

**KÖRNYEZETI RÉSZECSCKEEXPOZÍCIÓK  
GENOTOXIKUS HATÁSA *IN VIVO* ÉS *IN VITRO***

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Dr. Szendi Katalin**

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Programvezető: Prof. Dr. Ember István

Témavezető: Dr. Varga Csaba

Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar

Pécs, 2012

## 1. Bevezetés

### 1.1 Általános bevezetés

A részecske ill. rosttoxikológia a tudomány régóta kutatott területei közé tartozik. A környezetünket szennyező részecskék (rostos és szemcsés) expozíciójával számos helyen találkozhatunk: pl. a gyártás, ipari termékek használata, a bányászat, illetve az emberi tevékenységet követő, véletlenszerű expozíciók során is, melynek hatására különböző betegségecsoportokkal kell szembesülnünk, mint az asztma, krónikus obstruktív tüdőbetegségek, kardiovaszkuláris megbetegedések, vagy akár fibrózis illetve a különböző ráktípusok. A század egyik új kihívása a szilárd halmazállapotú, finomszemcsés anyagok (mint pl. elemi szálak, nanotechnológiai termékek) széles spektrumának feltérképezése.

Dolgozatomban rostos és szemcsés részecskék specifikus genotoxicitását vizsgáltam. A kísérletek 3 anyagcsoporton történtek. Az ismertén karcinogén azbesztrostokat, a méretükben, alakjukban az azbesztrostokhoz nagyon hasonló, de eltérő biológiai aktivitást mutató szénnanocsöveket, és mind a balneoterápiában, mind a wellness területén előszeretettel alkalmazott gyógyiszapokat vizsgáltuk.

A genotoxikológiai tesztelés és a rákkockázatbecslés szempontjából a rostos és szemcsés részecskék a „klasszikus toxikus” anyagokhoz (gáz vagy folyadék fázisú kémiai karcinogének) képest egy speciális csoportot képeznek. Míg a vegyi anyagok a klasszikus toxikokinetika szabályait követik (eloszlás, biotranszformáció, elimináció), addig a részecskék teljesen más módon fejthetik ki hatásukat (jellemző kinetika: pl. a lerakódás, clearance, elhúzódó elimináció).

Legjelentősebb közös tulajdonságuk a felszínükhöz kötött szerves anyagok potenciális jelenléte. A rostos szerkezetű anyagok a nagy fajlagos felületük miatt számos lehetséges mutagént képesek megkötni, de a szemcse típusú anyagok is hordozhatnak policiklusos aromás szénhidrogéneket és egyéb mutagén komponenseket [1].

### 1.2 Az 1-nitropirén és az azbeszt *in vivo* vizsgálata

Az 1-nitropirén (1-NP) elsősorban közlekedési eredetű, valamint fosszilis tüzelőanyagok tökéletlen égéskor keletkező, továbbá a dohányfüstben előforduló, nitrocsoporttal rendelkező policiklusos aromás szénhidrogén [2]. Egy másik lényeges légszennyező anyag az azbeszt, melynek rostjai felületükön megkötethetik és akumulálhatják pl. az 1-NP molekulákat is [3].

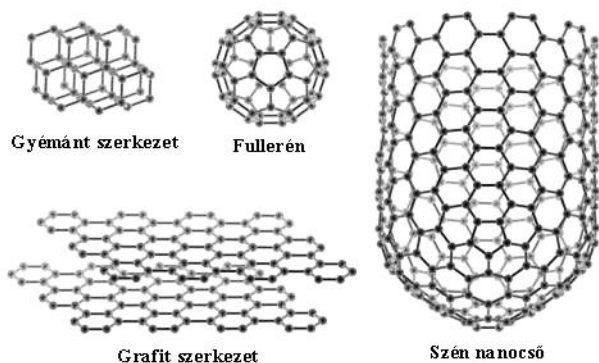
Az azbesztet, kedvező tulajdonságai miatt, (hajlékonyság, ellenálló képesség) széles körben használták. Habár 2005. január 1-től Magyarországon tilos minden azbesztet tartalmazó termék forgalmazása és felhasználása, a belélegezhető rostok továbbra is jelen vannak az emberi környezetben, mely több emittáló forrás működésének következménye. Általában néhány évtizedes latenciaidőt követően megbetegedéseket okozhatnak (azbesztózis, bronchiális karcinóma, pleurális vagy peritoneális mezotelióma) [3].

Az elsősorban közlekedési eredetű rostokhoz kötött molekulák gyakran kerülnek a gasztrointesztinális rendszerbe. A tüdőbe kerülő rostok egy részét felköhöghetjük, miközben a rostkötegek kisebb átmérőjű kötegekké, vagy elemi rostokká esnek szét. Így a teljes populáció vonatkozásában az orális expozíció jelentősnek tekinthető [4, 5].

Állatkísérletekben a lenyelt azbesztrostok felhalmozódását több szervben is kimutatták, főként a csepleszben [6, 7]. Emberi boncolási adatok is alátámasztják a cseplesz rendkívül magas akumulációs hajlamát, mely minden bizonnyal összefüggésben áll a hashártya daganatainak előfordulásával [8].

### 1.3 Szénnanocsövek potenciális genotoxicitásának és mezoteliómaindukciójának vizsgálata

A szénnanocsövek a szén allotróp módosulatainak új tagjai, melyek a fullerénekhez és a grafithoz hasonlatosak, legismertebb formáik az egyfalú- (SWCNT) és többfalú szénnanocsövek (MWCNT) (1. ábra).



1. ábra: A szén allotróp módosulatai [9]

Méreteiket tekintve, míg átmérőjük a nanométer tört része is lehet, addig hosszuk elérheti a több tíz mikrométert (hossz-átmérő arány  $\geq 3:1$ ). Egyedülálló elektromos, mechanikai és termikus tulajdonságai miatt a szénnanocsövek igen fontossá válnak az elektronika, az űrkutatás és a számítógépipar újabb területein [9, 10]. Ma még csak évente néhány száz tonnát gyártanak belőlük, de termelésük volumene exponenciálisan növekszik [11], ugyanakkor nincs megfelelő mennyiségű adat sem az általános toxicitásról, sem specifikus toxikológiai tulajdonságaikról (pl. genotoxicitás és karcinogenitás) [12, 13]. Tulajdonságaikban nagyon hasonlítanak egyes, bizonyított környezeti és toxikológiai kockázatot jelentő ásványok elemi rostjaihoz, elsősorban az azbeszthez [3].

