, 2008)
- F4. Szénnanocsövek mutagenitási vizsgálata Ames-tesztben (SZENDI és VARGA, 2006a, 2008)
- F5. Citogenetikai vizsgálatok szénnanocsövekkel, humán limfocitákon (SZENDI és VARGA, 2008)
- F6. A szénnanocsövek daganatkeltő hatásának vizsgálata kontaktexpozíciós modellben (VARGA és SZENDI, 2010)

F7. DNS-szálltörések keletkezése különböző patkánytörzsek limfocitáiban, orális CNT-kezelés hatására (GERENCSE és VARGA, nem közölt adatok)

F8. Magyarországi palackozott (ásvány-) vizek potenciális veszélyei a fogyasztókra: a víztípusok és a tárolási körülmények genotoxikológiai és analitikai elemzése (VARGA, 2012d; VARGA és mtsai, 2014; SZENDI és mtsai, 2014)

F9. Termálvizek fotobiológiai (UV-protektív) hatásai (VARGA és mtsai, 2015)

F10. Biomarker vizsgálatok sugárzás- és citosztatikumexpozícióban (SZENDI és mtsai, 2007, 2009)

Új eredmények összefoglalása

1. Legfontosabb új eredmény *egy koncepciójában új környezettoxikológia*, mint *szupraindividuális* tudomány elméleti megalapozása és létjogosultságának igazolása.
2. Új eredménynek tekinthető a *higiénés környezetminőség* definíciójának kidolgozása.
3. Annak igazolása, hogy a környezeti hatásokra adott *átlagos válasz* lényegesen eltérhet a részpopulációk (szubpopulációk) akár jelentősen különböző reakcióitól.
4. Bizonyítottuk Magyarországon olyan *etnikai kisebbségeket* érő szelektív expozíciók meglétét (ólom- ill. triklórfonexpozíció), melyekben ugyan az alacsony SES játszik fő szerepet, mégis egyéb társadalmi tényezők az *egy etnikumot* elsődleges célponttá.
5. Bizonyítottuk a *történelem és a politika* szerepét nemzeti kisebbségeket illetve szomszédos nemzeteket (populációkat) ért, ill. folyamatosan érő, szelektív expozíciók létrejöttében.
6. Az azbesztrostok példáján bizonyítottuk, hogy az expozíció következményét alapvetően befolyásolja, hogy mi a célpopuláció. Ugyanis a nem munkahelyi, hanem környezeti eredetű *azbesztrostok más expozíciós úton kerülnek az emberi szervezetbe*, és ez populációs szinten más következményekkel jár.
7. Mérésekkel bizonyítottuk, hogy hazai nagyvárosok, ill. nagy forgalmú közutak környezetében ma is *kimutathatók a levegőből azbesztrostok*.
8. Állatmodellt dolgoztunk ki partikuláris *légszennyezőkön adszorbeálódott nitroarének* és hasonló hatásmechanizmusú anyagok környezettoxikológiai kockázatának becsléséhez.
9. Nanotermékek (szénnanocsövek) toxikológiai relevanciáját vizsgálva bebizonyítottuk, hogy *nem a belégzéssel elszívott expozíció* a leglényegesebb bejutási útvonal az átlagos populáció szempontjából. A kísérletes eredmények alapján valószínűsíteni tudtuk a fokozott kockázatú részpopulációkat.

10. Bizonyítottuk a szénnanocsövek genotoxicitásának: mutagenitásának és citogenetikai károsító (klasztogén, aneugén, SCE-indukáló) hatásának hiányát.

11. Palackozott ásványvizek fogyasztásából adódó genotoxikus expozíció sajátosságait írtuk le, melyek a vizek tárolási körülményeinek és időtartamának következményei, és ajánlásokat fogalmaztunk meg a humán toxikológiai kockázat csökkentésére.

12. Balneoterápia során alkalmazott gyógyvizek és gyógyiszapok szerveskémi analitikai vizsgálatát, geno- és ökotoxikológiai kockázatbecslését végeztük el. Azonosítottuk a kitett részpopulációkat, *becsültük a valós expozíció mértékét.*

13. Elsőként írtunk le egy *protektív biológiai hatást*, mely a gyógyvizek használó részpopulációkban csökkentheti az UV-expozíció nyomán kialakuló karcinogenitás kockázatát. Ennek vizsgálatára új, baktériumletalitási tesztet dolgoztunk ki.