A szénnanocsövek okozhatnak apoptózist, citotoxikus választ, pulmonális toxicitást [14-17], oxidatív stresszt, dermális toxicitást [18], granulómaképződést [14, 17], mezotelióma kialakulását [19, 20] és szerepet játszhatnak az atherogenezisben [15, 21, 22]. Fontos lépés tehát a nanotermékek környezeti és egészségügyi hatásainak nyomon követése, hogy kontrollálni tudjuk az előrehaladott technika és az ezzel járó károsító tényezők egyensúlyát.

### 1.4 Peloidok mutagén aktivitásának vizsgálata bakteriális mutagenitási tesztkben

A balneoterápia és balneoprevenció nagy népszerűségnek örvendő ága az iszapkezelés. A gyógyiszapok (peloidok, pelos: sár, görög szó) a természetben előforduló, ásványi és növényi eredetű anyagok, melyek finom szemcsézettségük, vízkötő és hőtároló képességük folytán alkalmasak forró göngyölések készítésére vagy hosszú ideig melegen maradó fürdők előállítására. Legelterjedtebben a reumás mozgásszervi betegségek kezelésében használják [23, 24].

Bár a gyógyvizeket, gyógyiszapokat terápiás vagy prevenció célból régóta alkalmazzák, lehetséges mellékhatásaik ismeretlenek. Kevés információ áll rendelkezésünkre gyógyító hatásuk bizonyítására is. Jól ismert, hogy a gyógyiszapok kialakulásában a magas hőmérsékletnek és a nagy nyomásnak kulcsfontosságú szerepe van, amely nemcsak a terápiás szempontból kedvező komponensek, hanem az esetlegesen toxikus, egészségre potenciálisan káros alkotórészek kialakulásához is vezethet. Gyógyvizekben az utóbbi 10-20 évben számos szerves molekulát találtak gázkromatográfia, nagynyomású folyadékkromatográfia, valamint az ezekhez kapcsolt tömegspektrometria segítségével. Gyógyiszapokban való jelenlétükről viszont kevés adat áll

rendelkezésünkre, sem interakcióikat, sem pedig pontos biológiai aktivitásukat nem ismerjük. Előfordulhatnak köztük genotoxikus és egyéb toxikus anyagok is [25].

## **2. Célkitűzések**

Az alábbi célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

### **Az 1-nitropirén és az azbeszt *in vivo* vizsgálata**

- Hatásmechanizmus, potenciálisan mutagén metabolitok kiválasztási kinetikájának megismerése és adatgyűjtés kockázatbecsléshez
- Új állatkísérletes modell kifejlesztése annak eldöntésére, hogy az azbesztrostok és a mezotélisejtek között krónikusan fennálló, direkt kontaktus okoz-e mezoteliómát
- Környezeti expozíció modellezése 1-NP-vel előkezelt azbesztrostokkal, komutagenitás és egyéb lehetséges kémiai ill. fizikai interakciók tanulmányozása

### **Szénanocsövek potenciális genotoxicitásának és mezoteliómaindukciójának vizsgálata**

- Elsődleges adatok megszerzése a szénanocsövek potenciális toxikus és genotoxikus hatásairól, vagy azok kizárása
- Szénanocsövek potenciális mezoteliómaindukáló hatásának kimutatása, ill. környezeti expozíció modellezése 1-NP-vel előkezelt szénanocsövekkel rostos anyagok számára kifejlesztett *in vivo* krónikus, kontaktexpozíciós modellünkben

### **Peloidok mutagén aktivitásának vizsgálata bakteriális mutagenitási tesztben**

- Hazai gyógyiszapok (Hévíz, Kolop) lehetséges toxikus és genotoxikus hatásainak vizsgálata, adatgyűjtés kockázatbecsléshez
- Új kísérleti módszerek kifejlesztése az előkezelés nélküli peloid minták lehetséges komplex genotoxikus hatásainak vizsgálatához

### 3. Anyag és módszer

I. táblázat: A dolgozatban ismertetett vizsgálatok összefoglaló táblázata

Vizsgálati típusok	Alkalmazott módszerek	Anyagcsoportok	Sejtkultúrák, biológiai rendszerek	Kísérlet tartama	Kezelési mód
<i>in vitro</i>	Standard Salmonella Ames-teszt	MWCNT, SWCNT	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100	48 h	100, 50, 25 µl/lemez
		peloidkivonatok			cc. 0,01 mg/µl MWCNT
	Előinkubációs Ames-teszt	MWCNT		48 h	100, 66, 33 µl/lemez
		peloidok		1 h előinkub. + 48 h	5, 10 mg/lemez
				30-60-120 perc előinkub. + 48 h	20, 40, 80 mg/lemez
Citogenetikai vizsgálatok	MIN	72 h	10		
	SCE	72 h	mg/szövettenyésztő cső		
kombinált <i>in vitro/in vivo</i>	Vizeletmutagenitás Ames-tesztben	MWCNT, SWCNT	humán limfociták	72 h	cc. 1 mg/ml
		1-NP	patkány n=6 állat/csoport vizeletminta	24 h, 48 h	po., ip. 30 µmol/ttkg
		MWCNT, SWCNT	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100	24 h	po. 50 mg/ttkg
<i>in vivo</i>	Krónikus, kontaktexpozíciós modell	krokidolit, krizotil, +/- 1-NP	patkány n=6 állat/csoport	12 hónap	25 mg/ttkg
		MWCNT, SWCNT, +/- 1-NP			

### **3.1 *Salmonella Ames* mutagenitási vizsgálatok [26]**

#### 3.1.1 Klasszikus, lemezöntéses módszer

Genetikailag módosított, hisztidin szintézisben gátolt mutáns *Salmonella typhimurium* TA törzseit használtuk (TA98, 100). Ha a minta mutagén, a minimális hisztidin tartalmú táptalajon a reverz mutációt szenvedett baktériumok ún. „revertáns” telepeket hoznak létre 48 óra alatt, a telepszámok pedig a mutagenitás erősségével növekszenek.

#### 3.1.2 Előinkubációs Ames-teszt

A standard eljárás egy változata, melynek érzékenysége nagyobb. Az előinkubációs Ames-teszt során a tesztanyagok és a *S. typhimurium* baktériumok együtt magasabb koncentrációban inkubálódnak, mielőtt a minimál-glükózzagar lemezekre kerülnének, szemben a hagyományos eljárással.

#### 3.1.3 Vizeletmutagenitás Ames-tesztben [27]

Kezelt állatok vizeletmintái potenciális mutagén hatásainak vizsgálatára a konvencionális lemezinkorporációs *Salmonella Ames*-tesztet alkalmazzuk.

### **3.2 *Citogenetikai vizsgálatok***

#### 3.2.1 Mikronukleusz teszt [28]

Olyan kémiai anyagok mutagén hatásának kimutatására alkalmas, melyek interfázisban lévő sejtek citoplazmájában megjelenő kromoszóma fragmentumok képződését okozzák. Kromoszómatorést okozó (klasztogén) vagy extra kromoszómát eredményező (aneugén) hatásra a mikronukleuszok gyakorisága megsokszorozódik.