14. *Foglalkozási csoportok speciális expozíciójának becslésére* dolgoztunk ki többvégpontos, *biomarkereken alapuló* vizsgálati rendszert, mellyel komplex expozíciókban dolgozó szubpopuláció kitettségét tudjuk egzakt módon követni, és az expozícióból fakadó kockázatát tudjuk csökkenteni.

65/2004 (IV.27.) FVM-ESzCsM-GKM

59/2006. (VIII. 14.) FVM-EüM-SZMM.

Abels DJ, Kattan BJ (1985) *J Am Acad Dermatol* 12: 639–643.

Agyagási, D. (1983) *Balneológia Gyógyf Gyógyid*, 4: 261-268.

Ames BN, McCann J, Yamasaki E (1975) *Mutat Res.* 31:347–364.

Bach C, Dauchy X, Chagnon M, Etienne S (2012) *Water Res*, 46: 571-583.

Boyles MSP, Stoehr LC, Schlinkert P, és mtsai (2014) *Fiber*, 2: 45-74.

Bussy C, Kostarellos K (2013). *Adv Drug Delivery Rev*, 65: 2061-2062.

Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, és mtsai (2008) *Environ Health Perspect*, 116: 39–44.

Calafat AM, Weuve J, Ye X, és mtsai (2009) *Environ Health Perspect*, 117: 639–644.

Ceretti E, Zani C, Zerbini I, és mtsai (2010) *Water Res*, 44: 1462-1470.

Claxton LD, Umbuzeiro GA, DeMarini DM (2010) *Environ Health Perspect*, 118: 1515-1522.

Coggon D, Goldsmith J, és mtsai (1993) Környezet-epidemiológiai módszerek. WHO, Bilthoven

Conforti PM, Kanarek MS, Jackson LA, és mtsai (1981) *J Chronic Dis*, 34: 211-224.

Czárán T (2010) *Magyar Tudomány*, 171 (4): 396-406.

Czeizel AE, Elek C, Gundy S, és mtsai (1993) *Lancet*, 341: 539–542.

Dévai Gy (2000) 43. Országos Biológus Napok, Révfülöp, pp. 147-167.

Dévai Gy, Juhász-Nagy P, Dévai I (1992) *Acta Biol Debr Oecol Hung*, 4: 13-28.

Dévai Gy, Juhász-Nagy P, Dévai I (1992a) *Acta Biol Debr Oecol Hung*, 4: 29-47.

Dévai Gy, Fehér I, Grigorszky I, és mtsai (2012) *Acta Biol Debr Oecol Hung*, 27: 7-14.

DiGioia ML, Leggio A, LePera A, és mtsai (2006) *Chromatographia* 63: 585-590.

Domahidi J, Csiszér A, Buksa C, és mtsai (2009) *Int J Hygiene Environ Health*, 59: 97-106.

European Commission (2001) Baia Mare Accident. Brussels: European Comm. Environment.

Fasy TM. (1991) *Ann. NY Acad. Sci.* 643: 271-279.

Gombkötő Gy, Szeremi M (1997) Heves-megyei ÁNTSZ/NEKAP kiadványa, Eger, pp. 1-119.

Gonzales-Barreiro C, Cancho-Grande B, Araujo-Nespereira P, és mtsai (2009) *Chemosphere*, 75: 34-47.

Grün F, Blumberg B (2009) *Mol Cell Endocrinol*, 304: 19-29.

Guglielmino CR, Béres J (1996) *Hum Biol*, 68: 335-355.

Hankó Z (1993) *Hidrol Közl*, 73:389.

Hassanien MA, Dura Gy, Kárpáti Z (1999) *Centr Eur J Occup Environ Med*, 5: 160-172.

Hauser R, Calafat AM (2005) *Occup Environ Med*, 62: 806-818.

Hertel-Aas T, Oughton DH, Jaworska1 A, Brunborg G (2011) *Mutagenesis*, 26: 783-793.

Hincu M, Surdu O, Leon A, és mtsai (2010) *Romanian Biotechnol Lett*, 15 (3): 62-69.

IARC (1977) Monographs Vol 14: pp. 1-106, IARC, Lyon

IARC (1989) Monographs Vol 46: pp. 1-458, IARC, Lyon

IARC (1991) Monographs Vol 52: pp. 1-359, IARC, Lyon

IARC (1999) Monographs Vol 71/3: pp. 931-1586, IARC, Lyon

IARC (2004) Monographs Vol 84: pp. 1-512, IARC, Lyon

IARC (2006) Monographs Vol 88: pp. 1-478, IARC, Lyon

International Court of Justice, the Hague (1997) General List No. 92. 25 September 1997.

Jaweria S, Aamer AK, Iftikhar H, Shamin A (2005) *Pakistan Journal of Zoology*, 37: 211-214.

Jäckel M (2005) PhD értekezés, Nemzetvédelmi Egyetem, Budapest, pp. 1-74.

Jesdale BM, Morello-Frosch R, Cushing L (2013) *Environ Health Perspect*, 121: 811–817.

Jo WK, Weisel CP, Liroy PJ (1990) *Risk Analysis*, 10: 575-580.

Jo WK, Weisel CP, Liroy PJ (1990a) *Risk Analysis*, 10: 581-585.

Kárpáti Z, Sajgó C, Vető I, és mtsai (1999) *Organic Geochem*, 30: 701-712.

Keresztes S, Tatár E, Mihucz VG, és mtsai (2009) *Sci Total Environ*, 407: 4731–4735.

Keresztes S, Tatár E, Czégyény Z, és mtsai (2013) *Sci Total Environ*, 460: 451–458.