#### 3.2.2 Testvérkromatid-csere (SCE) analízis [29]

A perifériás limfociták *in vitro* tenyésztése során nukleozid-analóg (bróm-dezoxiuridin) beépülését lehetővé téve, a szemikonzervatív replikáció következtében a második metafázisban (M2 fázis) a testvérkromatidok differenciális festődését érhetjük el. Genotoxikus hatásra megnő a testvérkromatidok homológ szakaszai közötti kicserélődés gyakorisága.

### **3.3 *Krónikus, kontaktexpozíciós modell rostszerkezetű anyagokhoz köthető mutagenitás és komutagenitás vizsgálatára***

Az általunk kifejlesztett [30] modell lényege, hogy a rostos szerkezetű anyagok és a mezotélsejtek közötti krónikusan fennálló, direkt kontaktust vizsgáljuk potenciális mezoteliómaindukáló hatás kutatása érdekében. A keményzselatin-kapszulába helyezett 1-NP-vel előkezelt, ill. előkezelés nélküli rostokat az ún. *Kertai-féle zsebbe* (lig. hepatogastricum) ültettük. 12 hónap elteltével a szervekből hisztopatológiai vizsgálatot végeztünk.

### **3.4 *Peloidkivonatok* [31]**

A négyféle peloidkivonat elkészítéséhez rendre desztillált vizet, 0,1N-os sósavat, metanolt, illetve toluolt használtunk. A gyógyiszapok kivonatainak vizsgálatára a konvencionális *Salmonella Ames*-tesztet alkalmazzuk.

## 4. Eredmények

### 4.1 Az 1-nitropirén és az azbeszt *in vivo* vizsgálata

#### 4.1.1 Vizeletmutagenitás Ames-tesztben

Statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,05$ ) mutagenitást a TA98-as törzsben az ip. és a po. kezelt csoport első 24 órában begyűjtött vizeletmintáiban tudtunk kimutatni. Azonban, míg az ip. csoportban az enzimatis bontás (dekonjugáció) nem befolyásolta az eredményt, addig a po. kezelt csoportnál csak a dekonjugáló enzimek jelenlétében jelentkezett szignifikáns mutagenitás ( $p = 0,031$ ). A TA100-as törzsben viszont csak az ip. kezelés okozott erősen szignifikáns ( $p = 0,002$ ;  $0,010$ ) mutagén hatást az első 24 órás vizeletmintáknál. Ez a mutagenitás mind az enzimek jelenlétében, mind hiányában jelentkezett (+DE vs. -DE), de a dekonjugáció szignifikánsan tovább fokozta a megjelenő mutagenitás erősségét ( $p = 0,003$ ). Viszont sem a 48 órás ip. minta, sem a 24- és 48 órás po. minták nem mutattak pozitívítást a TA100-as törzsben

#### 4.1.2 Krónikus, kontaktexpozíciós modell

A kémiai tisztaságú és 1-NP-vel előkezelt azbesztmintákkal exponált állatcsoportok boncolása során makroszkóposan kékeszürke azbesztfelhalmozódás látható a hasüregben: a Kertai-féle zsebben és a környező szervek felszínén, az omentumon és a peritoneumon. A különböző azbesztmintákkal exponált állatcsoportok valamennyi tagjának májából készített szövetminták hisztológiai vizsgálata csupán megtartott szerkezetű májállományt, idegentest típusú granulomatózus reakciót és többmagvú óriássejteket mutatott ki. Az exponált ill. a ZnO-dal kezelt negatív kontroll csoportban mezoteliómára utaló jeleket sem makroszkóposan, sem mikroszkópos vizsgálattal nem detektáltunk.

### 4.2 Szénnanocsövek potenciális genotoxicitásának és mezoteliómámaindukciójának vizsgálata

#### 4.2.1 Salmonella Ames mutagenitási vizsgálatok (*klasszikus, lemezöntéses módszer, előinkubációs Ames-teszt, vizeletmutagenitás Ames-tesztben*)

Az SWCNT és MWCNT esetében, egyik módszernél sem volt kimutatható, statisztikailag szignifikáns mutagenitás ( $p < 0,05$ ).

#### 4.2.2 Citogenetikai vizsgálatok (*mikronukleusz teszt és SCE-analízis*)

Mikronukleusz tesztben a binukleált sejtek gyakoriságát az MWCNT- kezelés nem befolyásolta, mely annyit jelent, hogy a tesztanyagnak nem volt a citogenetikai értékelést befolyásoló toxikus hatása a tenyészetekre. Az adatokból statisztikailag szignifikáns különbséget ( $p < 0,05$ ) nem találtunk a kezelt és a negatív kontroll eredmények összehasonlítása során. Az azonos dózisu SWCNT-kezelés azonban határozott mitózisgátlást jelzett, amely a kétmagvú sejtszám nagyfokú csökkenése miatt lehetetlenné tette a számlálást.

MWCNT esetében szignifikáns SCE-gyakoriságemelkedést nem találtunk. Az SWCNT-vel kezelt esetekben az osztódási kinetika teljes M1 irányú eltolódását tapasztaltuk, mely az értékelést nem tette lehetővé.

#### 4.2.3 Krónikus, kontaktexpozíciós modell

Mezoteliómára utaló elváltozásokat sem makroszkóposan, sem mikroszkóposan, a kezelt és a kontroll csoportban sem észleltünk. A májmetszeten idegentest típusú granulomatózus reakciót, többmagvú óriássejteket, szénszemcséket bekebelező makrofágokat láttunk, melyeket kötőszövetes

sövények határoltak el az ép szövetből. Mindkét szénnanocsó kezelés hasonló elváltozásokat eredményezett.

### **4.3 Peloidok mutagén aktivitásának vizsgálata bakteriális mutagenitási teszben**

#### 4.3.1 Előkezelés nélküli peloidok

Statisztikailag szignifikáns mutagenitást nem észleltünk sem a hévízi, sem a kolopi peloid mintáknál.

#### 4.3.2 Peloidkivonatok

##### 4.3.2.1 1. sorozat

A hévízi iszap főleg szerves oldószeres oldatai: sósavas kivonat TA98-as törzsben, illetve vizes és sósavas kivonatok TA100-as törzsben metabolikus aktiváció után statisztikailag szignifikáns mutagenitást mutattak. A hévízi iszap főleg szerves oldószeres kivonatai közül: a toluolos extraktum TA98-as törzsben, metabolikus aktiváció után, illetve a metanolos extraktum TA100-as törzsben, metabolikus aktivációval és anélkül is mutagénnek bizonyult ( $p < 0,05$ ).

A kolopi iszap vizes és sósavas kivonatai esetében a TA98-as törzsnél nem észleltünk eltérést. Azonban ezek a kivonatok a TA100-as törzsnél szignifikáns mutagenitást mutattak metabolikus aktiváció után. A kolopi iszap metanolos és toluolos oldatai enzimikus aktiváció után mutagénnek bizonyultak a TA100-as törzs esetében. A TA98-as törzs alkalmazásakor a szerves anyagokat tartalmazó kivonatokban nem tapasztaltunk eltérést.

##### 4.3.2.2 2. sorozat

A hévízi peloid kivonatai közül TA98-as törzsnél a sósavas oldat metabolikus aktiváció nélkül (S9-) szignifikáns mutagenitást mutatott ( $p < 0,05$ ). A TA100-as törzsnél szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk.

A kolopi iszap esetén a TA98-as törzsnél, metabolikus aktiváció nélkül (S9-) a vizes és metabolikus aktiváció után (S9+) a metanolos kivonat, míg a TA100-as törzsnél, metabolikus aktiváció után (S9+) a sósavas kivonat mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget a megfelelő oldószeres kontrollhoz képest.

## **5. Megbeszélés és következtetések**

A disszertációban három teljesen eltérő szilárd részecsketípus specifikus genotoxicitását vizsgáltam növekvő mérettartományban. A nanométeres nagyságrendű, méretükben, alakjukban az azbesztrostokhoz nagyon hasonló, de eltérő biológiai aktivitást mutató szénnanocsőveket, az elektronmikroszkópos mérettartományban lévő, ismert karcinogén azbesztrostokat, és a 200  $\mu\text{m}$ -nél kisebb szemcseméretű gyógyiszapokat. A legnagyobb hangsúlyt legjelentősebb közös tulajdonságukra kell fektetni, a felszínükhöz kötött szerves anyagok potenciális jelenlétére!

Amennyiben környezeti mintákat vizsgálunk, abban az esetben a megfigyelt következmény a felszínen hordozott anyagokkal állhat kapcsolatban. Az azbesztrostokkal történt kutatásaink során korábbi HPLC eredmények [32, 33] igazolják a felülethez kötött anyagok jelenlétét, mellyel párhuzamosan alakultak a genotoxicitási vizsgálatok eredményei is. E tapasztalatokat a szénnanocsővek kutatása során is felhasználtuk. A gyógyiszapok felszínéhez kötődő kémiai anyagok kivonatainak frakcionálását követő eredményeink is ezt az elméletet támasztják alá.



Vizsgálatainkat a karcinogén 1-nitropirén *in vivo* mutagenitási vizsgálatával kezdtük, mellyel egy potenciális azbesztexpozíció modelljét készítettük el. A jelen kísérletek során, ugyanazzal a kezelési protokollal, amelyet korábban citogenetikai és génexpressziós vizsgálatokban is alkalmaztak [34-36], a kiválasztott vizelet mutagenitását igazoltuk. A TA100-as törzs használatával, mely bázispárszubsztitúcióra érzékeny, a mutagenitás csak az első 24 órában jelentkezett az ip. kezelést követően. Az 1-NP mutagén metabolit(ok) mindenképpen konjugált formában is jelen volt(ak) ebben a vizeletmintában, hiszen a dekonjugáció a mutagenitás újabb szignifikáns növekedésével járt. A po. kezelés kizárólag a TA98 által kimutatható frame-shift mutagén(ek) megjelenéséhez vezetett a vizeletben, mely(ek)et dekonjugáció mellett tudtunk kimutatni az első 24 órában. A második 24 órában a vizeletminták már nem mutattak mutagén hatást, vagyis a mutagén 1-NP metabolitok 24 óra alatt kiürültek. Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a biotranszformáció jellegét nagymértékben befolyásolja az expozíció módja. A po. kezelés a kockázatbecslés szempontjából fontos, mivel ez a környezeti 1-NP-expozíció lehetséges formáját modellezi. A szituáció nagyban hasonlít tehát a karcinogén azbesztrostok esetéhez, mely esetben a rostokhoz kötött molekulák bekerülhetnek a gasztrointesztinális rendszerbe [4].

Az 1-nitropirén *in vivo* mutagenitási vizsgálatában kapott eredményeket felhasználtuk az újonnan kifejlesztett *in vivo* krónikus, kontaktexpozíciós modellünkhöz, melyben előkezelés nélküli, illetve a környezeti expozíció modellezésére 1-nitropirénnel előkezelt azbesztrostokat használtunk. *In vivo* vizsgálatunkban még az azbesztrostok mezotélisejtekre közvetlenül ható, krónikusan fennálló expozíciója sem indukált peritoneális mezoteliómát. Mivel független tanulmányokban [33, 37, 38] az előkezelt rostok (krokidolit, antofillit + benz[*a*]pirén) kogenotoxicitást mutattak, saját *in vivo* kísérleteinkben nem erre az eredményre számítottunk. Ez a megfigyelés arra enged következtetni, hogy a mezotelióma kialakulásának mechanizmusa független lehet a rostok és a mezotélisejtek fizikai kontaktusától.

Ezt követően a nanométeres tartományba eső, az azbesztrostokhoz igen hasonlatos, újnak mondható anyagcsoport, a szénnanocsövek potenciális genotoxicitását és mezoteliómaindukcióját vizsgáltuk az azbesztrostok kutatása során megszerzett ismeretanyag felhasználásával és összevetésével. Előkísérleteink során a vizsgált nanocsövek esetében pontmutációt előidéző hatást bakteriális rendszerben nem észleltünk. Vizsgálataink során klasztogén, aneugén illetve SCE-gyakoriságot befolyásoló hatás emberi sejtek tenyésztésében nem volt kimutatható. Az SWCNT típusú csövek sejttoxikusnak bizonyultak a tenyésztésekben, legalábbis végpontként a mitózisgátlást vizsgálva. A kombinált *in vivo/in vitro* vizeletmutagenitási tesztünkben is negatív eredményeket kaptunk. Oxidatív stressz vagy szabadgyökképző hatások kimutatására az itt alkalmazott tesztek feltehetőleg nem elég érzékenyek. Éppen ezért nagyobb felbontású citogenetikai és egyéb vizsgálatok (mint pl. célszövetek *in vivo* sejtszintű DNS-mikrogélektroforézise (Comet assay) [38], vagy a *Salmonella typhimurium* más törzseivel való tesztelés) több információt nyújthatnak. A széles skálán mozgó méretbeli eltérések, a nagy felület:tömeg arány és a jelentős mértékű adszorpciós kapacitás a szénnanocsövek értékelésében döntő fontosságú. Mezetelióma kialakulását azonban *in vivo* karcinogenitási vizsgálatunkban sem kémiai tisztaságú, sem NP-nel előkezelt csövek esetében nem észleltük. Módszerünkkel a zselatinkapszula felszívódása után a mezotélisejtek közvetlen közelébe juttattuk a csöveket, tehát ha fizikai karaktere és a közvetlen kontaktus következtében az anyag mezoteliómát lenne képes indukálni, akkor ezt észleltük volna. Ebből kifolyólag eredményeink nem jeleznek számottevő kockázatot, főként az azbesztrostokhoz képest. Azonban a szénnanocsövek daganatot okozó hatását nem zárhatjuk ki. Az eddigi kutatások között emberre vonatkozó, élettanilag releváns expozíciós utat értékelő, karcinogén hatásokat vizsgáló tanulmány egyelőre

még nem elérhető. A pontosabb expozíció és kockázatbecslés érdekében még több adatra van szükség.