- Kertai, P (1999) Megelőző orvostan, pp. 1-776, *Medicina, Budapest*
- Kiss I (2007) in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I. szerk.) Dialóg-Campus Kiadó*, pp 384-393.
- Kiss I (2013) MTA-doktori értekezés, Pécs-Budapest
- Kiss I, Béres J, Orsós Zs, és mtsai (2004) *Magyar Epidemiol*, 1: 69-74.
- Kiss I, Görgényi F, Kerkovits L (2009) *Hypertonia és Nephrologia*, 13: 259–269.
- Kovac C (2000) *Brit Med J*, 320: 536.
- Kovac C (2000a) *Brit Med J*, 320: 1294.
- Kuzmits, B (2006) *ZEF Working Paper Series 66*, Universität Bonn, pp 1-27.
- Lakosi I (2008) [http://www.hidrologia.hu/vandorgyules/27/dolgozatok/01lakosi_ilona.htm]
- Lam CW, James JT, McCluskey, Hunter RL (2004) *Toxicol Sci*, 77: 126–134.
- Lambert B, He SM (1988) *Ann NY Acad Sci*, 534: 369-376.
- Lassú L (1998) Környezetvédelmi vizsgálatok. *Nemzeti Szakképzési Intézet, Budapest*.
- Loli P, Topinka J, Georgiadis P, és mtsai (2004) *Mutation Res*, 553: 79-90.
- Maron DM, Ames BN (1983). *Mutation Res*, 113: 173–215.
- Martuzzi M, Mitis F, Forastiere F (2010) *Eur J Pub Health*, 20: 21-26.
- McKone TE (1987) *Environ Sci Technol*, 12: 1194-1202.
- MERCW (2010) <http://mercw.org/>
- Métneki J, Béres J, Czeizel E (2012-13) *Magyar Epidemiol*, 9-10: 11-27.
- Ministry for Environment of the Republic of Hungary (2000). Report. Published on 9 May 2000.
- Montuori P, Jover E, Morgantini M, és mtsai (2008) *Food Additives Contam*, 25: 511–518.
- Møller P, Christophersen DV, Jensen DM, és mtsai (2014) *Arch Toxicol*, DOI10.1007/s00204-014-1356-x
- Mutsuga M, Kawamura Y, Sugita-Konishi Y és mtsai (2006) *Food Additives Contam*, 23: 212–218.
- Nagy S, Dévai Gy, Czégény I (2000) XXIV. *Halászlati Tudományos Tanácskozás, Szarvas*, pp. 184-191.
- Nawrocki J, F A, Borcz A (2002) *Water Res*, 36: 4893–4901.
- Neuhauser EF, Hartenstein R, Kaplan DL. (1980) *Oikos*, 35: 93-98.
- Nicole W (2013) *Environ Health Perspect*, 121: A182-189.
- Oberdörster E (2004) *Environ Health Perspect*, 112: 1058-1062.
- Page BD, Conacher HB, Salminen J, és mtsai (1993) *J AOAC Int*. 76(1): 26-31.
- Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, és mtsai (2006) *Environ Health Perspect*, 114: 1643–1648.
- Peroni A, Gisondi P, Zanoni M, Girolomoni G (2008) *Dermatologic Therapy*, 21: 31-38.
- Pécs MJV (2008) Integrált városfejlesztési stratégia, melléklet, pp. 182-183.
- Poland CA, Duffin R, Kinloch I, és mtsai (2008) *Nature Nanotech*, 3: 423-428.
- Rosicova K, Geckova AM, Rosic M, és mtsai (2011) *Health and Place*, 17: 701-709.
- Sajgó C, Kovács K, Kárpáti Z, és mtsai (2007) *23rd Int Meeting on Org Geochem Torquay*, pp. 225-226.
- Sajgó C, Kárpáti Z, Horváth I, Fekete J (2007a) *23rd Int Meeting on Org Geochem Torquay*, pp. 563-564.
- Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, és mtsai (2009) *WIRE's Nanomed Nanobiotechnol*, 1: 511–529.
- Sathya TN, Deepa V, Sunil Dutt M, és mtsai (2009) *Australasian Journal of Ecotoxicology* 15: 45-50.
- Schins RPF (2002) *Inhalation Toxicol*, 14: 57-78.
- Shvedova AA, Castranova V, Kisin ER (2003) *J Toxicol Environ Health A*, 66: 1909-1926.
- Standovár T, Primack RB (2001) A természetvédelmi biológia alapjai. *Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest*
- Sun Q, Cornelis MC, Townsend MK, és mtsai (2014) *Environ Health Perspect*, 122: 616-623.
- Swan SS, Main KM, Liu F, és mtsai (2005) *Environ Health Perspect*, 113:1056-1061.
- Szabó IM (1991) *Hidrol Közl*, 71:133-141.
- Szalai Gy, Urbányi A. (1996) in: *National Nature Policy Plan*. IUCN Gland, Budapest, Hungary, pp. 87-93.
- Szendi K, Murányi E, Gerencsér G, Varga C (2007) *Cent Eur J Public Health* 15: S17.
- Szendi K, Murányi E, Gerencsér G, Varga Cs (2009) *Magyar Epidemiol*, 6 (1): S105-106.
- Szendi K, Kontár Z, Gerencsér G, Berényi K, Varga C (2014) *Anticancer Res*, 34: 6197-6198.
- Szikura J, Kolozsvári I (2012) *Acta Biol Debr Oecol Hung*, 27: 187-194.
- Szűcs S, Varga C, Ember I, Kertai P (1994) *J Immunol Methods*, 167: 245-251.
- Takagi A, Hirose A, Nishimura T, és mtsai (2008) *J Toxicol Sci*, 33: 105-116.

Timbrell V, Gilson JC, Webster I (1968) *Int. J. Cancer*, 3: 406-408.

Ungváry Gy, Odor A, Bényi M, és mtsai (2005) *Orv Hetil*, 146(15): 691-699.

Varga C (1988) *Int Arch Occup Environ Health*, 61: 147-149.

Varga Cs (1989) *Hidrol Közl*, 69: 172-179.

Varga Cs (1990) *Hidrol Közl*, 70: 108-113.

Varga C (1991) *Environ Toxicol Chem*, 10: 1029-1035.

Varga Cs (1993) *Bp Közegészségügy*, 25: 156-158.

Varga Cs (1997) *In: Environmental carcinogenic risk and tumor development*, PhD course book, UMSD

Varga C, Pocsai Z, Kertai P (1995) *Mutagenesis*, 10: 43-45.

Varga C, Pocsai Z, Kertai P (1995a) *Mutagenesis*, 10: 253-255.

Varga C, Pocsai Z, Horváth G, Timbrell V (1996) *Anticancer Res*, 16: 811-814.

Varga C, Horváth G, Timbrell V (1996a) *Cancer Lett*, 105: 181-185.

Varga C, Legoza J, Tatar-Kiss Z, és mtsai (1999a) *NATO-ASI Course, Antalya, Turkey*

Varró MJ, Gombkötő Gy, Szeremi M, Rudnai P, Agócs M (2001) *Egészségtudomány*, 45: 167-180.