A még nagyobb mérettartományba tartozó peloidoknál is – környezeti mintákról lévén szó – a felületükhöz potenciálisan kötődő kémiai anyagok jelenlétéből, illetve a lehetséges kogenotoxikus hatásból indultunk ki. Kísérleti módszereink fejlesztésének célja az volt, hogy peloidmintákat előkezelés nélkül (*in toto*) tudjuk vizsgálni, hogy ebben a formában okoznak-e mutációt a baktériumtörzsekben. Annak ellenére, hogy a Salmonella Ames-teszt érzékenyebb formáját, az előinkubációs Ames-tesztet alkalmaztuk, a peloidminták egy dózisa esetében sem kaptunk statisztikailag szignifikáns eredményt. Ennek oka lehet, hogy a módszer korlátozza a rendszerbe vihető mintamennyiséget. A probléma kiküszöbölésére a gyógyiszapok szerves és szervetlen kivonatait készítettük el. A két egymást követő kísérletsorozatban klasszikus talajkémiai eljárással frakcionáltuk a kivonatokot. Mind a szerves, mind a szervetlen kivonatok számos frakciója mutatott statisztikailag szignifikáns mutagenitást metabolikus aktivációval és anélkül is. Mindkét peloidkivonatos kísérletben több statisztikailag szignifikáns eltérést tapasztaltunk metabolikus aktiváció (S9+) alkalmazása mellett (14), mint anélkül (4). Tehát az indirekt mutagének jelenléte mindkét iszapmintában jelentős. A TA100-as törzsnél metabolikus aktiváció után (S9+) több statisztikailag szignifikáns mutagenitást figyelhettünk meg mindkét peloidnál. Így feltételezzük, hogy a peloidminták főként bázispárszubsztitúciót okozó indirekt mutagéneket tartalmazhatnak. Az iszapkivonatos vizsgálataink ismételt eredményeiben fluktuációt tapasztaltunk: első esetben több mutagén frakciót kaptunk, mint másodszorra, és a második kísérletsorozatban a mutagén mintázat szinte teljes mértékben különbözött az előzőtől, csupán minimális átfedés volt megfigyelhető. Az iszapban élő, biológiai-metabolikus aktivitással rendelkező mikroorganizmusok magyarázhatják a fenti eredményeket [39]. Veniale és munkatársai szerint [39] az iszapokban élő mikroorganizmusok érési folyamatokat indukálnak, melyek befolyásolhatják az iszapok szerves anyagainak biológiai-metabolikus aktivitását. Következésképpen további vizsgálatok szükségesek a mikrobiológiai aktivitás mutagenézisben betöltött szerepének megfigyelésére. Ehhez a jövőben széleskörű radioaktivitási méréseket is tervezünk a gyógyiszapokban potenciálisan jelenlévő radioaktív elemek biológiai rendszerben észlelhető mutagén hatásának kimutatása érdekében. Az említett körülmények tekintetében a kapott mutagén frakciók további kémiai analízise, a komponensek elkülönítése és a toxikus összetevők azonosítása szükséges.

A dolgozatban vizsgált rostos és szemcsés típusú anyagok egyike sem mutatott fizikai tulajdonságaikból eredő hatásokat, a kapott eredmények csak kémiai hatásokon alapultak.

A kísérletek humán relevanciáját a következőkben foglalom össze:

A kiváló fizikai tulajdonságai miatt igen széles körben elterjedt, és a mai napig a környezetünkben megtalálható, humán karcinogén azbesztrostok emberi szervezetben történő expozíciójának modellezése kapcsán hozzájárultunk a hatásmechanizmus jobb megismeréséhez. Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a mezotelióma kialakulásának mechanizmusa független lehet a rostok és a mezotélisejtek fizikai kontaktusától.

A szénnanocsövek humán szervezetre gyakorolt potenciális egészségkárosító hatása ma is vitatott. A számos átfogó tanulmányban megjelenő változatos paraméterek nehezítik az eredmények megfelelő értelmezését. Hiányoznak a humán, élettanilag releváns expozíciós utat értékelő, karcinogén hatásokat vizsgáló epidemiológiai tanulmányok is. Ezek alapján a szénnanocsövek környezeti és népegészségügyi kockázatait nem lehet megfelelő módon felbecsülni. *In vivo* tanulmányunkban kapott eredményeink cáfolják azt a feltételezést, hogy a szénnanocsövek

mezoteliómát váltanának ki, a továbbiakban a humán kockázatbecslés más vonalaira szükséges összpontosítanunk.

A peloidkivonatok esetében számos frakcióban statisztikailag szignifikáns mutagenitás figyelhető meg, tehát megfontolandó annak lehetősége, hogy a gyógyiszapok tartalmazhatnak az egészségre potenciálisan káros anyagokat. A kockázatbecslés szempontjából, mivel bakteriális rendszerben dolgoztunk, az így kapott eredmények humán viszonyokra közvetlenül nem extrapolálhatók. Ezen kívül peloidkivonatos kísérleteinkben a gyógyiszapok szerves és szervetlen komponenseit magasabb koncentrációban alkalmaztuk, mint amennyivel az emberi szervezet érintkezhet egyszeri iszapkezelés alkalmával. A metabolikus aktivációval kapott eredményeink potenciális, indirekt kockázatot jelentenek, mivel az emberi bőr metabolizmusban betöltött szerepe elhanyagolható a májenzimekkel szemben, azonban a felszívódó indirekt mutagének már könnyen elérhetik a metabolizáló szerveket. Ismereteink korlátozottak a hámszövet metabolikus aktivitását illetően [40, 41]. Napjainkban a széleskörű népszerűségnek örvendő, gyógyiszapokból készült kozmetikai, illetve a gyógyászatban is alkalmazott termékek otthoni felhasználása újabb problémák felmerüléséhez vezet. A háztartásokban használatba kerülő eredeti peloid készítmények – amelyek feltehetően nagyszámú mikroorganizmust tartalmaznak – a kezelést megelőzően, vízzel keverve lehetőséget biztosítanak a mikrobiológiai éresi folyamatokhoz [39]. E körülmények fontos szerepet játszhatnak a toxicitásban. A gyógyiszapok otthoni használatát megelőző minőségi, aktuális toxicitást felmérő vizsgálatok, gyorsesztek alkalmazása alapvető fontosságú a nem kívánatos toxikus mellékhatások elkerülése érdekében.