Vartiainen T, Liimatainen A, Kauranen P, L. Hiisvirta L (1988) *Chemosphere*, 17: 189-202.

Veniale F, Bettero A, Jobstraibizer PG, Setti M. (2007) *Applied Clay Science*, 36:141-147.

Wagner M, Oehlmann J (2011) *J Steroid Biochem Mol Biol*, 127: 128-135.

Wegelin M, Canonica S, Alder AC, és mtsai (2001) *J Water Supply: R&T-AQUA*, 50 (3): 125-133.

WHO (1946) World Health Organization: Constitution.

WHO (1984) Health promotion: A WHO discussion on the concept and principles.

Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, és mtsai (2012) *Nature*, 468: 222-227.

Zhang Y, Bai Y, Jia J, és mtsai (2014) *Chem Soc Rev*, 43: 3762-3809.

A disszertációban felhasznált, a PhD értekezésben nem szereplő publikációk

Nemzetközi folyóiratban megjelent (Impakt faktor/független idézetek)

Ember I, Kiss I, Gyöngyi Z, Varga C (2000) Comparison of early onco/suppressor gene expressions in peripheral leukocytes and potential target organs of rats exposed to the carcinogen 1-nitropyrene. *Eur J Cancer Prev*, 9: 439-342. **(1,351/4)**

Gerencsér G, Szendi K, Murányi E, Varga C (2010) Ecotoxicological studies on Hungarian peloids (medicinal muds). *Applied Clay Science*, 50, 47-50. **(2,303/6)**

Gerencsér G, Szendi K, Berényi K, Varga C (2015) Can the use of medical muds cause genotoxicity in eukaryotic cells? *Environmental Geochemistry and Health*, 37: 63-70. **(2,573/-)**

Gyöngyi Z, Nádas E, Varga C, Kiss I, Ember I (2001) "Long-term" effects of 1-nitropyrene on oncogene and tumor suppressor gene expression. *Anticancer Res*, 21: 3937-3940. **(1,416/4)**

Szendi K, Varga C (2008) Lack of genotoxicity of carbon nanotubes in a pilot study *Anticancer Res*, 28: 349-352. **(1,390/44)**

Szendi K, Gerencsér G, Murányi E, Varga C (2012) Mutagenic activity of peloids in the Salmonella Ames test. *Applied Clay Science* 55: 70-74. **(2,342/3)**

Varga C (2000) Asbestos fibres in drinking water: are they carcinogenic or not? *Med Hypotheses*, 55: 225-226 **(0,760/1)**

Varga C (2005) Can one assess genotoxic and carcinogenic risk of asbestos without mentioning ingested fibres? *Mutation Res*, 572: 173-174. **(3,340/1)**

Varga C (2010) Problems with classification of spa waters used in balneology. *Health*, 2: 1260-1263. **(1,754/6)**

Varga C (2011) A History-based Environmental Health: On The Frontiers Of Ecology, Public Health And History. *WebmedCentral ECOLOGY*, 2 (3):WMC001701 **(-/3)**

Varga C (2011a) The Balneology paradox. *Int J Biometeorol*, 55:105-106. **(2,590/1)**

- Varga C** (2012) Environmental injustices in Central and Eastern Europe: The minority pitfall. *World Environment*, 2 (3): 35-37. **(-/1)**
- Varga C** (2012a) Balneoprevention: new approaches. *Int J Biometeorol*, 56:195–197. **(2,590/5)**
- Varga C** (2012b) Volatile organics in thermal spa waters: active ingredients or environmental toxicants? *Thermae & Spa Medicine*, 2: 1-8. **(-/2)**
- Varga C** (2012c) Solid-phase environmental genotoxicity: In Vivo Veritas! *WebmedCentral TOXICOLOGY*, 3 (1): WMC002932 **(-/2)**
- Varga C, Ember I** (2000) Comments on The worst of both worlds: Poverty and politics on the Balkans. *Environ Health Perspect*, 108A: 494. **(-/1)**
- Varga C, Pikó B** (2012) An urgent need of super-individual approach in human studies. Population toxicology – an example. *World Environment*, 2 (4): 56-61. **(-/1)**
- Varga C, Szendi K** (2008) Mesothelioma and environmental exposure. A newly developed animal model for fiber exposure. *Ann NY Acad Sci*, 1138: 73-76. **(2,303/2)**
- Varga C, Szendi K** (2010) Carbon nanotubes induce granulomas but not mesotheliomas. *In Vivo* 24: 153-156. **(1,159/23)**
- Varga C, Horváth G, Pocsai Z, Timbrell V** (1998) On the mechanism of cogenotoxic action between ingested amphibole asbestos fibres and benzo(a)pyrene: I. Urinary and serum mutagenicity studies with rats. *Cancer Lett*, 128: 165-169. **(1,363/7)**
- Varga C, Horváth G, Timbrell V** (1999) On the mechanism of cogenotoxic action between ingested amphibole asbestos fibres and benzo(a)pyrene: II. Tissue specificity studies using comet assay. *Cancer Lett*, 139: 173-176. **(1,518/10)**
- Varga C, Kiss I, Ember I** (2002) The lack of environmental justice in Central and Eastern Europe. *Environ Health Perspect*, 110A: 662-663. **(3,452/26)**
- Varga C, Szendi K, Ember I** (2006) An in vivo model for testing genotoxicity of environmental fibre-associated nitroarenes. *In Vivo* 20, 539-542. **(1,273/1)**
- Varga C, Ember I, Murányi E, Kiss I** (2012) Historical public health in Central Europe with special reference to Hungary. Long-term environmental effects of a historical cataclysm. *J Pub Health Res*, 1: 45-50.
- Varga C, László M, Gerencsér G, Gyöngyi Z, Szendi K** (2015) Natural UV-protective organic matter in thermal water. *J Photochem Photobiol-B*, 144: 8-10. **(2,803/-)**

Hazai folyóiratban megjelent

- Ember I, Varga Cs.** (2001) Magyarország rövid történeti demográfiája, környezeti állapota és annak következményei. *Kapu*, 14 (10): 56-59.
- Gerencsér G, Varga Cs** (2008) Magyarországi gyógyiszapok ökotoxikológiai vizsgálata fehér mustár gyökérnövekedési teszttel. *Balneológia Gyógyf Gyógyid*, 27 (1-2): 43-47. **(-/1)**
- Gerencsér G, Varga Cs** (2008a) Hévízi és kolopi gyógyiszapok ökotoxikológiai minősítése Eisenia-teszttel. *Balneológia Gyógyf Gyógyid*, 27 (1-2): 48-56. **(-/1)**
- Gerencsér G, Szendi K, Varga Cs** (2011) Gyógyiszapok ökogenotoxikológiai vizsgálata. *Magyar Epidemiol*, 8: 123-127. **(-/3)**
- Szendi K, Varga Cs** (2006) Nanotechnológia, egy új kihívás a környezethigiéne számára: Szén nanocsövek. *Magyar Epidemiol*, 3: 59-66.
- Szendi K, Varga Cs** (2006a) Előkísérletek a szén nanocsövek potenciális genotoxicitásának és mesothelioma-indukciójának vizsgálatára. *Egészségtudomány*, 50, 73-82. **(-/1)**
- Szendi K, Gerencsér G, Murányi E, Varga Cs** (2011) A balneoterápia lehetséges kockázata: Peloidok mutagén aktivitásának vizsgálata bakteriális mutagenitási tesztben. *Magyar Epidemiol*, 8: 109-121. **(-/3)**
- Varga Cs** (2005a) A genotoxikológiai kockázatbecslés nehézségei: környezeti azbesztexpozíció. *Magyar Epidemiol*, 2: 147-150.
- Varga Cs** (2006a) A balneológia tudományos alapjairól. *Lege Artis Medicinae*, 16: 391-392.

- Varga Cs, Szendi K** (2006) A karcinogén 1-nitropirén in vivo mutagenitása, egy potenciális szeszexpozíció modellje. *Magyar Onkol*, 50: 337-340.
- Varga Cs, Szuett J** (2008) A balneológia prevenciós aspektusairól. *Balneológia Gyógyf Gyógyid*, 27 (1-2): 87-92. (-/2)
- Varga Cs, Kiss I, Ember I** (2010) Egy nemzeti kataklizma kései következményei. *Trianoi Szle*, 2 (2): 89-98.