## 6. Új eredmények összefoglalása

A rostos és szemcsés részecskék specifikus genotoxicitása témájában elvégzett kísérletek az alábbi új megállapításokra vezettek:

- Igazoltuk az 1-NP-vel különböző módon kezelt állatok vizeletének mutagenitását
- Po. ill. ip. kezelést követően szignifikáns vizeletmutagenitás csak az első 24 órában jelentkezik, vagyis a mutagén metabolitok 24 óra alatt kiürülnek
- Használható modellt dolgoztunk ki az orális expozíciós úton ható szilárd fázison megkötött kémiai anyagok kockázatbecsléséhez
- Kifejlesztettünk egy *in vivo* krónikus, kontaktexpozíciós modellt szilárd fázisú anyagok vizsgálatára, és bizonyítottuk, hogy a kezeletlen ill. 1-NP-vel kezelt azbesztrostok mezotélisejtekre közvetlenül ható krónikus expozíciója nem indukált peritoneális mezoteliómát
- A szénnanocsövek többféle altípusát vizsgálva nem találtunk mutagén és egyéb genotoxikus, csak citotoxikus és mitózisgátló hatást (SWCNT-nél)
- A mezotélisejtekre közvetlenül ható kezelt és kezeletlen szénnanocsövek hosszútávú expozíciója során mezotelióma kialakulását nem észleltük, azonban idegentest típusú granulomatózus reakciót, epitelioid- és többmagvú óriássejteket detektáltunk
- A hévízi és a kolopi iszapminta Ames-tesztben *in toto* nem okoz bakteriális pontmutációt
- Csak bizonyos kémiai frakciók tekinthetők mutagéneknek, a mutagenitás időben változó
- Az iszapminta-frakciók szignifikáns mutagenitásának jellemző mintázata az indirekt- és bázispárszubsztitúció típusú mutagenezis

## Irodalomjegyzék

1. Varga C. *WebmedCentralToxicology* 2011; 2(8):WMC002134.
2. IARC Monographs. Vol 46, IARC, Lyon, 1989, pp. 1-458.
3. IARC Monographs. Vol 14, IARC, Lyon, 1977, pp. 1-106.
4. Varga C. *Mutat Res* 2005; 572:173-174.
5. Varga C. *Medical Hypotheses* 2000; 55(3):225-226.
6. Milette JR, Boone RL, Rosenthal MT, et al. *Sci. Total Environ.* 1981; 18:91-102.
7. Kaczenski JH, Hallenbeck WH. *Environ. Res.* 1984; 35:531-551.
8. Pontefract RD, Cunningham HM. *Nature* 1973; 243:352-353.
9. <http://www.nanotechnology.hu/magyarul/Specmattech.html>, 2012.
10. Szendi K, Varga C. *Magyar Epidemiol.* 2006; 3:59-66.
11. <http://www.nanovip.com/node/2077>
12. Aschberger K, Johnston HJ, Stone V, et al. *Critical Reviews in Toxicology* 2010; 40(9):759-790.
13. van der Zande M, Junker R, Walboomers XF, et al. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2011; 17(1):57-69.
14. Lam CW, James JT, McCluskey R. *Toxicol. Sci.* 2004; 77:126-134.
15. Li Z, Salmen L, Hulderman T, et al. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 37(1):S142.
16. Shvedova AA, Kisin E, Keshava N, et al. (Abstract). In: 227th American Chemical Society National Meeting: 27 March-1 April 2004, Anaheim, CA. Washington, DC, American Chemical Society, IEC 20, 2004.
17. Warheit DB, Laurence BR, Reed KL. *Toxicol. Sci.* 2004; 77:117-125.
18. Szendi K, Varga C. *Egészségtudomány* 2006; 50:73-82.
19. Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, et al. *J. Toxicol. Sci.* 2009; 34:65-76.
20. Takagi A, Hirose A, Nishimura T, et al. *J. Toxicol. Sci.* 2008; 33:105-116.
21. Li Z, Hulderman T, Salmen R, et al. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(3):377-382.
22. Xu YY, Yang J, Shen T, et al. *J Occup Health.* 2012 Aug 23. [Epub ahead of print]
23. Bender T, Balint PV, Balint GP. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61:949-950.
24. Bender T, Karagülle Z, Bálint GP, et al. *Rheumatol. Int.* 2005; 25(3):220-224.
25. Varga C. *Int. J. Biometeorol.* 2010; 56(1):195-197.
26. Maron DM, Ames BN. *Mutat. Res.* 1983; 113:173-215.
27. Varga C, Pocsai Z, Kertai P. *Mutagenesis* 1995; 10(1):43-45.
28. Vine MF. In: *Biological markers in epidemiology.* Hulka BS, Wilcosky TC, Griffith JD (eds.). New York, Oxford University Press, 1990; pp. 125-146.
29. Varga C. *Environ Toxicol Chem.* 1991; 10:1029-1035.
30. Varga C, Szendi K. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1138:73-76.
31. Lassu L. *Környezetvédelmi vizsgálatok.* Nemzeti Szakképzési Intézet, Budapest, 1998.
32. Varga C, Horváth G, Pocsai Zs, et al. *Cancer Lett.* 1998; 128:165-169.
33. Varga C, Pocsai Z, Horváth G, et al. *Anticancer Res.* 1996; 16:811-814.
34. Ember I, Pusztai Z, Gyöngyi Z, et al. *Anticancer Res.* 2000; 20:1563-1566.
35. Gyöngyi Z, Nádas E, Varga C, et al. *Anticancer Res.* 2001; 21:3937-3940.
36. Ember I, Kiss I, Gyöngyi Z, et al. *Eur. J. Cancer Prev.* 2000; 9:439-442.
37. Varga C, Horváth G, Timbrell V. *Cancer Lett.* 1996; 105:181-185.
38. Varga C, Horváth G, Timbrell V. *Cancer Lett.* 1999; 139:173-176.
39. Veniale F, Bettero A, Jobstraibizer PG, et al. *Appl. Clay Sci.* 2007; 36:141-147.
40. Matis EI, Reshetova GG, Novikova SV. *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult.* 1996; 4:22-24.
41. Tateo F, Ravaglioli A, Andreoli C, et al. *Appl. Clay Sci.* 2009; 44:83-94.

## Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani programvezetőmnek, Prof. Dr. Ember Istvánnak a lehetőségért, tanításért, támogatásért.

Szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Dr. Varga Csaba egyetemi docensnek, aki már medikus korom óta ötleteivel, tanácsaival és támogatásával segítséget nyújtott minden munkámmal kapcsolatban.

A vizsgálatok során nyújtott segítséget Harth Csabánénak, Pest Károlynénak, Dr. Murányi Editnek és Gerencsér Gellértnek köszönöm.

Továbbá köszönöm a segítséget minden egyes munkatársamnak, akik a munkánk elvégzésében segítségünkre voltak.

Köszönettel tartozom Prof. Kertai Pálnak (DE) önzetlen szakmai segítségéért, Prof. B.A. Amesnek (Univ. California) a Salmonella törzsekért, H. Kármán Franciskának (MTA-KKKI) a szénnanocsőmintákért, Semjén Dávidnak (PTE) a szövettani értékelésért, valamint Nardai Ilonának (Harkányi Gyógyfürdő) és Bergmann Annamáriának (Hévíz gyógyfürdő és Szent András Reumakórház) a peloidmintákért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a családomnak a támogatást, mellyel a munka során végig mellettem álltak.

## PhD tézis alapjául szolgáló eredeti közlemények

1. Szendi K, Gerencsér G, Murányi E, Varga Cs. Mutagenic activity of peloids in the Salmonella Ames test. *Appl. Clay Sci.* 2012; 55:70-74. (IF<sub>2011</sub>: 2,474)
2. Szendi K, Gerencsér G. Balneoprevenció: Gyógyiszapok genotoxikológiai vizsgálata üstökös-elektroforézissel. *Magyar Epid.* 2011; 8(4):207-212.
3. Szendi K, Gerencsér G, Murányi E, Varga Cs. A balneoterápia lehetséges kockázatai: peloidok mutagén aktivitásának vizsgálata bakteriális mutagenitási tesztben. *Magyar Epid.* 2011; 8(2):109-121.
4. Gerencsér G, Szendi K, Varga Cs. Gyógyiszapok ökogenotoxikológiai vizsgálata. *Magyar Epid.* 2011; 8(2):123-127.
5. Gerencsér G, Murányi E, Szendi K, Varga Cs. Ecotoxicological studies on Hungarian peloids (medicinal muds). *Appl. Clay Sci.* 2010; 50:47-50. (IF: 2,303)
6. Varga Cs, Szendi K. Carbon nanotubes induce granulomas but not mesotheliomas. *In Vivo* 2010; 24:153-156. (IF: 1,159)
7. Szendi K, Murányi E, Gerencsér G, Varga Cs. Gyógyiszapokból készült kivonatok mutagenitásának vizsgálata Salmonella Ames-tesztben. *Balneológia Gyógyf. Gyógyid.* 2009; 28(1):72-78.
8. Szendi K, Varga Cs. Lack of genotoxicity of carbon nanotubes in a pilot study. *Anticancer Res.* 2008; 28:349-352. (IF: 1,390)
9. Varga Cs, Szendi K. Mesothelioma and environmental exposure. A newly developed animal model for fiber exposure. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2008; 1138:73-76. (IF: 2,303)
10. Szendi K, Varga Cs. Előkísérletek a szén nanocsövek potenciális genotoxicitásának és mesothelioma-indukciójának vizsgálatára. *Egészségtud.* 2006; 50:73-82.
11. Szendi K, Varga Cs. Nanotechnológia: Egy új kihívás a környezethigiéne számára. Szén nanocsövek. *Magyar Epid.* 2006; 3:59-66.

12. Varga Cs, Szendi K. A karcinogén 1-nitropirén *in vivo* mutagenitása, egy potenciális azbesztextepozíció modellje. *Magyar Onkol.* 2006; 50:337-340.
13. Varga Cs, Szendi K, Ember I. An *in vivo* model for testing genotoxicity of environmental fibre-associated nitroarenes. *In Vivo* 2006; 20:539-542. **(IF: 1,273)**

### **PhD tézishez kapcsolódó kongresszusi prezentációk (előadások és poszterek)**

1. Varga Cs, László M, Gerencsér G, Szendi K. UV-sugárzás elleni védelem termálvizekkel? [ea] Magyar Balneológiai Egyesület Nagygyűlése, Hajdúszoboszló, 2012. nov. 23-25.
2. Szendi K, Gerencsér G, Varga Cs. Hazai termál- és gyógyvízminták illékony- és szervesanyag-kivonatainak vizsgálata bakteriális mutagenitási tesztben. [ea] Magyar Epidemiológiai Társaság VI. Kongresszusa, Pécs, 2011. nov. 25-26.
3. Szendi K, Gerencsér G, Varga Cs. Hazai termál- és gyógyvízminták illékony- és szervesanyag-kivonatainak vizsgálata bakteriális mutagenitási tesztben. [ea] Magyar Balneológiai Egyesület Nagygyűlése, Harkány, 2011. nov. 18-20.
4. Szabó I, Gerencsér G, Szendi K, Varga Cs. Gyógyiszapok frakcionálása toxicitási és hatástani vizsgálatokhoz. [ea] Magyar Balneológiai Egyesület Nagygyűlése, Harkány, 2011. nov. 18-20.
5. Szendi K, Gerencsér G, Murányi E, Varga Cs. Natív és extrahált gyógyiszapok genotoxicitásának vizsgálata bakteriális mutagenitási tesztben. [ea] Magyar Balneológiai Egyesület Jubileumi Nagygyűlése, Gyula, 2010. nov. 19-21.
6. Gerencsér G, Szendi K, Murányi E, Varga Cs. Gyógyiszapok genotoxikológiai vizsgálata. [ea] Magyar Balneológiai Egyesület Jubileumi Nagygyűlése, Gyula, 2010. nov. 19-21.
7. Szendi K, Gerencsér G, Murányi E, Varga Cs. Further methodological development of genotoxicity studies comparing contaminated environmental samples (soil, peloid etc.) using bacterial mutagenicity test. [ea] The 63<sup>o</sup> General Assembly and International Scientific Congress of the World Federation of Hydrotherapy and Climatotherapy (FEMTEC), Tunisia, 2010. nov. 1-2.
8. Gerencsér G, Szendi K, Varga Cs. New experimental methods for studying different soils and medical muds. [poszter] The 63<sup>o</sup> General Assembly and International Scientific Congress of the World Federation of Hydrotherapy and Climatotherapy (FEMTEC), Tunisia, 2010. nov. 1-2.
9. Szendi K, Gerencsér G, Murányi E, Varga Cs. Methodological development of genotoxicity studies comparing peloids and contaminated soil samples using Ames test. [poszter] 37th World Congress of the International Society of Medical Hydrology and Climatology, Paris, 2010. jún. 23-26.
10. Gerencsér G, Szendi K, Murányi E, Varga Cs. New experimental methods for studying potential toxicity of peloids. [poszter] 37th World Congress of the International Society of Medical Hydrology and Climatology, Paris, 2010. jún. 23-26.
11. Szendi K, Gerencsér G, Murányi E, Varga Cs. Gyógyiszapokból és szennyezett talajmintából készült kivonatok mutagenitásának összehasonlító vizsgálata Salmonella Ames tesztben, módszertani fejlesztés. [ea] Népegészségügyi Tudományos Társaság XVIII. Nemzetközi Kongresszusa, Orosháza-Gyopárosfürdő, 2010. máj. 13-15.
12. Gerencsér G, Szendi K, Murányi E, Varga Cs. Új vizsgálati módszerek a gyógyiszapok tanulmányozásához. [ea] Népegészségügyi Tudományos Társaság XVIII. Nemzetközi Kongresszusa, Orosháza-Gyopárosfürdő, 2010. máj. 13-15.