A disszertációban idézett könyvek, könyvfejezetek, monográfiák

- Remenyik E, Varga C, Emri G, Hunyadi J, Horkai I** (1998) Comet assay to study UV-induced DNA damage. in: *Biologic Effects of Light (Holick MF, Jung EG. eds.)*, pp 41-43, Kluwer; Boston, London, Dordrecht
- Varga C** (1998) Environmental Health–Laboratory and Field Studies, Course Book, School of Public Health, pp 1-150. SPH. Debrecen.
- Varga Cs.** (2002) Kémiai biztonság I-II, *Kémiai biztonsági kézikönyvek Vol. 2.* pp 1-279. ÁNTSZ HBMI.
- Varga Cs.** (2006) A talaj szennyezettségének hatása az egészségre. in: *Környezet-egészségtan (Ember I. szerk.) Dialóg-Campus* 2006, pp. 271-278.
- Varga Cs** (2007) A vizek szennyezettségének hatása az emberi egészségre. in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I. szerk.) Dialóg-Campus Kiadó*, 2007. pp. 446-451.
- Varga Cs** (2007a) Hygiénés toxikológiai vizsgálatok. in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I. szerk.) Dialóg-Campus Kiadó*, 2007. pp. 409-411.
- Varga Cs** (2007b) Hygiénés genotoxikológiai vizsgálatok. in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I. szerk.) Dialóg-Campus Kiadó*, 2007. pp. 416-421.
- Varga Cs** (2007c) Balneoprevenció. in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I. szerk.) Dialóg-Campus Kiadó*, pp. 502-503.
- Varga Cs** (2010a) Történeti egészségtan. A történelem, a környezethigiéne és az emberi egészség érintkezési pontjai. In: *Történeti egészségtan (Ember I, Molnár FT, Varga Cs. szerk.) Dialóg–Campus Kiadó*, 2010. pp. 30-33.
- Varga Cs** (2010b) Határok és betegségek: betegség és egészség a nagypolitika erőtereiben. Környezeti egyenlőtlenségek és igazságtalanságok a Kárpát-medencében. Trianon hosszú távú hatásai. In: *Történeti egészségtan (Ember I, Molnár FT, Varga Cs. szerk.) Dialóg–Campus Kiadó*, 2010. pp. 159-171.
- Varga Cs** (2012d) Vízhigiéne – víztoxikológia: Aktuális hazai kérdések és kutatási irányok (Monográfia). *Acta Biol Debr Oecol Hung*, 29: 9-120.
- Varga Cs** (2013) Környezet-egészségtan: Bevezetés. in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I, Kiss I, Cseh K. szerk.) PTE ÁOK*, p. 299.
- Varga Cs** (2013a) Ökológiai alapfogalmak. in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I, Kiss I, Cseh K. szerk.) PTE ÁOK*, pp. 299-300.
- Varga Cs** (2013b) Higiénés toxikológiai vizsgálatok. in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I, Kiss I, Cseh K. szerk.) PTE ÁOK*, pp. 323-325.
- Varga Cs** (2013c) Higiénés genotoxikológiai vizsgálatok. in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I, Kiss I, Cseh K. szerk.) PTE ÁOK*, pp. 325-327.
- Varga Cs** (2013d) A vizek szennyezettségének hatása az emberi egészségre. in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I, Kiss I, Cseh K. szerk.) PTE ÁOK*, pp. 337-342.
- Varga Cs** (2013e) A talaj szennyezettségének hatása az egészségre. in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I, Kiss I, Cseh K. szerk.) PTE ÁOK*, pp. 342-344.
- Varga Cs** (2013f) A szennyvíz, a hulladékok és a veszélyes hulladékok egészségkárosító hatásai és kezelésük. in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I, Kiss I, Cseh K. szerk.) PTE ÁOK*, pp. 344-346.
- Varga Cs** (2014) A gyógyvizek szerves anyagainak jelentősége a balneoterápiában. in: *Balneoterápia és hidroterápia (Bender T. szerk.) Medicina*, pp 47-51.
- Varga Cs, Ember I** (2013) Kémiai biztonság és környezettoxikológia. in: *Népegészségügyi Orvostan (Ember I, Kiss I, Cseh K. szerk.) PTE ÁOK*, pp. 318-323.