13. Szendi K, Gerencsér G, Murányi E, Varga Cs. Gyógyiszapok mutagenitásának vizsgálata Ames teszt és üstökös elektroforézis alkalmazásával. [ea] Magyar Balneológiai Egyesület 2009. Évi Nagygyűlése, Hévíz, 2009. nov. 20-22.
14. Gerencsér G, Szendi K, Murányi E, Varga Cs. Új vizsgálati módszerek a gyógyiszapok tanulmányozásához. [ea] Magyar Balneológiai Egyesület 2009. Évi Nagygyűlése, Hévíz, 2009. nov. 20-22.
15. Szendi K, Gerencsér G, Murányi E, Varga Cs. Genotoxicity studies on Hungarian peloids using Ames test and comet assay. [ea] Scientific Congress of The World Federation of Hydrotherapy and Climatotherapy (FEMTEC), Yokohama, Japan, 2009. nov. 8-12.
16. Gerencsér G, Szendi K, Murányi E, Varga Cs. New experimental methods for studying medical muds samples. [poszter] Scientific Congress of The World Federation of Hydrotherapy and Climatotherapy (FEMTEC), Yokohama, Japan, 2009. nov. 8-12.
17. Gerencsér G, Szendi K, Murányi E, Varga Cs. Magyarországi gyógyiszapok értékelése ökotoxikológiai tesztekkel. [ea] 8. Magyar Ökológus Kongresszus, Szeged, 2009. aug. 27-29.
18. Gerencsér G, Murányi E, Szendi K, Varga Cs. Gyógyiszapok mikrobiológiai vizsgálata. [poszter] Magyar Epidemiológiai Társaság IV. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2008. nov. 28-29.
19. Szendi K, Murányi E, Gerencsér G, Varga Cs. Gyógyiszapokból készült kivonatok mutagenitásának vizsgálata Salmonella Ames tesztben. [poszter] Fiatal Higiénikusok Fóruma, Az MHT Ifjúsági Tagozatának IV. Fóruma, Győr, 2008. máj. 29-31.
20. Murányi E, Szendi K, Gerencsér G, Varga Cs. A gyógyiszapok lehetséges egészségi kockázatai. [poszter] Fiatal Higiénikusok Fóruma, Az MHT Ifjúsági Tagozatának IV. Fóruma, Győr, 2008. máj. 29-31.
21. Szendi K, Varga Cs. A karcinogén 1-nitropirén *in vivo* mutagenitása, egy potenciális azbesztexpozíció modellje. [poszter] Népegészségügyi Tudományos Társaság XVI. Nagygyűlése, Pécs, 2008. ápr. 17-19.
22. Murányi E, Szendi K, Gerencsér G, Varga Cs. A gyógyiszapok lehetséges egészségi kockázatai. [poszter] Népegészségügyi Tudományos Társaság XVI. Nagygyűlése, Pécs, 2008. ápr. 17-19.
23. Szendi K, Murányi E, Gerencsér G, Varga Cs. Gyógyiszapokból készült kivonatok mutagenitásának vizsgálata Salmonella Ames tesztben. [poszter] Magyar Balneológiai Egyesület 2007. évi Nagygyűlése, Esztergom, 2007. nov. 16-18.
24. Murányi E, Szendi K, Gerencsér G, Varga Cs. Gyógyiszapokból készült kivonatok mutagenitásának vizsgálata Salmonella Ames tesztben. [poszter] A Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi és Egészségtudományi Koordinációs Központjának, Orvostudományi és Egészségtudományi Szakosztályának Rendkívüli Jubileumi Tudományos Ülése, Pécs, 2007. jún. 9.
25. Varga Cs, Szendi K, Ember I. Environmental exposure and mesothelioma. [poszter] International Oncology Congress, Al Ain, Egyesült Arab Emírátságok, 2007. febr. 17-22.
26. Szendi K, Varga Cs. Relevance of the *in vitro* and *in vivo* studies in genotoxicological research on fibres. [poszter] Nanobiológia mini-szimpozium, MTA PAB Székház, Pécs, 2006. nov. 10.
27. Szendi K, Varga Cs. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatok jelentősége a rostok genotoxikológiai értékelésében. [poszter] Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság III. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2006. nov. 3-4.
28. Varga Cs, Szendi K. Genotoxicity studies on fibres and nanotubes. [ea] Bregenz Summer School on Endocrinology, Bregenz, Austria, 2006. júl. 30-aug. 3.

29. Varga Cs, Szendi K. Relevance of the in vitro and in vivo studies in genotoxicological research on fibres. [poszter] Congress Linz 2006, Alternatives to Animal Experimentation (ALTEX), 2006. jún. 2-4.
30. Szendi K., Varga Cs. A nanotechnológia környezet-egészségügyi kockázatai: Szén nanocsövek potenciális genotoxicitásának és mesothelioma-indukciójának vizsgálata. [ea] Népegészségügyi Tudományos Társaság XV. Nagygyűlése, Siófok, 2006. ápr. 26-28.
31. Varga Cs, Szendi K., Varjas T. Összehasonlító környezet-genotoxikológiai vizsgálatok rostszerű anyagokkal. [ea] Népegészségügyi Tudományos Társaság XV. Nagygyűlése, Siófok, 2006. ápr. 26-28.
32. Szendi K., Varga Cs. Nanotechnológia: új kihívások a környezethigiéne számára. Szén nanocsövek. [ea] Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság II. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2005. ápr. 1-2.